

47



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**"REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MANEJO TERAPÉUTICO  
EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS".**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**  
**P R E S E N T A**  
**ANA LIBIA MEDINA VARELA**

**ASESOR: M. EN F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. MEX.**

**2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicarle a usted que revisamos la TESIS:

“Revisión bibliográfica del manejo terapéutico en pacientes con  
Tuberculosis”

que presenta la pasante: Ana Libia Medina Varela  
con número de cuenta 3661040-1 para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Septiembre de 2001

PRESIDENTE

M.V.Z. Gerardo Cruz Jiménez

VOCAL

M. en F.C. Ma Eugenia Posada Galarza

SECRETARIO

Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda

PRIMER SUPLENTE

M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

SEGUNDO SUPLENTE

Q.F.B. Ma. de Jesús Rodríguez Cadena

*[Handwritten signatures and initials of the voting members]*

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS por el regalo de la vida, por la risa, y por permitirme conocer a lo largo de mi camino a gente maravillosa.

Agradezco a mi Familia:

- A Mis padres por el amor y apoyo que nos han brindado siempre.
- A mis hermanas Maru y Patty porque siempre me han apoyado y son mis mejores amigas.
- A mis cuñados Chava y Rafa porque siempre están listos a ayudar.
- A Erick, Víctor y Alejandro porque son mis niños favoritos.
- A todos mis tíos y primos especialmente a Tío Jorge, Tía Mila, Tía Lucy, Gaby, Jorge, Julia, Maribel, Oli, Pancho y Sergio.

A los Profesores:

- Un agradecimiento muy especial al **Profesor Ricardo Oropeza**, porque con él empecé este tema como trabajo de seminario, siempre estuvo al pendiente de asesorarnos a la maestra Maru y a mí para terminar el proyecto y ahora que está terminado el logro también es suyo.
- A mi directora de tesis la Maestra Ma. Eugenia Posada Galarza porque aunque no seamos los mejores alumnos ella siempre confía en nosotros y nos apoya.
- A todos los profesores que han contribuido con lo que somos ahora especialmente a: Andrea Becerril, Gerardo Cruz, Ma. Esther Revuelta, Patricia Zuñiga.

A mis amigos:

- A Gaby porque eres mi mejor amiga y siempre estás ahí cuando estoy a punto de desfallecer, aunque tu hombro este empapado de tanta lágrima.
- A Lulú y Patty Guerrero por todo lo que me enseñaron y el apoyo que me brindaron para tomar decisiones importantes en el trabajo y especialmente en mi vida (aunque todo lo hice al revés).

- A Martha Lolos, Letty Justo, Jaqueline, Estela Sánchez, Yolanda Amigot. Por estar siempre tan cerca.
- A Josefina, Carmen, Tais, Patty Miranda, Macaria, Gabriel, Isela, Misael, el Club Sobreviviendo, El Club de Mickey, Raffles, Angélica, etc. Por compartir la época más difícil e importante para todos.
- A Gudelia, Rosario, Guadalupe, Maricela López, Maricela Mata, Belcy, Silvia, Toño Morales porque a pesar de los años seguimos teniendo contacto y nos apoyamos y en recuerdo de la etapa más feliz y despreocupada que es la preparatoria.
- Al QBP Ruben Cruz, Betty, Adalid, Imelda, Luzma, Luis, Lupita, Dr. Gerardo Tapia, Dra. Rocio Hannibal, porque aprendí muchas cosas con ellos, como persona y como profesionalista.
- Al QFB Eduardo Meza P. y las plebes Olga, Norma, Conchita, Angélica, Chayito e Irma, porque me enseñaron una forma diferente de ver la vida, no permitieron que me sintiera tan sola y tan lejos de mi familia.
- A las personas que conocí en Byk Gulden que me enseñaron a respetar el trabajo de cada cuál, reconocieron el mío y además me brindaron su amistad (Ing. Guadarrama, Arturo Gamboa, Juan Antonio Herrera, Tere Ordaz, Tere Flores, Patty Montiel, Felipe Navarrete, Irma Manzano, Jazmín Slemman, Ing. Dagoberto Perea, Ing. Oscar Viguera, Ing. Toño Pérez, Juan Ponce, las chicas de Area Aséptica, los chicos de líquidos, los señores de sólidos, Sr. Carlitos y Juanito Nasario, Ray y Arturo, Ing. Flores, Arq. Carrasco, Oscar Iturriaga, Eduardo Rodríguez, Carlitos Díaz, Patty Chávez, Ing. Ayala). Araceli Torres y Edgar Esperanza por el reencuentro.

# INDICE

Introducción .....	1
Objetivo .....	2
Abreviaturas .....	3
<b>1. Generalidades</b>	
1.1 Historia .....	4
1.2 Clasificación de la Tuberculosis .....	5
1.3 Transmisión y Patogenia .....	5
1.4 Agente Etiológico .....	11
1.5 Características del Microorganismo	
1.5.1 Fisiología .....	12
1.5.2 Composición química .....	13
1.5.3 Resistencia .....	13
1.5.4 Patogenicidad .....	13
1.6 Datos Clínicos	
1.6.1 Tuberculosis Pulmonar .....	14
1.6.2 Tuberculosis No Pulmonar	
1.6.2.1 Tuberculosis renal y genitourinaria .....	15
1.6.2.2 Tuberculosis congénita .....	16
1.6.2.3 Meningitis tuberculosa .....	16
1.6.2.4 Tuberculosis gastrointestinal y peritoneal .....	17
1.6.2.5 Tuberculosis ósea .....	17
1.6.2.6 Pericarditis tuberculosa .....	18
1.6.3 Tuberculosis y SIDA .....	18
1.7 Diagnóstico .....	19
1.7.1 Tuberculosis pulmonar .....	20
1.7.2 Tuberculosis renal .....	20
1.7.3 Tuberculosis y embarazo .....	21
1.7.4 Tuberculosis congénita .....	21
1.7.5 Meningitis tuberculosa .....	22
1.7.6 Uveitis .....	22
1.7.7 Pericarditis tuberculosa .....	22
1.7.8 Tuberculosis gastrointestinal y peritoneal .....	23
1.7.9 Tuberculosis ósea .....	24
1.7.10 Tuberculosis y SIDA .....	24
1.8 Prueba de la Tuberculina (prueba de Mantoux)...	26

<b>2. Procedimientos en Microbiología Clínica</b>	<b>29</b>
<b>2.1 Muestras para el Diagnostico de la tuberculosis</b>	<b>30</b>
2.1.1 Muestras para el diagnóstico	
2.1.1.1 Expectoración	30
2.1.1.2 Lavado bronquial	31
2.1.1.3 Lavado gástrico	31
2.1.1.4 Orina	32
2.1.1.5 Heces	32
2.1.1.6 Líquido cefalorraquídeo	32
2.1.1.7 Líquido pleural y de ascitis	32
2.1.1.8 Hemocultivos	32
2.1.1.9 Biopsias y material desecado	33
2.1.1.10 Muestras de tejido	33
2.1.2 Conservación y transporte de muestras	33
<b>2.2 Baciloscopia</b>	<b>33</b>
2.2.1 Tinción de Ziehl-Neelsen	34
2.2.2 Técnica de Truant	38
<b>2.3 Cultivo</b>	<b>39</b>
2.3.1 Descontaminación de las muestras	39
2.3.2 Medios de Cultivo	
2.3.2.1 Medios sólidos	41
2.3.2.2 Medios líquidos	41
2.3.2.3 Control de calidad	43
2.3.3 Procedimiento para la siembra	43
2.3.3.1 Revisión de los tubos de cultivo	43
2.3.4 Técnicas Genéticas	44
<b>2.4 Procesos de Identificación</b>	
2.4.1 Métodos Bacteriológicos	45
2.4.2 Métodos Bioquímicos	48
2.4.3 Métodos genéticos de Biología Molecular	50
2.4.3.1 Método radiométrico BACTER	51
2.4.3.2 Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	51
2.4.3.3 Identificación de cepas por RFLP	51
2.4.3.4 Identificación de antígenos por ELISA	51
2.4.3.5 Identificación de anticuerpos por ELISA	52
2.4.3.6 Sondas de ácidos nucleicos	52
2.4.4 Otros métodos	
2.4.4.1 Cromatografía	53

2.5 Estudios de Sensibilidad a Antimicrobianos	
2.5.1 Detección de resistencia <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	53
2.5.2 Finalidad de la detección de la resistencia	54
2.5.3 Métodos de Sensibilidad <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	55
2.5.3.1 Métodos de referencia	55
2.5.3.2 Sistemas semi o automatizados	56
2.5.3.3 Detección de genes de resistencia	57
2.5.3.4 Otros métodos en desarrollo	58
2.5.4 Detección de resistencia de otras micobacterias	59
2.6 Marcadores epidemiológicos	
2.6.1 Marcadores genéticos	60
2.6.2 Otros Marcadores	61
<b>3. Manejo Terapéutico</b>	<b>62</b>
3.1 Alternativas de solución	63
3.2 Prevención	63
3.3 Medidas de control	65
3.4 Estudio de contactos	66
3.5 Control y evaluación del tratamiento antimicrobiano	67
3.6 Terapéutica de Observación Directa (TOD)	68
3.7 Cirugía	71
<b>4. Terapia Farmacológica</b>	
4.1 Principio de la profilaxis	76
4.2 Tratamiento de la tuberculosis	77
4.2.1 Isoniacida	84
4.2.2 Rifampicina	88
4.2.3 Etambutol	91
4.2.4 Estreptomina	93
4.2.5 Pirazinamida	96
4.3 Tuberculosis Multirresistente	97
4.3.1 Clasificación de los medicamentos	97
4.3.2 Medicamentos alternativos en el tratamiento	
4.3.2.1 Aminoglucósidos	103
4.3.2.2 Ácido para-aminosalicílico (PAS)	105
4.3.2.3 Amoxicilina	109
4.3.2.4 Cloloserina	110



4.3.2.5	Ansamicina	112
4.3.2.6	Etionamida	112
4.3.2.7	Fluoroquinolonas	113
4.3.2.8	Morínamida	117
4.3.2.9	Protionamida	117
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>120</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>125</b>
<b>7.</b>	<b>Apéndices</b>	
Apéndice 1	Técnica de Ziehl-Neelsen (Preparación de Reactivos)	126
Apéndice 2	Medio de Löwestein-Jensen (Preparación)	129
Apéndice 3	Medio de Stonebrink (Preparación)	131
Apéndice 4	Antituberculosos que se proveen en México	132
Apéndice 5	Glosario	137
<b>8.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>139</b>

## INDICE DE TABLAS

	PAGINA
Tabla 1 Cirugía en Tuberculosis	4
Tabla 2 Micobacterias "atípicas"	14
Tabla 3 Métodos de Diagnóstico de Laboratorio para Tuberculosis	29
Tabla 4 Identificación de Micobacterias de crecimiento rápido	47
Tabla 5 Identificación de lentos crecedores fotocromógenos	47
Tabla 6 Identificación de lentos crecedores escotocromógenos	49
Tabla 7 Identificación de no cromógenos de crecimiento lento	50
Tabla 8 Candidatos en que la profilaxis contra tuberculosis es de alta prioridad. Grupos de Alto Riesgo	64
Tabla 9 Indicaciones actuales de Cirugía en Tuberculosis.	71
Tabla 10 Fármacos Antituberculosos	78
Tabla 11 Tratamiento Primario Supervisado	79
Tabla 12 Riesgo de los antituberculosos durante el embarazo	80
Tabla 13 Clasificación de los fármacos en orden de preferencia para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.	98
Tabla 14 Características de los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.	99
Tabla 15 Régimen de "Tercera Línea" aceptable antes de conocer (o en ausencia de) los resultados de las pruebas de sensibilidad.	100
Tabla 16 Regímenes de "tercera línea" aceptables en si los bacilos son resistentes a Isoniacida pero son sensibles a Rifampicina.	101
Tabla 17 Régimen de "tercera línea" aceptable para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.	102
Tabla 18 Fármacos potenciales para el tratamiento de infecciones por Tuberculosis.	119
Tabla 19 Costo de los fármacos antituberculosos utilizados en el tratamiento primario de la Tuberculosis	132
Tabla 20 Costo de los fármacos antituberculosos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.	132
Tabla 21 Fármacos antituberculosos que se proveen en México (presentación y costo)	133-136

## INTRODUCCION

La tuberculosis, es una de las enfermedades más antiguas del hombre la cuál es provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, se considera una afección infecto contagiosa y aún una de las más ampliamente difundidas.

El bacilo tuberculoso puede infectar primariamente a los pulmones y en algunas ocasiones extenderse a otros órganos (tuberculosis diseminada) incluyendo hígado, bazo, piel, huesos, articulaciones, riñones, meninges, etc.

Para contagiarse debe haber un contacto frecuente, familiar o una convivencia con personas infectadas. Es muy raro contagiarse de forma casual por un contacto esporádico en la calle.

En la mayoría de los casos la enfermedad inicial es generalmente silenciosa, el bacilo inhalado es fagocitado por macrófagos alveolares y destruido, o bien se reproduce intracelularmente causando pequeñas lesiones localizadas llamadas tubérculos. La enfermedad puede reactivarse después de años de permanecer inactiva.

Hay problemas especiales en el tratamiento de la tuberculosis, tiende a ser extremadamente crónica, pero puede originar complicaciones mortales hiperagudas.

Los microorganismos con frecuencia son intracelulares, con períodos prolongados de inactividad metabólica, tienden a desarrollar resistencia a cualquier fármaco. Por lo tanto para retrasar la aparición de esta resistencia suele utilizarse farmacoterapia combinada.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente un tercio de la población mundial está infectado por *Mycobacterium tuberculosis*.

En México de acuerdo con las cifras notificadas ha ocurrido incremento en el número de casos esperados en los últimos años, principalmente en adultos jóvenes de ambos sexos. Se estima una tasa de 51.7 casos por 100 000 habitantes.

La importancia de realizar este trabajo es debido a que en los últimos años, el promedio de casos nuevos de tuberculosis se han incrementado considerablemente, entre los factores que explican este incremento están la asociación con VIH y SIDA, alcoholismo y diabetes mellitus que a su vez se han incrementado.

## **OBJETIVO:**

Llevar a cabo una revisión biblio-hemerográfica sobre el manejo terapéutico de los pacientes con tuberculosis, para establecer una guía fármaco terapéutica en este padecimiento, incluyendo las técnicas de laboratorio útiles para el diagnóstico y el seguimiento de la terapia.

## ABREVIATURAS

- **BCG:** Bacilo de Calmette y Guerin
- **CDC:** Centers for Disease control and prevention
- **CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **INH:** Isoniacida
- **LCR:** Líquido Cefaloraquídeo
- **MAC:** Complejo *Mycobacterium avium* intracelulare
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- **PPD:** Derivado Proteico Purificado
- **SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **TAES:** Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
- **TB:** Tuberculosis
- **TBRMF:** Tuberculosis Resistente a Múltiples Fármacos
- **TOD:** Terapéutica de Observación Directa
- **VIIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- **Volp:** Volumen de distribución

# 1. GENERALIDADES

## 1.1 HISTORIA

La tuberculosis ha sido descubierta en las vértebras de hombres del neolítico y en huesos de animales prehistóricos. Ha sido referida en la cultura hindú, china, babilónica, hebrea y asiria. (3) En nuestro continente existen evidencias físicas de este padecimiento en poblaciones precolombinas. Morse encontró siete ejemplares con patología ósea en una serie de 1,000 esqueletos procedentes de Norteamérica; de igual manera en restos procedentes tanto de mesoamérica, como del Perú y Chile, se han hallado materiales óseos con lesiones sugestivas de tuberculosis, (4) también existen figuras aztecas que hacen referencia a la enfermedad, en donde se observa la existencia de tuberculosis vertebral y pulmonar. En la edad media y en el renacimiento también se han dado referencias sobre la tuberculosis en donde era un verdadero jinete del Apocalipsis. (3)

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas del hombre y aún una de las más ampliamente difundidas. Sin embargo, la relación entre la enfermedad pulmonar y las formas extrapulmonares no se estableció sino hasta 1804 con los escritos de Laënc. (5) Fracastorius, en la primera mitad del siglo XVI, sospecho de su naturaleza infecciosa, y en 1865 Villemin demostró que la enfermedad podía transmitirse inoculando material tuberculoso. En 1882 Koch demostró el bacilo de la tuberculosis mediante métodos de tinción especiales, lo aisló y desarrollo en cultivo puro, y reprodujo la enfermedad inoculando el bacilo, (6) Koch realizó uno de los trabajos más perfectos en la investigación bacteriológica. Buscó, además afanosamente un remedio para curar la temida enfermedad pero, sus esfuerzos fueron infructuosos y solamente logró que se aplicara la tuberculina sin tener los resultados esperados. Murió sin conocer aún un remedio efectivo para curar la tuberculosis. (3)

En el campo de la cirugía hay evidencias históricas de los esfuerzos de grandes cirujanos en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y sus complicaciones (tabla 1).

**Tabla 1**  
**Cirugía en Tuberculosis (3)**

Boglin y Gilchrist	Neumotórax abierto	1696
Kunner	Cirugía en tuberculosis	1829
Morles	Neumotórax	1834
Glunk y Block	Resección	1882
Forlanini	Neumotórax intrapleural	1882
Spengler	Colapso apical resecaando costillas	1890
Shede	Toracoplastia	1890
Tuffier	Apicolisis	1897
	Tratamiento de cavernas 306 casos	
Vadya y Banyai	Neumoperitoneo	1902
Stuertz	Sección del nervio frénico	1911
Sauerbuch	Tornocoplastia extrapleural	1918
Schmidt	Neumotórax extrapleural	1930
Nessen	Neumonectomía oclusión bronquial	1931
Monaldi	Drenaje de cavernas	1938

En épocas más recientes, no fue sino a mediados del siglo XX cuando la introducción de la quimioterapia antituberculosa marcó el inicio del declive epidemiológico de la enfermedad en los países industrializados, mientras que el Tercer Mundo se comportó como reservorio dadas las condiciones socioeconómicas imperantes. Con el advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resurge la tuberculosis como problema prioritario de salud pública, al modificar su magnitud y naturaleza.(5,7)

La Tuberculosis fue declarada emergencia mundial en 1993 por la OMS (7).

## 1.2 CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

De conformidad con la clasificación internacional de Enfermedades de la OMS, en su IX revisión, la tuberculosis se codifica de la manera siguiente:

Código OMS

- Infección tuberculosa primaria. (010)
- Tuberculosis pulmonar. (011)
- Otras tuberculosis del aparato respiratorio. (012)
- Tuberculosis de las meninges y del sistema nervioso central. (013)
- Tuberculosis de los intestinos, del peritoneo y de los ganglios mesentéricos. (014)
- Tuberculosis de los huesos y de las articulaciones. (015)
- Tuberculosis del aparato genitourinario. (016)
- Tuberculosis de otros órganos (017)
- Tuberculosis miliar (018)

La tuberculosis pulmonar bacilosópicamente confirmada, es la fuente de infección más frecuente y constituye el objetivo fundamental de las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento, para el control de la enfermedad.

Todo caso de tuberculosis (códigos del 011 al 018) deberá ser registrado en los establecimientos para la atención médica por medio de su expediente clínico, la tarjeta de tratamiento y el registro local de casos y notificado de conformidad con las disposiciones técnicas aplicables en materia de vigilancia epidemiológica. (1)

## 1.3 TRANSMISION Y PATOGENIA

La Tuberculosis es una enfermedad compleja debido a que existen varios factores que favorecen su desarrollo y la ocurrencia de los mismos varia entre individuos y entre grupos humanos. Entre tales condiciones destacan:



1. Virulencia del bacilo: esta dada por la capacidad de crecimiento, de invasividad y quizá lo más importante, la habilidad del microorganismo para evadir la respuesta inmune del hospedero.
2. La respuesta inmune del hospedero, a su vez dependerá de:
  - a) *Constitución genética*. Algunos individuos y grupos étnicos tienen una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad, debido posiblemente a la participación de las moléculas del complejo principal de la histocompatibilidad.
  - b) *Condiciones socioeconómicas*. La incidencia de la tuberculosis es mayor en las clases sociales con menos recursos económicos, en que las condiciones de marginación como desnutrición, hacinamiento, falta de servicios sanitarios, agua, atención médica, baja escolaridad, grupos de alto riesgo (niños, ancianos, drogadictos), son determinantes. (4)

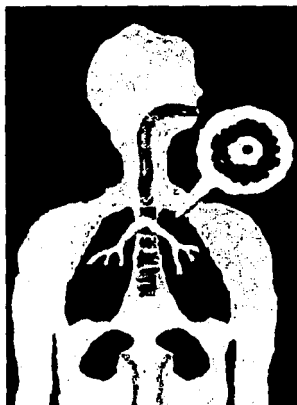


Fig. 1  
Implantación en el alvéolo de  
*Mycobacterium tuberculosis*. (8)

*Mycobacterium tuberculosis* se transmite por la inhalación de gotas de secreción que contienen el bacilo viable y cuya fuente son los hospederos con enfermedad activa (8,9). Estas pequeñas gotas se producen cuando el enfermo tose, estornuda o habla y ocasionalmente durante la manipulación de muestras biológicas en el laboratorio clínico. Las gotas de 1 a 5  $\mu\text{m}$  de diámetro, son las que quedan suspendidas en el aire, pudiendo permanecer así por largo tiempo en espacio cerrado.

Estas pequeñas gotas son las de mayor importancia para la transmisión de la enfermedad, ya que las gotas de mayor tamaño no sirven como vehículos efectivos en la propagación de la infección, al no quedar suspendidas en el aire; y aún en el caso de ser inhaladas no llegan al



alvéolo debido a que se quedan atrapadas en la mucosa orofaríngea o en la pared de la tráquea y bronquios principales, siendo posteriormente eliminadas con el moco.

Una vez que los bacilos salvan los mecanismos de defensa inespecíficos de la mucosa del árbol traqueobronquial se implantan en el alvéolo (fig. 1), en donde se multiplican sin resistencia aparente del hospedero; posteriormente son fagocitados por los macrófagos, en donde pueden permanecer viables y aún seguir multiplicándose. Los macrófagos infectados migran a los ganglios linfáticos diseminando a los bacilos por vías linfática y sanguínea a cualquier órgano de la economía. (4)

Después de que la bacteria entra en el pulmón se desarrolla una reacción inflamatoria en el parénquima denominado complejo primario o de Ghon (fig. 2). Estos complejos son lesiones pequeñas que pueden curar espontáneamente o evolucionar a la necrosis caseosa del tejido pulmonar, con la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad. Este complejo primario generalmente cura, pero pueden conservarse bacilos que guardan la capacidad de reactivación, sobre todo en individuos con supresión inmunológica. Así la tuberculosis puede manifestarse como infección primaria o reactivación, puede afectar a cualquier órgano, aunque en más del 90% de los casos la afección es pulmonar. (10)

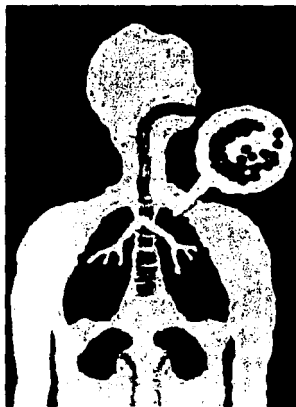


Fig. 2  
Reacción inflamatoria  
Complejo primario o de Ghon (8)

El sitio usual de la enfermedad es el pulmón pero también se pueden involucrar otros órganos. La infección primaria generalmente es asintomática.

La Tuberculosis se puede expandir a través de la sangre y vasos linfáticos a áreas distantes del cuerpo causando la tuberculosis diseminada (11,12). En la enfermedad diseminada, los órganos y tejidos afectados puede incluir el pericardio, cavidad abdominal (peritoneo), laringe, bronquios, nódulos linfáticos cervicales, huesos y articulaciones, sistemas reproductores y urinarios de hombres y mujeres (genitourinario), ojos, estómago, meninges y piel. (11,9) (fig. 3)

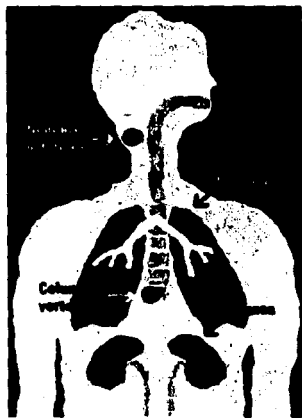


Fig. 3  
Organos que afecta la  
Tuberculosis diseminada (8)

La fuente usual de la tuberculosis renal es la reactivación de focos que se originan por diseminación hematogena del bacilo de la tuberculosis después de una infección pulmonar primaria; rara vez principia en el aparato genital. Estos órganos también pueden infectarse de manera similar por diseminación hematogena o secundaria a una infección renal. En el sistema genitourinario, el riñón y posiblemente la próstata, son los sitios primarios de infección tuberculosa. Todos los demás órganos genitourinarios son afectados, ya sea por vía ascendente (de la próstata a la vejiga), o descendente (del riñón a la vejiga, de la próstata al epidídimo). Los testículos pueden llegar a ser afectados por extensión directa de la infección epididimaria. Los oviductos se afectan con mayor frecuencia que los ovarios y el útero.(11)

- El riñón y el uréter pueden mostrar pocas alteraciones macroscópicas. Sin embargo, los nódulos caseosos en el parénquima renal y la formación de abscesos con destrucción de tejido y fibrosis producen con frecuencia daño extenso. Es común que haya calcificación de las lesiones. El uréter y los cálculos están engrosados y puede haber estenosis con destrucción total del tejido renal funcional situado arriba. (11)

La vejiga muestra inflamación de la mucosa y tubérculos submucosos que se necrosan y forman úlceras. Posteriormente, o durante la cicatrización, hay fibrosis de la pared vesical. En los órganos genitales se encuentran tubérculos con necrosis caseosa y calcificación. Al microscopio, se ven tubérculos típicos y suele ser fácil demostrar los bacilos de la tuberculosis en las lesiones.

Siempre que se encuentra una tuberculosis de vías urinarias, es necesario buscarla en otras partes del cuerpo. (11)

Se considera a la tuberculosis peritoneal como resultado de la reactivación de focos latentes, establecidos previamente por diseminación hematogena de un foco primario en el pulmón (mismo que pudo haber sanado y no ser radiológicamente aparente). Sólo una sexta parte de los casos se asocia con tuberculosis pulmonar activa. Ocasionalmente se presentan casos relacionados a diseminación por contigüidad de lesiones fímicas a nivel del intestino o de aparato reproductor femenino.

La tuberculosis peritoneal es una forma poco frecuente de tuberculosis; el cuadro clínico suele ser poco relevante (13). Tras la reactivación, tanto el peritoneo parietal como el visceral se cubre de tubérculos. Un 97% de los pacientes concurren con ascitis al momento del diagnóstico, mientras que sólo el 3% manifiestan una variante "seca", más avanzada, con predominio de adherencias fibrosas. (5)

La tuberculosis torácica o lumbar (enfermedad de Pott) puede acompañarse de una lesión activa en vías genitourinarias o presentarse como un hallazgo aislado. Suele ser una enfermedad de niños en naciones del tercer mundo y los de edad avanzada en EUA y ocurrir más comúnmente antes de la pubertad; la infección en adultos es rara. Se ha observado osteomielitis tuberculosa secundaria a inoculación cutánea. (14)

La Tuberculosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo y a nivel ocular, la afección se presenta del 1 al 2% en la población general. Con el surgimiento de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), a principios de la década de los 80's, la incidencia de tuberculosis pulmonar se ha incrementado y con ella, la posibilidad de que la uveítis tuberculosa se presente con mayor frecuencia. La inflamación intraocular suele ser secundaria a la infección del *M. tuberculosis* o como una reacción de hipersensibilidad los componentes antigénicos de la micobacteria. La vía de entrada al globo ocular es principalmente a través del torrente sanguíneo y las manifestaciones oculares más comunes son la coroiditis multifocal y la iridociclitis crónica. Los mecanismos inmunogénicos son por hipersensibilidad tipo IV, con alteraciones como queratitis, en enfermedad flictenular, epiescleritis, uveítis anterior granulomatosa y vasculitis retiniana. (15)

La importancia de la coincidencia de TB con el embarazo radica en que, en las mujeres gestantes el espectro de complicaciones de la infección se amplía, incluyendo: la influencia que las modificaciones fisiológicas, hormonales e inmunológicas del embarazo pueden ocasionar sobre la evolución de la TB, los efectos adversos que sobre el curso del embarazo puede tener la infección, la posible afectación del feto y el riesgo de TB congénita (10).

En pediatría, la tuberculosis postprimaria en orden de frecuencia con que se presenta es: ganglionar, miliar, meníngea, ósea, peritoneal y renal, y tiene una incidencia entre el 20 y 30% en lactantes y menores de cuatro años de edad. Generalmente dichas formas clínicas se presentan en un periodo de seis a nueve meses después de una infección mal tratada.(16)

La meningitis tuberculosa es causada por la rotura de un tuberculo meníngeo resultante de una diseminación hematológica temprana del bacilo de la tuberculosis de un foco pulmonar, o puede ser consecuencia de una diseminación miliar. Su mayor frecuencia es en niños de uno a cinco años.(14)

En el órgano blanco el bacilo puede seguir dos caminos: 1) Ser destruidos o 2) que persista en el tejido en forma latente por un periodo de años. Los focos de infección generalmente se encuentran en los lóbulos superiores de los pulmones, corteza renal y las zonas de crecimiento de los huesos largos. Se presume que las concentraciones de oxígeno en estos órganos favorecen la supervivencia del bacilo. En estudios *in vitro* se ha confirmado este hecho. La ocurrencia de algunos de estos eventos depende de dos condiciones: a) de la actividad microbicida del macrófago y b) la virulencia del bacilo. Si los microorganismos no son eliminados en su totalidad, viene una etapa conocida como simbiosis, en ésta los bacilos se multiplican en el interior de las células monocíticas que se están incorporando por la vía hematológica, atraídas por factores quimiotácticos derivados de productos del bacilo, o bien por citocinas liberadas por los propios macrófagos activados. En esta fase, los macrófagos no producen daño tisular evidente; de igual manera, los bacilos no dañan a los macrófagos, y en este período hay una gran proliferación bacilar, así como un importante reclutamiento de macrófagos en el sitio de la lesión. El hallazgo desde el punto de vista patológico caracteriza a la infección tuberculosa primaria y de la reactivación, es la formación de granulomas, como respuesta al desarrollo de una intensa reacción inmune de tipo celular. El granuloma tuberculoso está constituido por acumulación de macrófagos, células epiteloides, células gigantes multinucleadas, que son macrófagos fusionados con núcleos en la periferia (célula gigante tipo Langhans) y linfocitos T rodeando al granuloma. En el centro del mismo existe necrosis caseosa que habitualmente se licuifica, permitiendo la eliminación de los bacilos a través de los bronquios y su diseminación a otras áreas del parénquima pulmonar y al resto del organismo. Esta diseminación se lleva a cabo por vía hematológica al erosionarse los vasos sanguíneos adyacentes. La licuefacción del material caseoso finalmente da lugar a la formación de cavidades y fibrosis de los órganos afectados.(4)

La tuberculosis producto de reactivación, es la manifestación más común de enfermedad tuberculosa en el adulto. En la mayoría de los casos ocurre por activación endógena de los focos latentes de la infección primaria, en otros casos la reinfección ocurre por una nueva exposición a las micobacterias. La curación se manifiesta por fibrosis y contracción del tejido afectado.(4,10)

La tuberculosis pulmonar bacilosópicamente confirmada, es la fuente de infección más frecuente y constituye el objetivo fundamental de las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento, para el control de la enfermedad (1).

Existe un método rápido y sencillo de tipificación de DNA para identificar las cepas responsables de la transmisión de la enfermedad y poder encontrar la fuente de infección. También detecta microepidemias en una comunidad, que en condiciones normales sería indetectable. Además que el método de tipificación molecular, provee un medio apropiado para distinguir tuberculosis que fue directa y recientemente adquirida de la tuberculosis que fue reactivada de una infección latente. (17)

Todo caso de tuberculosis deberá ser registrado en los establecimientos para la atención médica por medio de su expediente clínico, la tarjeta de tratamiento y el registro local de casos y notificado de conformidad con las disposiciones técnicas aplicables en materia de vigilancia epidemiológica.(1)

#### 1.4 AGENTE ETIOLOGICO.

*M. tuberculosis* y *M. bovis* pertenecen al orden de los Actinomicetales, familia Mycobacteriaceae (18). Son bacilos delgados, algunas veces ligeramente curvos, de 0.2 a 0.6 µm de diámetro, y 1 a 4 µm de largo. Se presentan aislados, pero a veces se observan en grupos pequeños, en ocasiones como masas compactas donde no pueden distinguirse los bacilos individuales. Los bacilos de la variedad humana tienden a ser algo más largos y delgados que los de tipo bovino, pero la morfología de ambos es variable, y ese carácter no sirve para diferenciarlos. En los tejidos suele conservarse la forma bacilar; en cultivos, algunas veces se observan formas filamentosas más largas con células hinchadas o en forma de masa que semejan el bacilo diftérico.(6)

Los bacilos de la tuberculosis son aerobios, no esporulados, no capsulados e inmóviles. (18) Es notable la estructura granulosa de las células individuales. A menudo se observan vacuolas en abundancia; incluso pueden dar a las células teñidas el aspecto de una cadena de cocos. El significado de los cuerpos pequeños, que se tiñen intensamente, observados ocasionalmente dentro de las células, se ha interpretado en varias formas, pero se cree que sean gránulos de polifosfato; también se observan vacuolas lipídicas, que se tiñen con colorantes lipofílicos.(6)

Los bacilos de la tuberculosis no pueden teñirse con los métodos usuales eficaces con otras bacterias, se tiñen fácilmente con la técnica de Ziehl-Neelsen (fucsina fenicada con calor) y cuya decoloración no es fácil, aún con alcohol acidificado (ácido alcohol resistencia). Esta última es su principal característica y se debe a la composición de su pared celular, rica en lípidos de alto peso molecular. Todos los microorganismos que se tiñen con la técnica de Ziehl-Neelsen son llamados "bacilos ácido alcohol resistentes" o BAAR y aunque *M. tuberculosis* y *M. bovis* son BAAR, el resto de las micobacterias y algunos actinomicetales y corinebacterias también lo son y la presencia de BAAR en un producto clínico o animal no indica que necesariamente se trate de *M. tuberculosis* o de *M. bovis*. En cultivos recientes pueden observarse bacilos que no son acidorresistentes.(18)

Much describió en 1907 unos gránulos que llevan su nombre, no son acidorresistentes pero si gram positivos; se presentan en el material de abscesos fríos y en otras partes donde no pueden demostrarse bacilos acidorresistentes, pero que, no obstante, resultarán infecciosos. (6)

En cultivos en caldo se forma una capa de crecimiento gruesa, arrugada, que tiende a desparramarse a los lados del frasco; pueden desprenderse masas de bacilos y caer al fondo en forma de sedimento apelmazado. La superficie del cultivo en medios sólidos suelen ser seca y granular, con zonas nodulares y prominentes. La variedad humana del bacilo de la tuberculosis suele producir un cultivo amarillo pálido o anaranjado sobre medios que contienen suero, y de color crema o blanco en ausencia del mismo. (6)

## 1.5 CARACTERISTICAS DEL MICROORGANISMO

### 1.5.1 FISILOGIA

Los bacilos de la tuberculosis son aerobios obligados, aunque *M.bovis* puede ser microaerófilo en su aislamiento primario. Los bacilos de la tuberculosis se desarrollan mejor a 37°C y no hacen en absoluto por debajo de 30°C o por encima de 42°C. La proliferación es relativamente lenta, y se requieren generalmente de 4 a 6 semanas para lograr un desarrollo abundante; pueden aparecer colonias diminutas en ocho a diez días.

Para aislarlos por primera vez se necesitan medios enriquecidos, que por lo general contienen huevo, glicerol y algunas ocasiones colorantes para inhibir el desarrollo de contaminantes. Los medios que suelen usarse en las modificaciones de Jensen al medio de Löwestein, que contiene huevo, harina de papas, infusión de médula ósea, citrato, glicerol y asparagina y verde de malaquita; el medio de papas con yema de huevo de la Sociedad Norteamericana Trudeau; y la modificación de McNabb o de Frobisher al medio de Petragnani.

Después del aislamiento primario el desarrollo es mucho más fácil y en medios más simples. El bacilo de la tuberculosis humana crece bien sobre agar nutritivo o caldo conteniendo glicerol (2 a 5 %) y se ha cultivado en diversas soluciones sintéticas. Una de las que se conocen mejor es el medio sintético de Long que contiene glicerol, asparagina, citrato y sales inorgánicas.

Las reacciones bioquímicas de los bacilos de la tuberculosis no se han estudiado extensamente. En caldo con glicerol los cultivos del tipo bovino se hacen alcalinos, mientras que los del tipo humano se hacen ligeramente ácidos. La prueba común de fermentación no es fácil de aplicar a los bacilos de la tuberculosis por su crecimiento lento. La incubación necesariamente prolongada tiende a dar resultados

contradictorios posiblemente por la descomposición de ácidos orgánicos, desaminación concurrente, etc. Se forma ureasa y el nitrato se reduce a nitrito por acción de la variedad humana, pero no por la bovina; la producción de catalasa es débil. (6)

### 1.5.2 COMPOSICION QUIMICA.

La composición química de las micobacterias ha sido investigada más intensamente que la mayor parte de las bacterias. Las micobacterias son de particular interés debido a su alto contenido lipídico y a la naturaleza original de sus componentes lipídicos; los lípidos pueden constituir hasta 40 % del peso seco de la célula. Las proteínas celulares constituyen otra clase principal de componentes de las micobacterias, e incluyen a la tuberculina. Los polisacáridos, además de los que se encuentran en los glucolípidos se ven en cantidades relativamente pequeñas.

A causa de su relación con la fisiología celular y la virulencia, los lípidos de las micobacterias son de interés particular. Muchos de los lípidos están relacionados con la estructura de la pared celular y son responsables, en parte, de algunas características celulares, como la tinción acidorresistente, hidrofobicidad e índices lentos de desarrollo.

### 1.5.3 RESISTENCIA.

Aunque poseen casi la misma resistencia al calor que las células vegetativas de otras bacterias, los bacilos de la tuberculosis son relativamente resistentes a la desecación, desinfectantes químicos, y otros factores ambientales perjudiciales, muy probablemente como consecuencia de los lípidos que contienen. Los bacilos pueden seguir viviendo semanas o meses en esputo líquido, en esputo seco conservado en lugar frío y oscuro hasta seis a ocho meses. (6,10)

### 1.5.4 PATOGENICIDAD.

Actualmente se considera a *M. tuberculosis* como un complejo que incluye las especies *M. bovis*, *M. microti* y *M. africanum*, que es agente causal de la tuberculosis. Además de *M. leprae*, agente etiológico de la lepra, se han descubierto otras especies de micobacterias que también pueden ser patógenas para el hombre. Se sabe que estas micobacterias llamadas "atípicas" o "no tuberculosas" tienen una morfología similar a la del bacilo de la tuberculosis y son BAAR, pero difieren básicamente en su actividad catalásica. En la actualidad se conocen más de 50 especies micobacterianas "atípicas" para lo cual en 1959 Runyon sugirió una clasificación en cuatro grupos basada en la velocidad de su desarrollo y pigmentación (Tabla 2). Dentro de estos cuatro grupos no se incluyen las especies típicas y las no cultivables:

*M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.avium*, *M.leprae*, *M.lepraemurium*, *M.microti* y *M.paratuberculosis*. (18)

**Tabla 2**  
**Micobacterias "atípicas" (18)**

Grupo	Nombre	Descripción y ejemplos
I	Fotocromógenas	Crecimiento lento. Colonias no pigmentadas en la obscuridad. Los cultivos jóvenes adquieren un color amarillo al exponerse a la luz. <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. asiaticum</i>
II	Escotocromógenas	Crecimiento lento. Colonias pigmentadas amarillentas o anaranjadas aunque sean cultivadas en la obscuridad. <i>M. goodii</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. thermoresistibile</i>
III	No cromógenas	Crecimiento lento. Colonias generalmente nada o muy poco pigmentadas. Complejo <i>M. avium</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. ulcerans</i>
IV	De crecimiento rápido	Desarrollan colonias en medios de cultivo en 7 días o menos. Pueden o no ser cromogénicas. <i>M. smagmatis</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. phlei</i>

Desde luego, *M. tuberculosis* y *M. bovis* no son las únicas micobacterias patógenas para el humano o los animales domésticos. El espectro de las micobacterias es muy amplio y comprende muy diversos cuadros clínicos producidos por diferentes especies. Muchas micobacterias que hasta hace poco se consideraban poco o nada patógenas para el humano, ahora se han demostrado que pueden ser causa de infecciones oportunistas, tanto en brotes nosocomiales como en pacientes con estados de inmunodeficiencia como en el SIDA.(18)

## 1.6 DATOS CLINICOS DE LA TUBERCULOSIS.

Para efectos de este trabajo clasificamos la tuberculosis como pulmonar y no pulmonar.

### 1.6.1 TUBERCULOSIS PULMONAR

- Tos débil persistente que no se quita por semanas
- Dificultad para respirar
- Dolor de pecho
- Fiebre
- Cansancio constante
- Pérdida de peso
- Sudores nocturnos



- Pérdida de apetito  
Los síntomas pasan desapercibidos excepto el gran cansancio (8)  
Si la tuberculosis está en estado avanzado, es posible que al toser haya manchas de sangre en el esputo. (19, 20)  
En el examen físico los pacientes se ven crónicamente enfermos y con pérdida de peso.  
El examen de tórax puede revelar datos como estertores apicales postusivos o puede ser normal. (14)

En niños, además de los síntomas anteriores se incluyen:

- Respiración agitada
- Respiración deficiente
- Expectoración
- Fiebre intermitente
- Dolor de articulaciones
- Inflamación de ganglios (9)

En niños e infantes, una forma de tuberculosis diseminada "tuberculosis miliar" ocurre después de 2 a 6 meses de la infección de tuberculosis primaria. En la Tuberculosis miliar, un gran número de bacterias entran en el torrente sanguíneo del niño y causan tuberculosis en otras partes del cuerpo.

Los síntomas de tuberculosis miliar generalmente se dan gradualmente con:

- pérdida de peso
- fiebre ligera
- pérdida de apetito
- Agrandamiento de nódulos linfáticos (glándulas inflamadas). (12)

## 1.6.2 TUBERCULOSIS NO PULMONAR

**1.6.2.1 Tuberculosis renal y genitourinaria** Los síntomas no son característicos, ni específicos. Puede haber manifestaciones de infección crónica, con malestar, fiebre, fatiga y sudores nocturnos. La infección tuberculosa de los riñones y los uréteres suele ser silenciosa, pero la de la vejiga produce con frecuencia, ardor al orinar, nicturia y en ocasiones tenesmo. Si hay hemorragia con formación de coágulos, es posible que haya cólico ureteral o vesical. Es muy común la hematuria macroscópica. Puede haber induración nodular de testículos, epidídimos o próstata y engrosamiento de las vesículas seminales. En ocasiones hay dolor e hipersensibilidad en el ángulo costovertebral. Puede formarse un seno de drenaje de cualesquiera de estos sitios. (14, 21)

En la tuberculosis genitourinaria entre los síntomas se presentan:

- Diarrea
- Nauseas

- Vómito
- Dolor en el epigastrio o en el flanco
- Sepsis urinaria
- Pérdida de peso y masa abdominal (13)

1.6.2.2 Tuberculosis congénita es poco frecuente. Los síntomas se presentan de la segunda y cuarta semana de vida, el 50% son niños prematuros.

Entre los síntomas más comunes en la Tuberculosis congénita son:

- Hepatoesplenomegalia
- Dificultad respiratoria
- Linfadenopatias
- Distensión abdominal
- Letargia o irritabilidad
- Secreción ótica
- Dermatitis
- Pobre ingesta Vía Oral

En neonatos infectados el hígado y los pulmones son los órganos más comúnmente afectados, aunque también pueden estar involucrados: médula ósea, huesos, tracto gastrointestinal, glándulas adrenales, bazo, riñones, ganglios linfáticos abdominales y piel. El patrón histológico de la lesión en estos órganos es similar al encontrado en los adultos, con la formación de tuberculomas y granulomas. La infección del SNC ocurre en menos del 50% de los casos de tuberculosis neonatal congénita.

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en el recién nacido varía en relación con el sitio y extensión de las lesiones. Hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, fiebre y la presencia de linfadenopatias son los síntomas más comunes. (10)

#### 1.6.2.3 Meningitis Tuberculosa

El inicio suele ser gradual, con indiferencia, irritabilidad, anorexia y fiebre, seguidos de cefaleas, vómitos, convulsiones y coma. En pacientes de edad avanzada, la cefalea y las alteraciones conductuales son síntomas tempranos prominentes. A medida que progresa la meningitis hay rigidez de la nuca, opistótonos y parálisis. Puede haber parálisis de nervios craneales por inflamación de las meninges basales. Hasta en 75% de los pacientes hay pruebas de tuberculosis activa en cualquier otra parte, o antecedentes de tuberculosis. (14)

#### 1.6.2.4 Tuberculosis gastrointestinal y peritoneal

Puede comportarse clínicamente como cualquier otra patología abdominal (5), debe sospecharse en pacientes con eventos como ascitis inexplicable y fiebre de larga evolución y/o de origen desconocido. (13)

- Fiebre
- anorexia
- Pérdida de peso
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Flatulencia
- Distensión después de comer
- Intolerancia a los alimentos

Puede haber dolor abdominal y cólicos leves e intensos, por lo general en cuadrante inferior derecho y con frecuencia después de comer. Es posible que haya estreñimiento, pero es más característica la diarrea leve a grave. La tuberculosis puede afectar el peritoneo. Por supuesto, la enfermedad es crónica y puede ser difícil diferenciarla de una afección inflamatoria del intestino, un ameboma, un linfoma o un carcinoma intestinal. (14)

La tuberculosis peritoneal es una forma poco frecuente; el cuadro clínico suele ser poco relevante por lo que se considera en base a los siguientes puntos.

- a) Pacientes con ascitis y dolor abdominal crónico, con o sin íleon intestinal y evidencia clínica de algún proceso infeccioso, con cultivos negativos para bacterias.
- b) Será conveniente realizar estudio citoquímico, determinación de deaminasa, búsqueda de BAAR y cultivo de bacterias en el líquido de ascitis
- c) Confirmar el diagnóstico por medio de biopsia del intestino o peritoneo, en caso necesario
- d) Iniciar la terapia farmacológica en cuanto se confirme el diagnóstico. (13)

#### 1.6.2.5 Tuberculosis ósea

El inicio de los síntomas suele ser dolor leve al inicio y por lo general empeora en la noche; es posible que se acompañe de rigidez. A medida que progresa el proceso patológico es más notable la limitación del movimiento articular, por contractura musculares y destrucción de la articulación. La articulación periférica que se afecta con mayor frecuencia es la rodilla. También puede haber síntomas de tuberculosis pulmonar.

Los datos locales durante las etapas iniciales pueden limitarse a hipersensibilidad, tumefacción de tejidos blandos, derrame articular y aumento de la temperatura y de la piel alrededor del área afectada. A medida que la enfermedad progresa sin tratamiento, son notables la atrofia y deformación muscular. El desarrollo de abscesos con drenaje espontáneo al exterior origina la formación de senos. La

destrucción progresiva de hueso en el raquis puede causar una joroba, en especial en la región toracolumbar. (14)

El 10% de la tuberculosis extrapulmonar es ósea (espinal, de caderas, de rodillas y articulares).

- Larga historia de leve o moderado dolor de articulaciones
- Reacción inflamatoria y derrames frecuentes
- Pérdida de peso
- Sudores nocturnos
- "Lamentos nocturnos" - espasmos musculares a un costado de la articulación donde se produce el dolor.
- Agregación microscópica de organización-tubercular alrededor de los histocitos que son llamadas células epiteloides, necrosis caseosa central
- Atrofia muscular severa
- Ligeramente cálido pero no caliente, rojo, activo y suave
- Desgaste o destrucción de cartilago de articulaciones
- Examen temprano: rango de movimiento ligeramente disminuido
- Examen tardío: contractura de flexión, deformidad de las articulaciones, anquilosis fibrosa u ósea.
- Puede desarrollarse un absceso a nivel óseo y drenar espontáneamente a través de la piel
- Una infección bacteriana secundaria acelera la destrucción (22)

#### 1.6.2.6 Pericarditis tuberculosa

Este trastorno se ha hecho raro en países desarrollados, pero aún es común en otras áreas. Resulta de la diseminación linfática o hematogena directa; la afección pulmonar clínica puede ser leve, o no existir, aunque son comunes los derrames pleurales concurrentes. La presentación tiende a ser subaguda, pero es posible que haya síntomas inespecíficos (fiebre, sudoraciones nocturnas, fatiga) durante días a meses. Los derrames pericárdicos suelen ser pequeños o moderados, pero pueden ser grandes. (14)

### 1.6.3 TUBERCULOSIS Y SIDA

Los microorganismos que integran el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) son bacterias que comúnmente pueden aislarse del agua, del suelo y de productos alimenticios. (23) Rara vez producen enfermedad diseminada en sujetos adultos inmunocompetentes y el cuadro clínico de la diseminación sistémica del MAC se definió hasta el advenimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El MAC es reconocido como la enfermedad sistémica bacteriana más común en los pacientes con SIDA en los Estados Unidos de Norteamérica y Brasil.

Se considera actualmente que la vía de infección es principalmente a través del tracto gastrointestinal. También hay evidencias que señalan el tracto respiratorio como una

ruta no despreciable para esta infección. Sin embargo, la ruta de colonización no es un factor predictivo de la diseminación del MAC.

El principal factor de riesgo para la infección del MAC en los pacientes con SIDA es su inmunidad celular medida por los niveles de los linfocitos CD4. La infección por MAC ocurre raramente en pacientes con cuentas de linfocitos CD4 mayores de 100 células/ $\mu$ l. (24)

Los signos y síntomas clínicos asociados con la infección diseminada son:

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso de más del 10% del peso habitual
- Debilidad progresiva
- Malestar general
- Diarrea crónica
- Dolor abdominal
- Náuseas y vómito
- Hepatomegalia
- Anemia
- Incremento en el deterioro de su condición clínica general.
- Incremento de la fosfatasa alcalina serosa. (23, 24)
- Cuando sea posible realizar recuento de linfocitos T CD4 (células/ $\mu$ l) (25)

## 1.7 DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS.

Llegar a un diagnóstico correcto y asegurar el mejor tratamiento y resultado final para todo paciente son los deberes finales de los cuidados médicos. En el caso de las enfermedades crónicas es muy importante además el seguimiento de dicho tratamiento (ir observando la evolución del paciente).

El enfoque para el diagnóstico se inicia con una historia cuidadosa y un examen físico pertinente. Si están indicados procedimientos diagnósticos, deben basarse en los principios de la selección de pruebas diagnósticas que, a su vez, dependen de las características de la prueba (sensibilidad y especificidad), frecuencia y prevalencia de la afección, riesgo potencial para el paciente y el perfil de costo-beneficio de la prueba determinado por la referencia de las indicaciones para ella. El tratamiento apropiado incluye más que decidir simplemente el fármaco, la operación y otro tratamiento que se elija. La terapéutica con éxito –en particular de pacientes con enfermedades crónicas– debe ajustarse a las circunstancias de cada enfermo y reforzarse por una relación médico-paciente bien establecida.

A los pacientes que inician el tratamiento debe advertírseles que vigilen síntomas de toxicidad por los fármacos. No se recomienda la vigilancia sistemática con pruebas de laboratorio en busca de toxicidad; pero se aconseja el interrogatorio mensual de síntomas de toxicidad farmacológica. Es esencial llevar a cabo las pruebas adecuadas de laboratorio si se desarrollan signos o síntomas de toxicidad. (14)

### 1.7.1 TUBERCULOSIS PULMONAR.

- Cuadro clínico sugestivo (ya mencionado)
- Radiografía de tórax
- Cultivos de esputo
- Prueba cutánea de la Tuberculina por el método de Mantoux PPD
- Bronscoscopia con aspirado de secreciones y cultivo.
- Biopsia de pulmón
- Exámenes de laboratorio complementarios (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático)
- Contacto con pacientes tuberculosos (epidemiología)

La exploración, inclusive la auscultación pulmonar, puede ser ineficaz. (8, 16)

Entre las características de derrames pleurales de tipo exudativo en la tuberculosis son:

- Aspecto macroscópico: Seroso o serosanguinolento,
- 5,000 a 10,000 leucocitos/ $\mu$ l (con predominio de mononucleares),
- < 10,000 eritrocitos/ $\mu$ l,
- Glucosa igual a los valores séricos, en ocasiones < 60 mg/dl,
- Las proteínas pueden exceder de 5 g/dl,
- Eosinófilos (>10%) o células mesoteliales (>5%) hacen poco probable el diagnóstico. (14)

En el caso de tuberculosis extrapulmonar, en un número significativo de casos, el aislamiento microbiológico es muy poco probable, el recurso diagnóstico más importante es la toma de biopsia y estudio histopatológico, el cuál muestra lesiones granulomatosas con células epitelioides y células gigantes multinucleadas. (10)

### 1.7.2 TUBERCULOSIS RENAL

La orina contiene "pus sin bacterias", eritrocitos y por lo general proteínas, en ocasiones también puede ser positivo el cultivo para patógenos bacterianos usuales. El cultivo de bacilo de la tuberculosis confirma el diagnóstico. Si hay daño renal extenso, están elevados el nitrógeno de la urea sanguínea y la creatinina. Suele haber anemia leve y el índice de sedimentación acelerado.

El diagnóstico se hace por la demostración de bacilos tuberculosos en la orina (teñido de microorganismos acidorresistentes, cultivo). La extensión de la infección se determina por:

- 1) las manifestaciones a la palpación en el epididimo, conducto deferente, próstata y vesículas seminales;
- 2) las lesiones renales y ureterales reveladas por los urogramas excretorios;
- 3) la afección de la vejiga vista por medio del cistoscopio;
- 4) el grado del daño renal medido por pérdida de la función, y
- 5) la presencia de bacilos tuberculosos en uno o en ambos riñones. (14, 21)

En pacientes asintomáticos el diagnóstico se hace por medio de la prueba de la tuberculina (prueba PPD) (27).

### 1.7.3 TUBERCULOSIS Y EMBARAZO

El diagnóstico de tuberculosis en el embarazo se establece mediante la historia, el examen físico y pruebas cutáneas, con atención especial a mujeres de grupos étnicos con prevalencia alta de la enfermedad (como las del sureste de Asia). No se recomienda tomar radiografías de tórax en el embarazo, sólo debe usarse en enfermas con una prueba cutánea que se ha hecho positiva o con datos sugerentes en la historia y el examen físico. Si se toma una radiografía de tórax hay que cubrir el abdomen.

Cuando se trata de manera adecuada, la tuberculosis en el embarazo tiene un pronóstico excelente. En pacientes que reciben quimioterapia antituberculosa no hay más abortos espontáneos, problemas fetales o anomalías congénitas. (14)

### 1.7.4 TUBERCULOSIS CONGENITA

El diagnóstico de tuberculosis congénita es difícil. La prueba de PPD es casi siempre negativa aunque puede ser positiva entre el primer y tercer mes de vida.

Para llegar al diagnóstico, en la mayor parte de los casos, se requiere realizar procedimientos invasivos con toma de muestras y biopsia para la búsqueda de *M. tuberculosis*. Entre estos procedimientos se encuentran: aspirado gástrico, aspirado endotraqueal, punción lumbar y las biopsias de ganglios linfáticos, hígado, piel, pulmón o médula ósea.

La tinción positiva de Ziehl-Neelsen en el aspirado gástrico matutino de un recién nacido se considera indicativa de tuberculosis aunque puede haber pruebas falsas positivas.

La citología directa tomada del oído medio, médula ósea, aspirado traqueal o biopsia también pueden ser útiles.

El líquido cefalorraquídeo debe ser examinado con tinción y cultivo.

Se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos para la tuberculosis congénita:

1. Lesiones en la primera semana de vida extrauterina
2. Complejo hepático primario o granulomas hepáticos caseificados
3. Infección tuberculosa de la placenta o del aparato genital
4. Exclusión de las posibilidades de transmisión postnatal, investigando a contactos potenciales, entre los que se encuentran otros niños expuestos a tuberculosis y personal médico y paramédico.

La mayoría de los neonatos con tuberculosis presentan radiografía de tórax anormal, cerca de la mitad presentan patrón miliar mientras que la otra mitad presentan infiltrados inespecíficos (10)

### 1.7.5 MENINGITIS TUBERCULOSA

El líquido cefalorraquídeo suele ser amarillento, con aumento de la presión, 100 a 500 células/μl (al inicio, neutrófilos polimorfonucleares; después, linfocitos), aumento de proteínas y disminución de la glucosa. Las tinciones acidorresistentes de LCR suelen ser negativas y los cultivos también pueden ser negativos aproximadamente en 25% de los casos. La radiografía de tórax muestra con frecuencia el foco tuberculoso.

La meningitis tuberculosa puede confundirse con cualquier otra meningitis, pero el inicio gradual, la pleocitosis predominantemente linfocítica de LCR y las pruebas de tuberculosis en otra parte con frecuencia señalan el diagnóstico.

- Inicio gradual de indiferencia, irritabilidad y anorexia.
- Cefalea, vómitos, coma, convulsiones, rigidez de cuello y espalda.
- Pueden observarse focos tuberculosos en cualquier otra parte.
- El líquido cefalorraquídeo muestra varios cientos de linfocitos, glucosa baja y proteínas elevadas.

También hay que considerar meningitis micóticas y otras granulomatosas o, rara vez, neoplasias.

Puede haber apoplejía, parálisis de nervios craneales, convulsiones, deterioro mental y conducta anormal. La frecuencia de estas complicaciones aumentan cuanto más tarde se inicia el tratamiento. (14)

### 1.7.6 UVEITIS

El diagnóstico definitivo requiere aislar micobacterias del tejido o fluidos oculares; la preparación de muestras de humor acuoso o vítreo para la tinción ácido-alcohol resistente (Ziehl-Neelsen) necesita de la concentración de fluidos por el método de centrifugación citológica y aún así, la cantidad de micobacterias presentes es extremadamente pequeña, reduciéndose la sensibilidad del estudio. (15)

### 1.7.7 PERICARDITIS TUBERCULOSA

El diagnóstico puede suponerse si se encuentran en alguna otra parte pruebas de afección por bacilos acidorresistentes. La obtención de microorganismos por pericardiocentesis es baja; la biopsia pericárdica proporciona más, pero también puede ser negativa y quizá se requiera pericardiectomía. Suele tener éxito el



tratamiento con fármacos antituberculosos estándar, pero puede haber pericarditis constrictiva. (14)

## 1.7.8 TUBERCULOSIS GASTROINTESTINAL Y PERITONEAL

Los datos en el examen abdominal no son característicos, aunque puede haber hipersensibilidad leve en el cuadrante inferior derecho. Pueden observarse fistulas anales. Hay pérdida de peso.

No hay datos de laboratorio característicos. La presencia de bacilos de la tuberculosis en las heces no se correlaciona con la afección intestinal.

El examen radiológico del intestino afectado muestra irritabilidad y espasmo, en particular en la región cecal; hipermotilidad irregular del intestino; lesiones ulcerosas y defectos irregulares del intestino; lesiones ulcerosas y defectos irregulares de llenado, especialmente en las regiones del colon derecho e ileoceca, y por lo general tuberculosis pulmonar. (14)

- Ultrasonido abdominal
- Citología del líquido de ascitis
- Tinción de Ziehl-Neelsen
- Tomografía computarizada (13)
- Paracentesis
- Laparoscopia con toma de biopsias
- Biopsia de peritoneo con aguja de cope
- Laparotomía exploradora o celiotomía
- Determinación de la actividad de adenosina-deaminasa en líquido de ascitis
- Determinación de gamma interferón
- Reacción de cadena de la polimerasa para la amplificación del ADN micobacteriano.

Los hallazgos macroscópicos usuales con la laparoscopia se dividen en 3 presentaciones:

- a) Peritoneo adelgazado hiperémico, despulido, con tubérculos de menos de 5 mm. De diámetro.
- b) Peritoneo adelgazado e hiperemico con lustre normal, ascitis libre, sin evidencia de tubérculos.
- c) Forma fibro-adhesiva.

Los hallazgos histológicos muestran cambios inflamatorios-granulomatosos clásicos, consisten en acúmulos compactos y organizados de mononucleares, necrosis central caseosa-granular eosinofílica con restos nucleares, células epitelioides en empalizadas, así como células gigantes multinucleadas. (5)

### 1.7.9 TUBERCULOSIS OSEA

El diagnóstico preciso se apoya en la recuperación de microorganismos acidorresistentes del líquido articular, pus o muestras de tejidos. La biopsia de la lesión ósea, la sinovial o un ganglio linfático regional puede mostrar un cuadro histopatológico característico de necrosis caseosa y células gigantes.

Hay un período de latencia entre el inicio de los síntomas. Los primeros datos de artritis tuberculosa (tumefacción de tejidos blandos y distensión de la cápsula por derrame). Posteriormente, la atrofia ósea causa adelgazamiento del patrón trabecular, estrechamiento de la corteza y crecimiento del conducto medular. A medida que progresa la afección articular, la destrucción de cartilago, en el raquis y en articulaciones periféricas, se manifiesta por estrechamiento de la hendidura articular y erosión focal de la superficie articular, en especial en los bordes. La destrucción extensa de las superficies articulares causa deformaciones. A medida que ocurre la cicatrización, se hace aparente la osteoesclerosis alrededor de las áreas de necrosis y secuestro. Cuando la lesión se limita a hueso, en especial a la porción esponjosa de la metafisis, el cuadro radiológico puede ser de quistes únicos o multiloculados rodeados por hueso esclerótico. A medida que se expanden los focos intraóseos hacia la corteza limitrofe y la erosionan, se forma nuevo hueso subperióstico. Cuando se sospecha tuberculosis ósea, una radiografía de tórax puede ser útil para revelar las anomalías pulmonares características incluso en ausencia de síntomas.

La tuberculosis del aparato músculo esquelético debe diferenciarse de todas las infecciones subagudas y crónicas, la artritis reumatoide, la gota y, en ocasiones, la displasia ósea. En el raquis, puede sugerir un tumor metastásico. (14)

- Prueba PPD
- Biopsia que muestra enfermedad granulomatosa
- Radiología
  - Severa osteopenia temprana
  - Tejido blando inflamado con erosión ósea
  - Espacio del cartilago preservado
  - Lesión ósea con margen esclerótico, puede extenderse dentro del epifisis e involucrar el cartilago.
- Tinción Ziehl-Neelsen
- Cultivo de los derrames o abscesos. (22)

### 1.7.10 TUBERCULOSIS Y SIDA

Según la norma oficial mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud. En todas las personas con

serología positiva, o con diagnóstico de SIDA que presente tos y expectoración se indicará estudio de baciloscopia y cultivo para descartar la presencia de tuberculosis.

En caso de sospecha de tuberculosis extrapulmonar, se referirá a los pacientes al médico especialista para su estudio y manejo.

En caso de que se confirme el diagnóstico de tuberculosis, el enfermo se referirá al segundo nivel de atención, para su manejo por el médico especialista. (1)

El diagnóstico de tuberculosis es extraordinariamente difícil en un paciente con SIDA, lo cual podría significar que la relación tuberculosis-VIH sea mucho mayor a lo descrito (25). La dificultad del diagnóstico se debe a la localización extrapulmonar de las micobacterias en el 60% de los casos que ocurren principalmente en los países desarrollados, así las baciloscopias en esputo, que es el procedimiento más común de diagnóstico, tienen ya de por sí baja sensibilidad esta aún más reducida, además con bastante frecuencia el paciente está lo suficientemente inmunocomprometido como para impedir la reacción cutánea de la tuberculina; por otro lado, ninguna prueba de inmunodiagnóstico ha probado ser útil y los cultivos, ya sea el tradicional Löwestein-Jensen o el más nuevo y rápido BACTER llevan demasiado tiempo (seis y tres semanas respectivamente) si lo comparamos con la rápida evolución de estos pacientes, el paciente podría morir antes de poder establecerse con certeza el diagnóstico (23)

El diagnóstico se establece por cultivo bacteriano en sangre periférica que tiene una sensibilidad de entre 86 y 91%. Aunque otros sitios estériles, como la médula ósea y ganglios linfáticos son de utilidad, tienen menor sensibilidad que el hemocultivo. (24)

Existe un estudio donde se compara la eficiencia de dos métodos distintos empleados para detectar el crecimiento de micobacterias en la sangre periférica de pacientes de SIDA: 1) la inoculación directa en un medio bifásico (Caldo de Middlebrook 7H9, Agar Löwestein-Jensen) y 2) un método barato no comercializado de centrifugación por lisis.

El mayor rendimiento diagnóstico del método de lisis por centrifugación para *M. avium* estriba en que estos microorganismos no se encuentran habitualmente libres en el plasma. Al producirse la lisis de leucocitos de la sangre periférica se liberan micobacterias intracelulares que se concentran posteriormente con la centrifugación, lo cual aumenta la sensibilidad del hemocultivo. Como *M. tuberculosis* es una bacteria con mayor capacidad para causar enfermedad diseminada, ambos métodos fueron sensibles para detectar bacteremia por *M. tuberculosis*. Aunque se considera que el caldo de Middlebrook 7H9 es más sensible que las pruebas realizadas en medios sólidos, como los cultivos en agar Löwestein-Jensen. (25)

Desde 1990 los centros de control y prevención de enfermedades han recomendado terapias preventivas para todas las personas infectadas con Virus de Inmunodeficiencia VIH, con una reacción PPD de menos de 5 mm de diámetro.

Deben recibir terapia preventiva. Las personas infectadas con VIH que presentan una reacción PPD negativa debe monitorearse (27)

## 1.8 PRUEBA CUTÁNEA DE LA TUBERCULINA CON PPD

La prueba cutánea de la tuberculina (5 Unidades de derivado proteínico purificado (PPD) --- del inglés Purified protein derivate- intradérmicas) identifica a las personas que se han infectado en alguna época con *M. tuberculosis*; pero no diferencia entre una enfermedad actual y una infección pasada. (14)

Sólo esta disponible el método para la detección de la infección una reacción dérmica de PPD de *Mycobacterium tuberculosis*. Desafortunadamente la especificidad y la sensibilidad de PPD están comprometidos, una de las razones de la baja especificidad es la previa sensibilización a la micobacteria en el medio ambiente.

Este factor es particularmente relevante en países con baja prevalencia en infecciones micobacterianas y en las cuales la vacuna BCG de *Mycobacterium bovis* no se administra de rutina. Así el control de las infecciones micobacterianas se basa en la detección de pacientes infectados y la quimioprofilaxis. (28)

Esta prueba es útil como auxiliar para el diagnóstico dependiendo de la prevalencia de la infección, reacción cruzada con micobacterias no tuberculosas y datos clínicos (29)

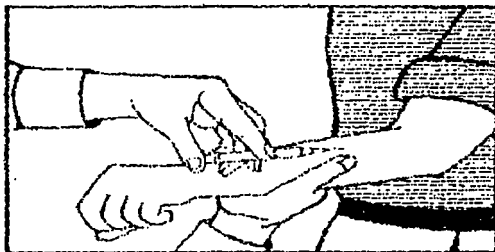


Fig. 4  
Aplicación PPD Vía intradérmica (20)

Dosis, administración e interpretación:

- Un décimo de mililitro equivale a 2 UT de PPD RT-23 o 5 UT de PPD-S, por vía intradérmica en la cara externa del antebrazo izquierdo (ver figura 4);

- La lectura debe realizarse a las 48-72 horas expresadas siempre en milímetros del diámetro del ancho transversal de la induración e
- Induración de 10 milímetros o más indica reactor en la población general (1), y se considera positiva cuando la induración es menor y la lectura es más de 5 mm. , se puede clasificar como positiva, en los siguientes grupos:
  1. Personas con contactos recientes con tuberculosis activa.
  2. Personas con radiografía de tórax que muestra lesiones fibróticas que probablemente representen tuberculosis antigua cicatrizada.
  3. Personas con infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana)

La sensibilidad al PPD y la inmunidad conferida contra infección tuberculosa por la BCG son muy variables según: cepa utilizada, número de vacunas, edad en que se recibió, la situación nutricional del vacunado y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Esto depende de la frecuencia de pruebas de sensibilidad después de haber sido vacunado y de la frecuencia de vacunaciones repetidas.

Todos los pacientes con PPD positivo menores de dos años de edad, sin vacunación previa con BCG, deben considerarse potencialmente tuberculosos mientras no se demuestre lo contrario y deben someterse a radiografía de tórax y otros procedimientos diagnósticos según proceda para descartar tuberculosis clínicamente activa. (16)

Hay reacciones positivas y negativas falsas a la tuberculina. Las primeras se deben a infección con micobacterias no tuberculosas. Las segundas ocurren en pacientes con desnutrición, defectos inmunológicos, insuficiencia renal, tuberculosis siderante o edad avanzada.

El "refuerzo" de la reacción de la prueba cutánea por pruebas seriadas puede causar una falsa impresión de conversión, ya que el reto antigénico de la prueba cutánea inicial restablece la sensibilidad micobacteriana en reposo.

La vacunación con BCG tiene un efecto variable en la reacción a la prueba cutánea de tuberculina. Un antecedente de vacunación BCG no debe alterar la interpretación de la prueba cutánea de tuberculina. Una reacción mayor de 10 mm. de diámetro de esta última en una persona vacunada con BCG debe considerarse prueba de infección con M. tuberculosis. (14)

Situaciones que alteran la prueba PPD

- a) caducidad del PPD
- b) mala técnica de aplicación
- c) período prealérgico
- d) Desnutrición de tercer grado
- e) Tuberculosis masiva. Meningitis tuberculosa o infección por micobacterias atípicas.
- f) Uso de esteroides o inmunosupresores
- g) Enfermedades con inmunodeficiencias celulares
- h) Enfermedades que afectan órganos linfoides (enfermedad de Hodgkin, linfoma, Leucemia linfocítica crónica, sarcoidosis)

- i) Daños metabólicos (falla renal crónica)
- j) Edad (recién nacidos, pacientes de edad avanzada con sensibilidad "disminuida")
- k) Algunas veces también puede haber supresión de la respuesta por periodos cortos (hasta de cuatro semanas) en enfermedades anergizantes virales como: sarampión, rubéola, varicela, parotiditis e influenza.

Asimismo, posterior a la administración de algunos virus vivos como la vacuna del sarampión, rubéola y parotiditis, puede presentarse este fenómeno. (16)

Entre los factores relacionados a la tuberculina están:

1. almacenamiento inapropiado (exposición a la luz y calor)
2. Dilución inapropiada
3. Desnaturalización química
4. Contaminación
5. Adsorción (parcialmente controlada por adición de Tween 80)

Los factores relacionados a la lectura y registro de resultados de la prueba son:

1. inexperiencia en la lectura
2. prejuicio consciente o inconsciente
3. error en el registro

## 2. PROCEDIMIENTOS EN MICROBIOLOGIA

En México, el diagnóstico de tuberculosis como apoyo al programa nacional de vigilancia epidemiológica se realiza en la Secretaría de Salud (SSA), mediante una red de laboratorios coordinada por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico (INDRE). Para el diagnóstico en humanos, se deben utilizar la baciloscopia y el cultivo porque son métodos complementarios y en conjunto alcanzan una sensibilidad diagnóstica cercana al 100 %. No obstante, como para cada método las necesidades son distintas, tanto en instalaciones, materiales, equipo y experiencia del personal, muchos laboratorios que pueden hacer la baciloscopia no tienen la capacidad para efectuar el cultivo. Por esta razón, las actividades diagnósticas están organizadas en una Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis que incluye tres niveles operativos.

- ❖ **Primer nivel:** toma y recibe muestras, sólo realiza baciloscopias y envía muestras a un laboratorio de segundo nivel.
- ❖ **Segundo nivel:** toma y recibe muestras, realiza baciloscopias y cultivos y envía cepas aisladas a un laboratorio de tercer nivel.
- ❖ **Tercer nivel:** recibe cepas aisladas, las confirma y clasifica y determina sensibilidad a medicamentos antimicrobianos.

El primer nivel está constituido por laboratorios locales y jurisdiccionales repartidos en todo el territorio nacional, el segundo nivel se ubica en los Laboratorios Estatales de Salud Pública y el tercer nivel reside en el Departamento de Micobacterias del INDRE.

El diagnóstico de laboratorio de la tuberculosis incluye una amplia gama de métodos. En la tabla 3, se enlistan los que han demostrado ser de mayor utilidad. (18)

**Tabla 3**  
**Métodos de diagnóstico de laboratorio para tuberculosis (18, 31)**

Estrategia	Método
Demostración directa de bacilos	- Tinción de Ziehl-Neelsen, Kinyoun - Método de Truant (auramina-rodamina)
Demostración de genoma	- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Aislamiento por cultivo	- Desarrollo colonial en medios sólidos: Löwestein-Jensen Stonebrinck Meddlebrook Herold - Producción de metabolitos marcados: Método radiométrico BACTER
Identificación	- Morfología y afinidad tintoreal - Características fisiológicas - Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (FRLP) - Método radiométrico BACTER (NAP)
Sensibilidad a antimicrobianos	- Crecimiento en medio de Löwestein-Jensen - Método radiométrico BACTER
Antígenos en el paciente	- ELISA en líquidos biológicos no contaminados
Anticuerpos en el paciente	- ELISA en suero y en LCR

## 2.1 MUESTRAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS

Para que el laboratorio pueda obtener un resultado confiable y útil, no sólo es preciso que ejecute técnicas en forma correcta sino que disponga de una buena muestra cuyas características son:

- Provenir del sitio de la lesión a investigar.
- Ser en cantidad suficiente.
- Estar colocada en envase adecuado
- Estar bien identificada.
- Ser conservada y transportada adecuadamente.

### 2.1.1 MUESTRAS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS

El diagnóstico de la tuberculosis se establece mediante la identificación del agente causal en una muestra clínica obtenida del sujeto en estudio. Las muestras varían según la localización del proceso: expectoración, lavado bronquial, lavado gástrico, orina, líquido cefalorraquídeo, etc. La expectoración se considera como la muestra de mayor rendimiento donde se puede hacer la búsqueda bacilosópica, ya que ninguna otra supera sus resultados. Todas las muestras restantes deben procesarse por cultivo.

#### 2.1.1.1 Expectoración

##### a) Expectoración natural

- Una buena muestra de esputo es la que proviene del árbol bronquial, obtenida después de un esfuerzo de tos y no la que se obtiene de faringe o por aspiración de secreciones nasales o saliva.
- Para la toma de la muestra se procede de la siguiente manera:
  - Se etiqueta el envase donde se va a recoger la muestra con el nombre del paciente y de la unidad de salud donde se recolectó la muestra y la fecha.
  - Se instruye al paciente con toda claridad para que produzca esputo bronquial de las "profundidades del pecho" respirando profundamente, reteniendo el aire y lanzándolo violentamente; indicarle que debe repetir esta operación tres veces recogiendo el cada caso el esputo obtenido en el frasco cuidando que no se vuelque en sus manos o en las paredes del recipiente. (30)
  - Una vez producida la expectoración asegurarse que sea mucopurulenta; si es saliva o secreción nasal, no desecharla pero solicitar una muestra mejor.
  - La muestra debe ser en cantidad de 5 a 10 mL aproximadamente.
- Hay que considerar el momento de recolección y número de muestras debido a que la eliminación de bacilos es variable y no es conveniente examinar sólo una muestra para el diagnóstico. Se aconseja analizar tres muestras.
- El envase para depositar la muestra debe reunir las siguientes características:
  - Boca ancha (aproximadamente 6 cm de diámetro) para facilitar la recolección y en el laboratorio la mejor elección de partículas.
  - Tapa de rosca para disminuir el riesgo de derramar la muestra durante el transporte y de producción de aerosoles al abrirlo en el laboratorio.



- Transparente para juzgar la calidad de la muestra sin abrir el envase.
- Desechable para favorecer su eliminación.

#### b) Expectoración inducida

Cuando el paciente no logra expectorar y es necesario un examen de esputo, se recurre a las siguientes formas de obtener una muestra:

*Obtención postural.* Acostar al paciente boca abajo sobre una camilla o cama, haciendo que su cabeza rebase el borde; colocar una almohada debajo de su tórax para lograr un plano inclinado que facilite el descenso de la secreción. Indicarle que inspire, retenga el aire y lo expulse violentamente hasta conseguir la expectoración.

*Nebulizaciones.* Se nebuliza en la garganta con agua simple. Se recoge la primera expectoración producida después de la nebulización y se entrega al paciente otro envase para recoger los esputos de las 24 horas siguientes.

*Hisopo laríngeo.* Debe procesarse por cultivo en vista del escaso número de bacilos que contiene esta muestra ya que las fibras de algodón pueden inducir errores en la baciloscofia. (18)

Cuando el enfermo no expectora, la broncofibroscopia es la técnica de elección, ya que permite realizar broncoaspirados selectivos, lavado broncoalveolar y biopsia de las lesiones bronquiales, siendo su rentabilidad superior normalmente a la del aspirado gástrico en ayunas. (30)

#### 2.1.1.2 Lavado bronquial

Puede hacerse con sonda o broncoscopio y solamente por un médico especialista. La muestra debe procesarse por baciloscofia y cultivo. Además de la secreción recogida durante la broncoscopia debe instruirse al paciente para que recoja la expectoración de las 24 horas siguientes.

#### 2.1.1.3 Lavado gástrico

- Debe procesarse siempre por cultivo y de acuerdo a las siguientes especificaciones:
  - Se toman tres muestras.
  - Se utiliza envase limpio de 50 a 100 mL de capacidad con tapón de rosca.
  - La recolección se hace por la mañana, con el paciente en ayunas.
- Se llega al estómago con una sonda gástrica que se introduce por vía nasal o bucal y se aspira con una jeringa de 50 mL.
- En caso de no obtener material se inyectan por la sonda entre 10 y 50 mL de agua y se aspira inmediatamente.
- La muestra se procesa de inmediato o se conserva en refrigeración y se analiza antes de 6 horas. Antes de procesarse se neutraliza con 1 mg de carbonato de sodio por cada mL de muestra, ya que el ácido destruye las micobacterias.

#### 2.1.1.4 Orina

- Las muestras deben ser en número de seis.
- Cada día se recoge 50 a 100 mL de orina de la primera micción de la mañana, previa higiene externa con agua.
- Se utiliza un envase estéril y de boca ancha para facilitar la recolección directa.
- La muestra debe ser procesada inmediatamente y si va a ser transportada a otro lugar, se debe centrifugar y neutralizar el sedimento agregándole 1 mg de carbonato de sodio por cada mL, conservándolo en un tubo bien cerrado y refrigerado. (18)

#### 2.1.1.5 Heces

Las muestras de heces normalmente, sólo son útiles en casos de SIDA para el diagnóstico de presencia de M. avium, si bien de ellas pueden aislarse otras micobacterias. (30)

#### 2.1.1.6 Líquido cefalorraquídeo

- La obtención de este material debe realizarlo el personal médico, quien extrae de 1 a 3 mL de líquido cefalorraquídeo, sin agregar anticoagulante.
- La muestra se recoge en un tubo estéril de 10 a 15 mL de capacidad, con tapón de rosca.
- Inmediatamente la muestra se centrifuga a 3,000 rpm durante 10 min.
- Una porción del sedimento se siembra directamente, sin descontaminación previa.
- El resto del sedimento se guarda 48 horas en refrigeración y en caso de observarse contaminación en el cultivo anterior, se siembra el resto de la muestra en forma similar. Si el cultivo anterior se contamina, el resto de la muestra se descontamina y se siembra.
- Cuando el volumen de la muestra es pequeño, el sedimento se siembra directamente. En todos los casos se realiza baciloscopia del sedimento.

#### 2.1.1.7 Líquido pleural y de ascitis

- la obtención de estos materiales debe hacerse por personal médico.
- Para conservar la muestra se utiliza un recipiente estéril, con capacidad para contener el volumen de muestra obtenido.
- La muestra debe procesarse lo más rápidamente posible y de no ser así, se conservará en refrigeración.
- Para evitar la formación de coágulos puede agregarse 2 a 3 gotas de citrato de sodio al 10% por cada 10 mL de muestra. El sedimento se utiliza para baciloscopia y cultivo. (18)

#### 2.1.1.8 Hemocultivos

- El incremento de las infecciones diseminadas por M. avium intracelular u otras micobacterias de reciente descripción, y M. tuberculosis, en pacientes con SIDA

ha generado la introducción de nuevas técnicas para la detección de micobacterias en sangre.

- La lisis centrifugación y el sistema radiométrico BACTER 469 son los más usuales. También se ha comunicado buenos resultados con el sistema ESP.
- El envío de hemocultivo para el estudio de micobacterias debe ser utilizado normalmente para pacientes con SIDA que posean linfocitos normalmente CD4 por debajo de 50 y fiebre de origen desconocido.

#### 2.1.1.9 Biopsias y material desecado

- Se emplea un envase estéril y sin conservadores para preservar la viabilidad del bacilo.
- La muestra se envía de inmediato al laboratorio para hacer el cultivo.

Siempre que se practique una biopsia de cualquier órgano por sospecha de tuberculosis, deberá remitirse un fragmento al laboratorio de Microbiología y otro al de Anatomía Patológica. La muestra destinada a estudios microbiológicos debe enviarse sin fijar, con unas gotas de agua destilada para evitar la desecación.

#### 2.1.1.10 Muestras de tejido

Las muestras de tejido, que reciben un procesamiento similar a los líquidos orgánicos, no siempre son rentables en el aislamiento de micobacterias. Si bien a veces son la única muestra que nos puede dar el diagnóstico. (30)

## 2.1.2 CONSERVACION Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

- La posibilidad de encontrar *M. tuberculosis* depende de la rapidez con que llegue la muestra al laboratorio, ya que la temperatura y el tiempo favorecen la multiplicación de la flora contaminante que desnaturaliza las proteínas y puede destruir al bacilo.
- La muestra debe procesarse para baciloscopia y para cultivo el mismo día de la recolección. Si es necesario conservarla, siempre debe ser en refrigeración o en un lugar fresco, protegido de la luz y por no más de siete días.
- Para el transporte de la muestra deben evitarse: Exposición al calor excesivo, derrame del contenido del envase. (18)

## 2.2 BACILOSCOPIA

- El examen microscópico directo o baciloscopia es la técnica fundamental en toda investigación bacteriológica en tuberculosis, tanto para el diagnóstico como para el control del tratamiento.
- Existen dos tinciones fundamentales para la observación de micobacterias: la de Ziehl-Neelsen, que demuestra la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, y la de Truant, que permite que las micobacterias capten un complejo fluorocromos y se vean fluorescentes.

- Algunos investigadores prefieren utilizar métodos de tinción en frío. En el método de Muller-Chermach, se añade una gota de tergitol 7 (sulfato heptadecílico de sodio) a 25 ml de fucsina fenicada y el método de kinyoun, que son semejantes a la tinción de Ziehl-Neelsen. (31)
- Aunque la técnica de Truant tiene mayor sensibilidad que la de Ziehl-Neelsen, su realización es más costosa porque requiere de un microscopio de luz ultravioleta y de un cuarto oscuro. Por tal motivo la técnica de Ziehl-Neelsen se recomienda para los laboratorios de primer nivel, en tanto que en los de mayor complejidad es preferible el uso de la técnica de Truant.

#### Condiciones de trabajo

- El área de trabajo básico para realizar las baciloscopias requiere de una mesa, recubierta de un material que pueda desinfectarse fácilmente con soluciones germicidas como fenol al 5%.
- El equipo y material necesarios se enlistan a continuación:
  - Para la técnica de Ziehl-Neelsen, se requiere de un microscopio binocular, con objetivo de inmersión.
  - Para la técnica de Truant, se necesita de un microscopio con fuente de luz ultravioleta y campo oscuro. Adicionalmente se requiere de un cuarto oscuro.
  - Envases para muestras, aplicadores de madera, portaobjetos, varillas de vidrio para soporte de la tinción, frascos para soluciones colorantes y decoloración, mechero, lápiz graso o de diamante, recipientes para eliminación de material contaminado.
  - Material de vidrio para la preparación de soluciones colorantes.
  - Las fórmulas para la preparación de los colorantes y soluciones necesarias para la tinción de Ziehl-Neelsen y la de Truant se describen en el apéndice 1 y 2.
  - Próximo al área de trabajo debe existir un lavamanos dedicado a la coloración de los extendidos. (18)

### 2.2.1 TINCIÓN DE ZIEHL-NEELEN

#### Preparación del extendido (esta se realiza directamente de la muestra sin descontaminar)

- Se selecciona la parte purulenta o más densa de la muestra. Si hay varias porciones purulentas, hay que mezclarlas cuidadosamente con unos aplicadores de madera y se toma una porción de esa mezcla. Si sólo existen pequeñas partículas purulentas se eligen tres o más de ellas y se mezclan en el portaobjetos.
- NO se recomienda usar asa metálica porque no se hace un extendido homogéneo y al flamearla se producen aerosoles que son peligrosos para el operador. Además si se descuida su esterilización, puede dar lugar a errores.
- Fijar cada lámina con metanol, dejar que se seque a temperatura ambiente
- Los envases de la muestra se conservan hasta terminada la observación microscópica, por si fuera necesario repetir el examen. Después se someten a esterilización.

#### Tinción del extendido

- La técnica de Ziehl-Neelsen consta de las etapas de coloración, decoloración y coloración de contraste.

- Para efectuar la coloración, los frotis se colocan sobre las varillas de vidrio dispuestas en el lavamanos o sobre una cubeta o bandeja metálica de coloración, con el extendido hacia arriba y un papel filtro sobre dicho extendido.
- Se cubre la superficie del extendido con fucsina fenicada previamente filtrada.
- Con la llama de un hisopo de algodón humedecido en alcohol calentar suavemente por debajo de las láminas cubiertas con fucsina, hasta que se produzca emisión de vapores blanquecinos visibles; dejar de calentar y repetir la operación por dos veces más. En ningún caso la fucsina debe hervir o secarse sobre la lámina; si ocurre esto último debe reponerse el colorante.
- La operación de calentar tres veces hasta la emisión de vapores toma unos 5 minutos, que es el tiempo adecuado de contacto entre el extendido y el colorante.
- Se elimina la fucsina y se lava con agua a baja presión.
- Para la decoloración, se cubre el extendido con alcohol-ácido.
- Se toma la lámina por los bordes y se efectúa un suave movimiento de vaivén, de modo que el alcohol-ácido vaya decolorando y arrastrando la fucsina. Cuando la solución decolorante adquiere una coloración roja se lava con agua y si es necesario se decolora nuevamente.
- Se elimina el alcohol-ácido, lavando la lámina con agua a baja presión.
- Se considera decolorado el extendido cuando sus partes más gruesas sólo conservan un ligero tinte rosado. Esta operación tarda alrededor de uno a dos minutos.
- Una vez que se ha decolorado, se procede a la coloración de contraste para lo cual se cubre la superficie del extendido con azul de metileno durante un minuto.
- Se elimina el azul de metileno y el portaobjetos se lava con agua a baja presión.
- Las láminas ya teñidas se secan a temperatura ambiente, colocándolas verticalmente sobre papel absorbente limpio.
- En el método de Kinyoun se prepara de la siguiente forma la fucsina fenicada:

Fucsina base	4 g.
Fenol fundido	8 g.
Etanol al 95%	20 mL
Agua destilada	100 mL

Disolver la fucsina en el alcohol. Agitar suavemente mientras se añade el agua. Añadir después el fenol. Proceder como para la tinción de Ziehl-Neelsen, pero sin calentar. Decolorar con ácido sulfúrico al 1% en agua. (31)

#### Observación Microscópica

- Se emplea un microscopio equipado con objetivo de inmersión (100 X) y ocular de 8X o de 10X.
- Se coloca una gota de aceite de inmersión sobre el extremo más cercano a la numeración del extendido y sin tocar la superficie del portaobjetos.
- Se enfoca el microscopio acercando el objetivo de inmersión hasta tocar la superficie de la gota de aceite ajustando enseguida con el tornillo micrométrico.

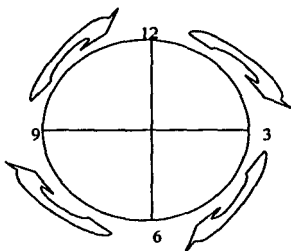


Fig. 5  
Lectura microscópica por campo

- Cada campo microscópico se divide mentalmente en cuatro cuadrantes como la esfera de un reloj. La lectura se inicia en el superior derecho y se continúa con los otros en el sentido de las manecillas del reloj como se muestra en la figura 5. Debe observarse en superficie y en profundidad, utilizando constantemente el tornillo micrométrico.
- La observación microscópica debe establecer en primer término si se encuentran o no bacilos ácido-alcohol resistentes en el extendido y si los hay, el número promedio aproximado por campo microscópico.
- Los bacilos aparecen como bastoncitos delgados, ligeramente curvos, teñidos de rojo, generalmente con gránulos más coloreados en su interior, aislados, en parejas o en grupos sobre el azul claro de la tinción de contraste (ver fig. 6).

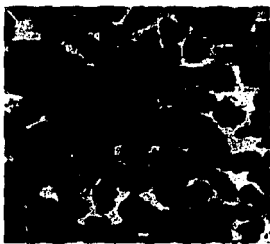


Fig. 6  
tinción BAAR Ziehl-Neelsen (8)

- Se debe seguir una pauta sistemática para la observación, leyendo de izquierda a derecha del extendido un mínimo de 100 campos útiles, como se muestra en la figura 7.

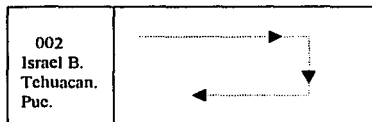


Fig. 7  
Forma de revisar un frotis de BAAR (18)

- Se considera campo microscópico útil aquel en el que se observan elementos celulares de origen bronquial (leucocitos, fibras y células ciliadas). Los campos en los que no aparezcan dichos elementos no deben contabilizarse en la lectura. La interpretación de baciloscopia de heces, sangre y médula ósea es problemática. Estas muestras con frecuencia son difíciles de interpretar por la gran cantidad de material celular presente. (30)
- El número de campos a observar varía según la cantidad de bacilos:
  - Si no se encuentran BAAR o hay menos de un bacilo por campo en promedio, se examinan al menos 100 campos microscópicos útiles.
  - Si se encuentran de 1 a 10 bacilos por campo en promedio, es suficiente la observación de 50 campos.
  - Si se encuentran más de 10 bacilos por campo en promedio, basta con la observación de 20 campos.
- El frotis observado se sumerge en xilol, se escurre para eliminar el aceite y se archiva.

#### Informe de resultados

Negativo (-) :	No se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes en 100 campos observados.
Positivo (+) :	Menos de un bacilo por campo en promedio, en 100 campos observados.
Positivo (++) :	De uno a diez bacilos por campo en promedio en 50 campos observados.
Positivo (+++) :	Más de 10 bacilos ácido-alcohol resistente por campo en 20 campos observados.

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

- Ampliar la lectura en 200 campos adicionales.
- Si no se encuentran más bacilos hacer otro extendido de la misma muestra.
- Si la lectura de este segundo extendido no modifica el resultado anterior, la muestra debe informarse como negativa, consignar el hallazgo de 1 a 4 bacilos en el libro de registro del laboratorio y solicitar una nueva muestra del paciente. Es conveniente hacer cultivo en aquellas muestras en que se encontró de 1 a 4 bacilos. (18)

## Control de Calidad

Las suspensiones utilizadas para el control de calidad deben prepararse en aproximadamente 1 mL de suero salino o agua destilada con una turbidez no. 1 de McFarland de *Nocardia asteroides* (control negativo) y *Mycobacterium tuberculosis*, H37Ra ATCC 25177 (control positivo).

También pueden utilizarse como controles otros microorganismos como *E. coli* o *M. kansasii*.

No deben utilizarse micobacterias de crecimiento rápido, puesto que muestran una capacidad inconstante para retener las tinciones ácido alcohol resistentes. (30)

### 2.2.2 TECNICA DE TRUANT

- Descrita por Haggeman en 1937, está basada en la búsqueda por microscopia con fuente de luz ultravioleta en campo oscuro, de micobacterias coloreadas con una mezcla de fluorocromos.
- Es de gran ayuda en el diagnóstico de la tuberculosis por la facilidad y rapidez con que se realiza la lectura, sin embargo en la práctica muestra varias desventajas como son:
  - Se requiere de un equipo caro, de manejo delicado y difícil mantenimiento.
  - De preferencia debe trabajarse en cuarto oscuro.
  - El personal que la realiza debe tener un nivel de capacitación mucho más elevado que para la microscopia corriente.
  - La mayor parte de los productos patológicos contienen partículas fluorescentes que pueden ser causa de error.
  - Su empleo se justifica en laboratorios que trabajan en promedio más de 50 muestras diarias y que cuentan con suficientes recursos para la adquisición del equipo y para su mantenimiento en condiciones adecuadas.

Preparación del extendido

Igual que en la tinción anterior.

Tinción del extendido

- La preparación se cubre con la solución colorante de auramina-rodamina durante 20 minutos a temperatura ambiente (20 a 25°C)
- Se lava con agua corriente y se decolora con alcohol ácido al 0.5% durante un minuto.
- Se lava nuevamente con agua corriente y el frotis se cubre durante dos minutos con una solución de permanganato para contrastar la tinción.
- Se lava con agua corriente y se deja secar a temperatura ambiente.

Observación microscópica e informe de resultados

- Las laminillas se observan en el microscopio de fluorescencia. La revisión debe hacerse con el objetivo 40X.
- Se busca la presencia de los bacilos típicos que deben observarse de color dorado muy brillante sobre un fondo negro



- El procedimiento de lectura y de informe de resultados es similar a la técnica anterior. (18)

La coloración de cepas ácido-resistentes (tinción de Ziehl-Neelsen y rodamina-auramina), son técnicas rápidas pero tienen baja sensibilidad (aproximadamente se necesitan  $10^4$  bacterias/ml del espécimen para que obtengamos resultados positivos) y no diferencia entre especies de micobacterias.

Actualmente el diagnóstico requiere el crecimiento del microorganismo en medios líquidos y sólidos en las cuales se toma de 6 a 8 semanas (32)

## 2.3 CULTIVO

Para garantizar el éxito de un cultivo micobacteriano hay que tomar en cuenta que son microorganismos exigentes que necesitan medios enriquecidos especiales, son aerobios, la temperatura óptima para su crecimiento y desarrollo está entre 35 y 37°C, con un pH de 6.7 a 6.9.

En las muestras provenientes de sitios en donde las micobacterias coexisten con otros microorganismos de la flora normal, es indispensable llevar a cabo un proceso de descontaminación previo a la siembra del producto. Esto también puede ser necesario en muestras, que aunque provengan de un sitio normalmente estéril, se hayan contaminado durante su obtención o transporte.

### 2.3.1 DESCONTAMINACION DE MUESTRAS

Preparación de las muestras contaminadas (método de Petroff)

Mediante este método se elimina la flora asociada que se encuentra en la mayoría de las muestras. Los constituyentes de esa flora se multiplican más rápidamente e impiden el desarrollo adecuado del bacilo.

La muestra debe homogenizarse, especialmente la de esputo, a fin de lograr su licuefacción y liberar el bacilo del moco, material celular y tejidos que puedan acompañarlo. El empleo de descontaminantes permite la destrucción de los gérmenes asociados, conservando la viabilidad del bacilo.

#### a) Muestras de esputo

- Se debe trabajar atrás de la llama del mechero.
- Se emplean tubos con tapa de rosca.
- Se colocan en cada tubo 2 mL de la muestra o de la suspensión obtenida por macerado.
- A cada tubo se le agrega un volumen igual al de la muestra de NaOH al 4% con rojo de fenol incorporado y se ajusta firmemente la tapa del tubo, ya que cuando se agiten

- más tarde se producen aerosoles que son peligrosos para el operador.
- Cuando se use una pipeta pasteur para tomar la muestra se recomienda que se tome primero el hidróxido de sodio y después la muestra, a fin de facilitar la mezcla del NaOH con las partes de mayor viscosidad, que de lo contrario quedarían adheridas a las paredes interiores de la pipeta.
  - Si se cuenta con equipo mecánico tipo vórtex, agitar los tubos 20 segundos antes de incubar a 37°C durante 15 min.
  - Alternativamente se puede usar un agitador de Kahn, en el cual los tubos se colocan en movimiento constante durante 15 min a 37°C.
  - La agitación de la muestra también puede hacerse manualmente a intervalos de 5 min, a la temperatura indicada.
  - Terminada la incubación centrifugar a 3000 rpm durante 15 min. Durante este proceso en el que se producen aerosoles debe cuidarse en forma especial el cierre hermético de los tubos y de la centrifuga.
  - Eliminar cuidadosamente el sobrenadante en un dispositivo a prueba de salpicaduras que contenga fenol al 5%.
  - Neutralizar el sedimento con ácido clorhídrico 1N o ácido sulfúrico al 8% antes de sembrar. El proceso de neutralización debe ser muy cuidadoso de manera que el pH no sea menor de 6.5 ni mayor de 7.2.

#### b) Orina

Con las debidas precauciones, centrifugar el total de la muestra a 3000 rpm durante 30 min.

Descartar el sobrenadante y descontaminar el sedimento con NaOH al 4% con rojo de fenol incorporando, antes de que sea sembrado en el medio de cultivo.

#### c) Muestras tomadas por punción

Las muestras de médula ósea, líquido cefalorraquídeo o de líquidos pleural, peritoneal o articular deben ser centrifugadas a 3000 r.p.m. durante 15 min, de preferencia en frío, desechando el sobrenadante.

El sedimento se siembra en el medio de cultivo como se indicará más adelante.

#### d) Lavado gástrico

Centrifugar el total de la muestra a 3000 r.p.m. durante 30 min.

Estas muestras deben procesarse de inmediato, pues su acidez es perjudicial para el bacilo.

#### e) Materiales de biopsia

- Las biopsias de tejido pleural, nodular (de nódulos no fistulizados) y de piezas obtenidas por cirugía (no por necropsia) se deben homogenizar.
- El operador debe trabajar protegido con un cubreboca y en condiciones de esterilidad (de preferencia en campana de bioseguridad). Se utiliza instrumental quirúrgico estéril y un mortero de porcelana previamente esterilizado y envuelto en papel.

- El mortero debe tener una capacidad tres a cuatro veces mayor que el tamaño de la muestra. Dentro del mortero y con ayuda de un bisturí, se fracciona el material biológico y de ser necesario se agrega una pequeña cantidad de arena y agua estériles.
- Con el mortero siempre cubierto con una hoja de papel estéril, se muele el material con la mano del mortero. Se añade agua estéril hasta obtener una suspensión que se inocula en el medio de cultivo, si es que cumple las condiciones de esterilidad señaladas. De lo contrario deberá ser sometida a descontaminación previa al cultivo. (18)

## 2.3.2. MEDIOS DE CULTIVO

### 2.3.2.1 Medios Sólidos

El método tradicional de cultivo para micobacterias incluye la inoculación de varios medios sólidos o líquidos con y sin antibiótico. Un medio con base de huevo como el Löwestein-Jensen es el más conocido. También los medios sin base de huevo como el Middlebrook 7H10 y 7H11.

### 2.3.2.2 Medios Líquidos

Los medios líquidos suponen un mejor crecimiento de las micobacterias, y en la actualidad se recomienda el cultivo primario de todas las muestras en medios líquidos.

#### a) Medios líquidos de Lectura Manual

El sistema Septi-Chek MB (Becton Dickinson) consiste en un medio bifásico de 20 mL de caldo Middlebrook 7H9, enriquecido con CO<sub>2</sub>, suplementado con factores de crecimiento y antibióticos, al que se le acopla en la parte superior después de la inoculación de la muestra un dispositivo. Este dispositivo tiene tres medios de cultivo, por un lado un agar Middlebrook 7H11 no selectivo, que permite el crecimiento de la mayoría de las micobacterias y, por otro lado, dos secciones, una con un medio modificado de Löwestein-Jensen, y otra con agar chocolate para detectar contaminaciones. El medio líquido es invertido sobre la fase sólida inicialmente y a intervalos durante la incubación. El sistema se revisa visualmente. El crecimiento se detecta tanto en el medio líquido como en la fase sólida.

Ofrece la posibilidad de disponer un crecimiento sobre la fase sólida que puede utilizarse para practicar pruebas de identificación sin necesidad de realizar resiembras adicionales, y además facilita la detección de cultivos mixtos.

Los principales inconvenientes del MBSeptic-Chek son la lentitud en la detección del crecimiento con respecto al sistema Bacter 460 TB, no permite realizar estudios de sensibilidad *in vitro* y falla con frecuencia el sistema de identificación presuntiva de tuberculosis que lleva incorporado en su fase sólida.

El medio de cultivo Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) (Becton Dickinson), utiliza también un caldo Middlebrook 7H9 al que se incorpora un sensor

fluorescente sensible al O<sub>2</sub> formado por un compuesto de rutenio pentahidratado sobre una base de silicona. A medida que se produce crecimiento bacteriano se consume O<sub>2</sub> y esto permite observar fluorescencia en el tubo mediante el uso de un transiluminador de luz ultravioleta de 362 nm. Este medio en la actualidad está automatizado.

Este medio MGIT, presenta falsos positivos. Tubos en los cuales existe fluorescencia pero en los que la baciloscopia y el cultivo son negativos para *Mycobacterium sp.* El número de estos falsos positivos podría disminuir con la experiencia. Actualmente, existen limitaciones en la realización directa de sondes de identificación y antibiogramas, que, en un futuro, podrían solucionarse.

b) Medios líquidos de lectura semiautomática.

El sistema BACTER 460TB, es el más ampliamente evaluado, utiliza el medio de cultivo líquido Middlebrook 7H12 y como sustrato ácido palmítico marcado con C<sub>14</sub>. Durante el crecimiento bacteriano se produce <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>, que es detectado por el sistema y lo traduce en índice de crecimiento. Este sistema utiliza reactivos radiactivos, es semiautomatizado y requiere de una amplia manipulación de los viales a lo largo de todo el periodo de incubación.

En la actualidad, se están evaluando varios métodos automatizados para el cultivo de *Mycobacterium sp.* En medio líquido, todos ellos adaptados de los sistemas automáticos de hemocultivos, utilizando medios de cultivo apropiados y sistemas capaces de detectar micobacterias de muestras clínicas.

c) Medios líquidos de lectura automática

Sistema ESP, utiliza un vial conteniendo el medio líquido 7H9 modificado suplementado con OADC para el enriquecimiento. Cada vial lleva incorporado una esponja de celulosa que permite una mayor área de superficies para el crecimiento de micobacterias. El sistema puede detectar micobacterias de esputo, sangre, heces, jugo gástrico, etc., basándose en una medida monométrica de consumo de oxígeno.

El sistema MB/Bact, utiliza el medio líquido Middlebrook 7H9 modificado. Cada botella lleva incorporada en la base un sensor colorimétrico que detecta la presencia de CO<sub>2</sub> como indicador de crecimiento bacteriano. El cambio de color de verde a amarillo es monitorizado continuamente por un reflectómetro que se halla en la unidad de detección. Estos valores medidos cada 10 minutos son transmitidos a un ordenador, que basándose en un sofisticado algoritmo, indica que en el medio existe crecimiento bacteriano.

En estos sistemas se realiza la incubación y la lectura automáticamente. El sistema lo detecta como positivo o lo descarta como negativo, sin que se produzca ninguna manipulación desde que la botella es introducida en el sistema.

También se encuentra actualmente en desarrollo otro sistema MIGT 960, que automatiza el antiguo sistema manual.

#### Aislamiento de especies con características especiales

- El aislamiento de *M. haemophilum* de pacientes necesita medios que contengan

hemina. Cuando exista sospecha estas muestras pueden ser inoculadas en medio con un 1% de citrato férrico amónico. *Mycobacterium haemophilum* crece mejor a 30-32°C.

- Se recomienda que los cultivos de sangre para micobacterias sean inoculados en BACTER 1.3A e incubados al menos durante 8 semanas, para el aislamiento de *M. genavense* en pacientes con SIDA.
- Hay que tener en cuenta las especies que necesitan temperaturas de crecimiento inferiores o superiores a 37°C como *M. marinum* y *M. thermoresistibile*. (30)

#### 2.3.2.3. Control de Calidad

El control de calidad para los medios de cultivo es necesario para distinguir entre la contaminación del medio o de sus ingredientes y el correspondiente a la muestra del enfermo.

Los microorganismos utilizados para el control de calidad de los medios de cultivo son *M. tuberculosis* H37Ra, *M. Kansaii* ATCC 12478, *M. scrofulaceum* ATCC 19981, *M. intracelulare* ATCC 13950 y *M. fortuitum* ATCC 6841. Todas estas cepas deben crecer en los medios para micobacterias, debiendo ser la incubación la misma que para las muestra de los pacientes, durante más de 21 días a 35-37°C, en una atmósfera de CO<sub>2</sub> de 5 a 10%. La cepa control *E. coli* ATCC 25922 debe mostrar inhibición total o parcial en los medios selectivos de micobacterias. (30)

### 2.3.3 PROCEDIMIENTO PARA LA SIEMBRA

- Se toman dos a tres gotas del sedimento de los tubos para realizar un frotis en un portaobjetos. Se deja secar al ambiente y se fija con metanol. Posteriormente se tiñe por la coloración de Ziehl-Neelsen.
- Con una pipeta pasteur se toma el producto neutralizado y se siembra de 3 a 3.5 mL en cada tubo, dejando escurrir sobre la superficie del medio sin tocarlo.
- Para cada muestra se recomienda sembrar en dos tubos de medio de Löwestein Jensen y dos de medio Stonebrink. Para obtener un cultivo positivo, la muestra deberá contener por lo menos 10 bacilos viables por mL.
- Una vez sembrados, los tubos se colocan en una bandeja con fondo inclinado, de manera que el líquido sembrado cubra toda la superficie del medio. Se llevan a la estufa de cultivo con la tapa floja para que se evapore la parte líquida de la siembra.
- Los tubos se mantienen inclinados hasta el término del periodo de observación.
- La incubación de los tubos sembrados debe hacerse entre 35 y 37°C.

#### 2.3.3.1 Revisión de los tubos de cultivo.

- Los tubos con el medio de cultivo se examinan por primera vez a las 48 horas de hecha la siembra, con el objeto de verificar que la parte líquida de la siembra se haya evaporado completamente, lo que permite el desarrollo adecuado del bacilo.
- Las tapas deben ajustarse firmemente para impedir la desecación del medio durante el tiempo de incubación y para saber si alguno está contaminado o alterado por mala neutralización de la muestra.
- En los tubos alcalinizados el medio adquiere un color blanco amarillento; en los acidificados toma un color verde azulado oscuro. Si hay contaminación por flora

secundaria se aprecia el desarrollo de colonias. En ocasiones el medio puede estar licuado por la acción de microorganismos proteolíticos.

- Las revisiones deberán hacerse al menos a los 7 y 30, informando en cada revisión únicamente los cultivos que sean positivos. Los cultivos negativos sólo se informarán después de un período de incubación de 63 días (9 semanas)
  - Cuando el tubo sembrado con la muestra se observa contaminado a las 48 horas o a la semana de haber sido sembrado, este se descarta, si ambos están contaminados se descartan y se solicita nueva muestra.
  - Con muestras de cualquier origen en donde se observen colonias de crecimiento lento (a partir de la cuarta semana) es recomendable realizar un frotis y teñir con Ziehl-Neelsen, anotando en el formato si son bacilos ácido- alcohol resistentes o no. Cuando el frotis resulte positivo a BAAR se permitirá el crecimiento de la bacteria, dejando incubar hasta que las colonias sean suficientemente grandes, resembrar en otro medio igual al precedente para su posterior identificación.
  - Si en las revisiones aparecen cultivos contaminados tardíamente, sólo deben eliminarse aquellos en los que la contaminación ha cubierto la mayor parte de la superficie del medio, dejando para nueva observación los que conservan la mayor parte del medio sin contaminación. La contaminación tardía no excluye la presencia de *M. tuberculosis*, por lo que siempre es conveniente realizar la tinción de un frotis de Ziehl-Neelsen a partir de los tubos que se desecharon por esta causa.
- El informe del cultivo como el de la baciloscopia no debe ser cualitativo sino semicuantitativo, para lo cual se recomienda la siguiente escala:

Negativo (-)	No se observan colonias.
Positivo 1 a 19	El número total de colonias en los tubos sembrados cuando hay menos de 20.
Positivo (+)	Presencia de 20 a 100 colonias
Positivo (++)	Colonias separadas (más de 100)
Positivo (+++)	Colonias confluentes
Contaminado	Cultivo contaminado (18)

### 2.3.4 TECNICAS GENETICAS

Técnicas de detección e identificación. En los últimos años se han desarrollado técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos con las que se intenta conseguir la detección a la vez que la identificación de *M. tuberculosis* directamente de muestras clínicas. Algunas se encuentran ya comercializadas, siendo las más utilizadas TB Amplicor-Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* PCR test (Roche), *M. Mycobacterium tuberculosis* Direct test (MTDT) (GenProbe) y LCX.

## 2.4 PROCESOS DE IDENTIFICACIÓN

Actualmente se recomienda que todos los aislamientos de micobacterias sean identificados a nivel de especie, debido a la posibilidad de que múltiples especies de micobacterias no tuberculosas se comporten como patógenos para el hombre.

Durante muchos años la identificación de las micobacterias se ha llevado a cabo en base a las características fenotípicas (velocidad de crecimiento, morfología colonial, etc) y a pruebas bioquímicas. En la actualidad, la necesidad de identificar aislamiento de *M. tuberculosis* y la importancia de un diagnóstico precoz han motivado el desarrollo de nuevas técnicas en la identificación de las micobacterias. En la actualidad, las técnicas disponibles para la identificación de micobacterias pueden resumirse en bacteriológicas (características fenotípicas), bioquímicas, técnicas genéticas o de microbiología molecular y otras, que incluyen la cromatografía de lípidos. (30)

### 2.4.1 METODOS BACTERIOLOGICOS

Se trata de métodos que permiten la mayoría de las veces asignar las micobacterias a un subgrupo. Esto permite seleccionar las pruebas bioquímicas u otro método para su ulterior identificación a nivel de especies.

#### □ Tinción de ácido-alcohol resistencia

El primer paso es la identificación de una micobacteria es confirmar que el aislado pertenece al género *Mycobacterium*.

#### □ Velocidad de crecimiento

Se refiere al número de días necesarios para la presencia de colonias visibles en subcultivo. En función de la velocidad de crecimiento se dividen a las micobacterias en dos grandes grupos:

- Micobacterias de crecimiento rápido: las colonias aparecen en menos de 7 días en medio sólido.
- Micobacterias de crecimiento lento: las colonias tardan más de 7 días en aparecer, en medio sólido.

El número de días en los que han aparecido las colonias del cultivo primario es sólo orientativo.

En aquellos casos en los que existan dudas acerca de si un aislado es de rápido o lento crecimiento, se pueden realizar varias diluciones seriadas de la cepa aislada (la velocidad de crecimiento puede estar influida por el efecto inoculo) y subcultivarlas a distintas temperaturas (la velocidad de crecimiento puede estar también influida por la temperatura de incubación).

#### □ Temperatura de crecimiento

La mayoría de las micobacterias crecen bien a 37°C. Sin embargo, hay micobacterias que requieren temperaturas inferiores de crecimiento, (*M. marinum*, *M. ulcerans* y *M. haemophilum* crecen a 30°C) y otras que pueden crecer a distintas temperaturas lo cual orienta en su identificación (*M. thermoresistibile* es capaz de crecer a 52°C y *M. xenopi* a 42°C).

□ **Morfología de las colonias**

La morfología de las colonias puede ser también bastante orientativa. Puede observarse la morfología de las colonias crecidas directamente en Löwestein-Jensen y distinguirse si son colonias lisas, rugosas o mucosas. Pueden también observarse morfológicamente las microcolonias, según el método de Runyon (observación microscópica de las colonias a los 15 días del subcultivo en un medio transparente, Middlebrook 7H10).

□ **Pigmentación y Fotoreactividad**

La pigmentación que presenta las colonias de algunas especies de micobacterias, se debe a la producción de pigmentos carotenos. Atendiendo a la pigmentación de micobacterias se dividen en tres grupos:

- *Fotocromógenas*: Producen colonias no pigmentadas cuando crecen en la oscuridad y dichas colonias se pigmentan con la luz. La forma de inducir esta propiedad se llama fotoinducción y se consigue exponiendo las colonias a la luz de una lámpara de 40W durante 60 minutos, tras lo cual se vuelve a incubar normalmente. Si las colonias se pigmentan, la cepa presenta fotoinducción y es fotocromógena.
- *Escotocromógenas*: Producen colonias pigmentadas cuando crecen, tanto expuestas a la luz como en la oscuridad. Para comprobar que la cepa es realmente escotocromógena es necesario hacer un subcultivo cubriendo el tubo con papel negro. La pigmentación puede ser de tres tipos y permite distinguir las especies: pigmento rosa o rojo (*M. lactis*), pigmento amarillo-naranja (*M. gordonae*) y pigmento irregular (*M. xenopi*)
- *No cromógenas*: Las colonias no se pigmenta en la oscuridad ni en la luz.

Los patrones de pigmentación deben evaluarse muy cuidadosamente, teniendo en cuenta que pueden presentarse variaciones dentro de las especies (algunas cepas de *M. avium*, generalmente no cromógeno, con el tiempo pueden dar pigmentación irregular) y en función de la temperatura de incubación (*M. szulgai* es fotocromógeno a 25°C y no cromógeno a 35°C). Por este motivo, todas las micobacterias escromógenas y no escotocromógenas deben someterse siempre a la prueba de fotoinducción y hacerlo a distintas temperaturas.

Con estos métodos bacteriológicos simples pueden clasificarse las micobacterias más frecuentemente aisladas en las muestras clínicas en subgrupos, a los que luego podrán aplicarse otros métodos para su definitiva identificación a niveles de especies. Las tablas 4 y 5 agrupan las especies en función de las características mencionadas anteriormente.



**Tabla 4**  
**Identificación de micobacterias de crecimiento rápido (30)**

Pigmentación						
Pigmentado			No pigmentado			
Escotocromógeno		Fotocromógeno				
<i>M. neoaurum</i>		<i>M. marinum</i>		<i>M. fortuitum</i>		
<i>M. smegmatis</i>		<i>M. smegmatis</i>		<i>M. chelonae</i>		
<i>M. thermoresistible</i>						

Prueba	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. neoaurum</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. thermoresistible</i>
Arisulfatasa (3 días)	+	+	-	-	+/-	-
Crecimiento en MCK	+	+	+	-	-	-
Catalasa > 45 mm	+	+	-	+	+/-	+
Citrato férrico amoniacal	+	-				

En el grupo de micobacterias de crecimiento lento no cromógenas se han incluido recientemente dos nuevas especies como causantes de infecciones diseminadas en pacientes con depresión de la inmunidad celular *M. celatum* y *M. conspicuum* tiene las mismas características morfológicas que el complejo *M. avium*, con el que puede confundirse. Otra especie de micobacteria descrita en los últimos años causantes de infección diseminada es *M. genavense*, que no suele crecer en los medios sólidos habituales por lo que se desconoce sus características fenotípicas.

**Tabla 5**  
**Identificación de lentos crecedores fotocromógenos (30)**

Prueba	<i>M. kansasii</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. abscessus</i>
Crecimiento 28°C	> 7 días	< 7 días	> 7 días
Crecimiento 45°C	-	-	+
Reducción de Nitratos	+	-	-

## 2.4.2 METODOS BIOQUIMICOS

Estos métodos son los que tradicionalmente se han venido usando para identificar a las micobacterias. La descripción detallada de cada una de las pruebas, materiales y reactivos necesarios para su realización pueden encontrarse en distintos manuales.

Dentro de las pruebas bioquímicas las más usuales son:

### ┘ Prueba de la Niacina

Pone de manifiesto la capacidad para producir ácido nicotínico. Es una prueba fundamental en la identificación no debe basarse nunca exclusivamente en esta prueba, ya que hay cepas de *M. simiae* y *M. bovis* BCG que también pueden ser niacina positivo. La prueba de la niacina debe acompañarse siempre de la reducción de los nitratos y la actividad catalasa a 68 °C.

Es muy importante en la realización de la prueba que el cultivo sea abundante y puro. Existen tiras de papel comercializadas que facilitan la realización de la técnica.

### ┘ Prueba de reducción de Nitratos

Al igual que la prueba de la niacina, es una prueba básica.

### ┘ Prueba de la Hidrólisis de Tween 80

Pone de manifiesto la capacidad de las micobacterias para liberar ácido oleico contenido en el Tween 80

### ┘ Prueba de la Arilsulfatasa

Pone de manifiesto si las micobacterias poseen esta enzima. La prueba tiene dos variantes según la lectura se haga a los 3 días (para rápidos crecedores) o a las dos semanas (para lentos crecedores).

### ┘ Prueba de la Catalasa

Todas las micobacterias, excepto *M. gastri*, algunas de *M. tuberculosis* y *M. bovis* y cepas de *M. kansasii* resistentes a la isoniacida, poseen actividad catalasa. La prueba tiene dos variantes:

- Catalasa semicuantitativa: se mide el tamaño de la columna de burbujas.

- Estabilidad de la actividad catalasa a 68°C algunas micobacterias pierden la actividad catalasa tras el calentamiento a 68°C. En este grupo se incluyen *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. gastri* y *M. haemophilum*.

### ┘ Prueba de la resistencia a la TCH (Hidracida del ácido 2-tiofenocarboxílico)

Consiste en observar crecimiento o inhibición de las micobacterias frente a este compuesto.

Permite diferenciar *M. bovis*, cuyo crecimiento se inhibe de *M. tuberculosis*, resistente a dicho compuesto.

□ Crecimiento en Agar MacConkey y sin Cristal Violeta

Es una prueba útil en la identificación de rápidos crecedores. Las especies patógenas, *M. fortuitum* y *M. chelonae*, crecen en este medio, el resto de las especies de rápidos crecedores no lo hacen excepto algunas cepas de *M. smegmatis* que pueden crecer.

□ Prueba de la Reducción del Telurito Potásico

Es útil para la identificación de las cepas del complejo MAC.

**Tabla 6**  
**Identificación de lentos crecedores escotocromógenos (30)**

Prueba	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. simiae</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. flavescens</i>
Reducción nitratos	-	-	-	-/+	--	+	+
Tween 80 (5 días)	-	+	-	-	-	-	+
Tween 80 (10 días)	-	+	-	-	-	+	+
Arilsulfatasa (3 días)	-	-	+ (+12°C)	-	-	-	+/-
Crecimiento 30°C	+	+	-/+	+	+	+	+
Crecimiento 45°C	-	-	+	-	-	-	-
Catalasa > 45 mm	+	+	-	+		+	+

Otras pruebas bioquímicas que pueden ayudar a la identificación de los aislados de micobacterias son:

- La transformación del citrato férrico amoniacal, diferencia *M. fortuitum* de *M. chelonae*.
- Tolerancia al cloruro sódico solo *M. triviale* crece en medios contenidos 5% de NaCl.
- Ureasa: diferencia cepas pigmentadas de MAC. ureasa negativa.
- NAP: compuesto que inhibe a las micobacterias del complejo tuberculosis y que se utiliza en el sistema BACTER radiométrico y en el Septi-check.

El principal inconveniente de las pruebas bioquímicas es que además de ser muy laboriosas, son muy lentas. A estos inconvenientes se suma además la variabilidad de las reacciones incluso entre cepas de una misma especie. Las tablas 6 y 7 expresan la identificación bioquímica de los diferentes grupos de micobacterias. (30)

**Tabla 7**  
**Identificación de no cromógenos de crecimiento lento (30)**

Especie	Niacina	Reducción de nitros	Hidrólisis Tween 80	Catalasa 68°C	THC	Ureasa	Crecimiento en PZA
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	+/-	-	+	+/-	-
<i>M. Bovis</i> <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	+	+
<i>M. Bovis</i> BCG <sup>2</sup>	-	+	+/-	-	-	+	+
<i>M. Africanum</i>	-	-	-	-	V	+	-
<i>M. avium complex</i> <sup>1</sup>	-	-	-	+	+	-	+
<i>M. Malmoense</i>	-	-	+	-	+	+/-	+
<i>M. Gastri</i>	-	-	+	-	+	V	+
<i>M. Triviale</i> <sup>1</sup>	-	+	+	+	+	+/-	+
<i>M. haemophilum</i> <sup>3</sup>	-	-	-	-	Nd	-	Nd
<i>M. xenopi</i>	-	-	-	+	+	-	+
<i>M. shimoides</i>	-	-	+	-	+	-	+
<i>M. celatum</i>	-	-	-	+	+	-	Nd
<i>M. conspicuum</i>	-	-	+	> 1 cm	+	-	-

Nd: no disponible

1. *M. terrae* y *M. triviale* pueden diferenciarse por la tolerancia a 5% de NaCl
2. *M. bovis* puede diferenciarse de *M. bovis* BCG por ser resistente a 30 µg de cicloserina y *M. bovis* es sensible.
3. *M. haemophilum* necesita hemina o citrato amónico férrico para su crecimiento.

### 2.4.3 METODOS GENETICOS DE BIOLOGIA MOLECULAR

Los posibles beneficios que tiene el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se ha evaluado por medio de ensayos de competición serológica modificados. Además de los métodos tradicionales para identificar a las micobacterias (que son muy lentos) y no son muy sensibles porque solo identifican a la mitad de los pacientes con tuberculosis pulmonar y sólo a la cuarta parte de pacientes con tuberculosis extrapulmonar

(32). Existen otros recursos diagnósticos serológicos más sensibles y específicos que podemos utilizar como por ejemplo:

2.4.3.1 Método radiométrico BACTER para la determinación del crecimiento de micobacterias. Este es un método semiautomatizado que permite detectar el crecimiento de las micobacterias en menos tiempo que con los métodos convencionales.

El fundamento del método es utilizar un medio líquido al que se incorpora un sustrato marcado con carbono radiactivo ( $^{14}\text{C}$ ). Las micobacterias al tomar el ( $^{14}\text{C}$ ) del sustrato, lo metabolizan desprendiendo  $^{14}\text{CO}_2$  a la atmósfera del frasco, el cual se determina cuantitativamente en una escala o índice de crecimiento.(18)

2.4.3.2 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación del genoma de *M. tuberculosis*. La reacción en cadena de la polimerasa detecta y amplifica una secuencia genómica característica del complejo *M. tuberculosis*, por lo que es útil para distinguirlo de otras micobacterias.

La PCR está basada en que las enzimas que realizan la síntesis del DNA requieren de la presencia de un iniciador o primer para copiar la cadena que les sirve de molde y en que la capacidad del DNA de formar híbridos es dependiente de la temperatura. (18, 32, 33, 34, 35)

2.4.3.3 Identificación de cepas por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) Se utiliza en estudios de epidemiología molecular para establecer relaciones genéticas entre cepas aisladas en distintos pacientes de una o más localidades, por lo que se emplean cepas puras de *M. tuberculosis* cultivadas en medio de Löwestein-Jensen. (18, 36, 37, 38, 39)

Consiste en la amplificación de un fragmento del gen que codifica la proteína 65K de las micobacterias y en la posterior digestión del fragmento por dos enzimas de restricción. HaeIII y BstEII. Los patrones de restricción son específicos en las distintas especies de micobacterias. La técnica tiene muchas ventajas: necesidad de poco inóculo, rapidez y capacidad de identificar la mayoría de las especies descritas. Entre los inconvenientes se encuentra la necesidad de disponer de los materiales necesarios para amplificación y electroforesis de geles de agarosa, así como el adiestramiento en la lectura e interpretación de los patrones. (30)

2.4.3.4 Identificación de antígenos micobacterianos en fluidos biológicos por ELISA. Durante la infección de micobacterias se liberan diversas moléculas antigénicas de la bacteria que pueden detectarse con anticuerpos conocidos y estandarizados estériles, ya que las micobacterias saprófitas, otras bacterias de la microbiota normal y los restos celulares pueden entorpecer la reacción.

Este procedimiento es muy útil para el diagnóstico temprano de tuberculosis extrapulmonar en muestras de líquido cefalorraquídeo o de ascitis.

El uso de ELISA con este propósito tiene la ventaja de ser un método de gran eficiencia que puede montarse en cualquier laboratorio con equipo para diagnóstico

serológico. Ya que el lector automático sería el instrumento de mayor complejidad. (18. 28. 33)

2.4.3.5 Identificación de anticuerpos anti-micobacterianos por ELISA. La presencia de anticuerpos antimicobacterianos en el suero originados por el contacto con micobacterias no patógenas de vida libre o de la flora normal del sujeto son la limitante principal para usar esta prueba en el diagnóstico de casos de tuberculosis. solamente la presencia de títulos altos, asociados a antecedentes epidemiológicos y clínicos del paciente puede ser de ayuda diagnóstica.

La demostración de anticuerpos con especificidad para micobacterias en el líquido cefalorraquídeo si tiene utilidad diagnóstica, ya que en dicho producto normalmente no existe ningún tipo de anticuerpos. (16, 18, 28)

2.4.3.6 Sondas de ácidos nucleicos. Es un método en el cual se utilizan sondas de DNA complementarias para secuencia de RNA ribosómico del género micobacteriano, o bien una especie micobacteriana particular como *M. tuberculosis*. Se añade DNA radiomarcado con ésteres de acridina (quimioluminiscencia) a la preparación que contiene RNA micobacteriano; una vez producida la hibridación, se eliminan mediante lavado el RNA y DNA, se mide la hibridación con un contador gamma. En estudios recientes la sonda compleja micobacteria TB demostró sensibilidad y especificidad de 100 % (Becton-Dickinson). (16) Actualmente se encuentran disponibles sondas comerciales (AccuProbe) para la identificación de las siguientes especies *M. tuberculosis* complex: El principal inconveniente es que no diferencia entre las especies de este complejo. Se han descrito casos de falsos positivos con *M. terrae* y *M. celatum*.

- *M. avium* complex: puede dar falsos negativos con algunas cepas, que presumiblemente puede obviarse cuando se utilizan las sondas específicas de *M. avium*
- *M. intracellulare*
- *M. goodii*
- *M. kansasii*

Las sondas de ácidos nucleicos son muy sensibles cuando se utilizan a partir de cultivos en medios sólidos. En cultivos en BACTEC, los mejores resultados en este caso se obtienen cuando el índice de crecimiento es muy alto (500-900), por lo que se recomienda su uso cuando se comprueba que el índice ha alcanzado valores altos que se estabilizan. No existen todavía demasiados datos acerca del uso de las sondas con los medios líquidos actuales no radiométricos para el cultivo de micobacterias, aunque ya se han comunicado algunos resultados válidos.

## 2.4.4 OTROS METODOS

### 2.4.4.1 Cromatografía

Se trata de técnicas con las que se estudian la composición de lípidos de la pared celular de las micobacterias. Existen tres tipos de cromatografía que se han aplicado a la identificación de las micobacterias- la cromatografía de capa fina, la cromatografía de gases y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). De ellas, la cromatografía de gases y la HPLC son las que mejores resultados han dado. Se trata de técnicas muy rápidas (aportan resultados en menos de 2 horas) y que dan muy buenos resultados en la identificación. Tienen como inconveniente que el equipo que requieren es caro, por lo que actualmente están siendo utilizadas en laboratorios de referencia.

En la cromatografía de gases, la identificación se basa en el perfil de ácidos grasos de las micobacterias. Permite la identificación de prácticamente todas las especies de micobacterias descritas y se realiza en unas pocas horas. Existe comercializado un sistema que incluye además del cromatógrafo, el equipo informático necesario para la interpretación de los patrones.

Por su parte, la HPLC se basa en el perfil de ácidos micólicos. Requiere muy poco equipo y la identificación puede llevarse a cabo tan pronto como las colonias son visibles.

Técnicamente es sencilla y rápida. La interpretación de los patrones obtenidos se ha facilitado por la existencia de programas informáticos que permitan la comparación de los patrones de ácidos micólicos con los de una colección de 45 especies de micobacterias que comprenden las más habituales en clínica humana. (30)

## 2.5 ESTUDIOS DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

### 2.5.1 DETECCIÓN DE RESISTENCIA DE *Mycobacterium tuberculosis*

En el genoma de *M. tuberculosis* se producen mutaciones espontáneas, posiblemente la razón de que se adquieran estas mutaciones incluyen una prescripción inadecuada y abandono de la quimioterapia o pobre cumplimiento en el régimen de tratamiento. (41) que dan lugar a resistencias a los antibióticos, este tipo de resistencias suelen ser a un sólo medicamento y su frecuencia es baja. En la población bacilar de un enfermo tuberculoso, pueden existir bacilos con este tipo de mutaciones junto a bacilos sensibles. La quimioterapia elimina los bacilos sensibles y permite el desarrollo de los bacilos resistentes, por lo que el tratamiento de la tuberculosis se basa en la asociación de fármacos para evitar la aparición de este tipo de resistencias. Las pruebas de sensibilidad en el laboratorio detectan, de forma aislada para cada fármaco, el porcentaje elevado de bacilos resistentes en la población tuberculosa del enfermo.

## 2.5.2 FINALIDAD DE LA DETECCION DE RESISTENCIA

La realización de pruebas de sensibilidad tiene dos vertientes, un aspecto individualizado en un paciente tuberculoso y un segundo aspecto epidemiológico para conocer el porcentaje de cepas resistentes circulantes en una población. (18)

Las implicaciones epidemiológicas van desde el tratamiento sistemático con 3 o 4 fármacos, al conocimiento de grupos de riesgo por mal cumplimiento del tratamiento o la evaluación de la eficiencia de los programas contra la tuberculosis.

Criterios para realizar las pruebas de sensibilidad en un paciente.

En la literatura existen diferentes indicaciones que son susceptibles de modificación atendiendo a circunstancias del mismo paciente o del área geográfica en que se trabaje, inicialmente el antibiograma sistemático no estaría indicado y debe realizarse básicamente en los casos: 1) sospecha que se trata de un paciente con bacterias resistentes, 2) persistencia de baciloscopias positivas con posterioridad a los dos meses de la primera muestra, 3) persistencia de cultivos positivos a los seis meses del primer cultivo. Estos criterios se han ampliado para: 4) todos los pacientes con VIH en zonas donde la incidencia es elevada, para realizar una vigilancia activa sobre este grupo y 5) todos los pacientes menores de 15 años.

Realización de pruebas de Sensibilidad con fines epidemiológicos.

La vigilancia y control de cepas resistentes es un proceso que requiere planificación previa y la colaboración de clínicos, epidemiólogos y microbiólogos.

Los datos publicados sobre resistencias de *M. tuberculosis* pueden no ser comparables porque las definiciones de los tipos de resistencia, los cálculos de las mismas o las poblaciones incluidas son distintas. Asimismo, la metodología utilizada para las pruebas de sensibilidad puede ser también causa de diferencias. (30)

Tanto la resistencia primaria como la inicial varían muy lentamente en su prevalencia, debido a que no son sensibles a los cambios en la calidad del programa de control de la tuberculosis, pues generalmente representan infecciones (de activación endógena) adquiridas en el pasado.

Calculo de la resistencia inicial (RP) y adquirida (RA).

La RP se calcula con un cociente en cuyo numerador esta el número de pacientes con resistencia que no han recibido tratamiento anterior dividido por el número de pacientes que inician tratamiento. La RA se calcula con el número de pacientes con resistencia y que han realizado anteriormente tratamiento dividido por los pacientes que inician tratamiento pero refieren tratamientos previos. (30)



### 2.5.3 METODOS DE SENSIBILIDAD PARA *M. tuberculosis*

Los diversos métodos descritos para realizar pruebas de sensibilidad de *M. tuberculosis*, se pueden agrupar de la siguiente forma:

2.5.3.1 Métodos de referencia (dependen de la observación de colonias crecidas).

2.5.3.2 Métodos que detectan el crecimiento bacteriano por sistemas automatizados o semiautomatizados.

2.5.3.3 Detección de alteraciones genómicas

2.5.3.4 Otros métodos en desarrollo.

#### 2.5.3.1 Métodos de Referencia.

Como en cualquier otra técnica los resultados deben ser reproducibles, comparables entre laboratorios y correlacionarse con la clínica.

El primer descrito por Michison en 1953 se conoce como método del cociente de resistencias, compara la concentración mínima inhibitoria de una cepa, con una cepa salvaje de referencia. El segundo es el método de concentraciones absolutas de Meisser descrito en 1961, donde se compara el número de colonias que crecen en el medio con el fármaco respecto al crecimiento obtenido en un medio sin fármaco. El tercero fue elaborado por Canetti y cols. En 1963 es el método de proporciones y diluciones múltiples que ha sido finalmente el más conocido y difundido en América Latina. La característica común a los tres es que incorporan el fármaco en medio sólido de Löwestein-Jensen y que para su lectura es necesaria la visualización de colonias, por lo que dado el metabolismo lento de *M. tuberculosis* los resultados tardan de 21 a 28 días. (18, 30)

El principal problema radica en la escasa solubilidad del bacilo en medio acuoso, lo que hace difícil obtener una suspensión homogénea que permita un inóculo uniforme por esa razón, para la lectura se establece siempre una proporción o relación entre el crecimiento de la cepa problema en medio de cultivo sin antibiótico y el número de colonias obtenidas en el medio de cultivo con el fármaco investigado. (30)

El método de las proporciones es un examen difícil, que debe realizarse con precisión por bacteriólogos bien preparados y en laboratorios que realicen de rutina estas pruebas, para que se pueda mantener una técnica sistematizada y obtener resultados confiables. (18)

Al método de proporciones se han realizado varias modificaciones, como la utilización del medio liofilizado de Middlebrook 7H10 según el sistema del CDC, la versión del disco y la modificación de Heiffets utilizando Middlebrook 7H11 para las cepas que no crecen bien en Middlebrook 7H10. Estos métodos facilitan la labor en el laboratorio y la lectura. Los resultados pueden obtenerse en 15 a 21 días.

Sin embargo, debido al gran número de resultados discordantes en las pruebas de sensibilidad, la OMS ha recomendado reducir el número de laboratorios que realizan esta prueba. (18)

### Método de las Proporciones

- Propuesto por Cannetti, Rist y Grosset, consiste en determinar la proporción de mutantes resistentes para cada medicamento.
- Para este método se emplea el medio de Löwestein-Jensen solo y adicionado de medicamentos. El primero nos permite conocer el número total de la población bacilar sembrada y el segundo, observar el número de mutantes resistentes.
- La cepa usada para el estudio debe tener un buen crecimiento (como mínimo 10 colonias) y por lo menos 30 días de desarrollo. Si el número de colonias es menor de 10, la muestra no es representativa de la población bacilar de las lesiones. La resiembra para obtener más colonias no aumenta la representatividad de la muestra.
- Preparación del medio de cultivo
  - a) Los medios de cultivo sin y con medicamentos se deben preparar al mismo tiempo y su duración es de un mes a partir de la fecha de su preparación, si es que se les mantiene en refrigeración entre 4 y 8 °C.
  - b) La preparación del medio Löwestein-Jensen sin medicamento se describe en el apéndice 2. Los medicamentos se incorporan antes de la coagulación y la cantidad precisa de cada uno que debe contener se llama concentración crítica.
  - c) La proporción crítica o criterio de resistencia, es la proporción de mutantes resistentes de una población bacilar por encima de la cual la cepa es considerada resistente. (18)

Con base en los parámetros de concentración crítica del medicamento y de proporción crítica de mutantes resistentes se diferencia una cepa sensible de otra resistente

La dificultad al describir un nuevo método o sistema de antibiograma consiste en que deben redefinirse todos los parámetros del método, como son: el inoculo de bacilos, la concentración final de fármaco en función del medio que se vaya a usar y el tiempo idóneo de lectura, para que los resultados puedan ser comparables a los métodos de referencia clásicos. (30)

#### 2.5.3.2 Sistemas semi o automatizados para detectar el crecimiento bacteriano

Sistemas radiométricos (BACTEC 460 TB). La dependencia de esperar un crecimiento visible al ojo humano, se superó con la incorporación de estos métodos en el aislamiento de micobacterias, y su aplicación a la detección de resistencias. Este sistema detecta el crecimiento bacteriano mediante la utilización de un isótopo radiactivo incorporado a un medio líquido. En su inicio, al comparar los resultados obtenidos con las técnicas estándar se conseguía mayor coincidencia en las cepas sensibles que en las resistentes. Con posterioridad se fueron ajustando las concentraciones de los fármacos que se debía incorporar al medio y actualmente se considera que las pruebas de sensibilidad para *M. tuberculosis* son reproducibles y sus resultados coincidentes con las técnicas en medios sólidos. El resultado puede darse entre los 5 a 10 días.

Sistemas no radiométricos (ESP II, MB/Bact, MGIT). Con el fin de evitar la utilización de compuestos radiactivos se han desarrollado otros sistemas que en algunos casos incorporan la lectura automatizada. En el momento actual estos

métodos están en fase avanzada de comprobación respecto a métodos de referencia. Los tiempos de lectura son similares al sistema radiométrico. (30)

### 2.5.3.3 Detección de genes de resistencia

Estas técnicas son independientes del crecimiento bacteriano necesario en los métodos anteriormente citados. La utilización de técnicas de biología molecular al estudio de resistencias en micobacterias se inició a principios de los años 90. La delección del gen *KanG*, que codifica la catalasa y peroxidasa se asocia a resistencias frente a isoniacida. -existen varias hipótesis que proponen esta relación en *M. tuberculosis*: Una hipótesis propone que la catalasa es inactivada por los radicales hidróxilo libres que se producen durante la autooxidación metal-catalizada de la isoniazida; Otra sugiere que la catalasa oxida a la isoniazida a un análogo del ácido isonicotínico, el cuál cuando se incorpora al NAD falla su función como coenzima; Un estudio reciente provee evidencias que se pierde la expresión de catalasa en *M. tuberculosis* que es importante en algunas cepas resistentes a la isoniazida- (42) al igual que el gen *inhA* que interviene en la síntesis de ácidos micólicos -este gen mutado disminuye la afinidad proteica y reduce al dinucleótido nicotinamida-adenina esto contribuye a la resistencia de isoniacida/etionamida- (41, 43) y el gen *aphC*.

Mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa, confiere la resistencia a la rifampicina. - El mecanismo de acción de la rifampicina se cree que involucra interferencia con la transcripción y elongación de RNA para transportar al fármaco de la subunidad beta a RNA polimerasa en un locus formado por el complejo apropiado de las diferentes subunidades de RNA polimerasa. La sustitución de aminoácidos clave muestran cambios conformacionales y transporte defectuoso del fármaco. Estos hallazgos proveen las bases para la detección rápida de la resistencia a la rifampicina por PCR-SSCP (reacción en cadena de polimerasa y polimorfismo conformacional de un solo filamento), un marcador de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.- (41, 44, 45)

La resistencia a estreptomycin se asocia a mutaciones en los genes *rpsL*, y *rrs* que codifican las proteínas ribosómicas 12S y 16S rRNA. (41) Para las resistencias a etambutol las alteraciones se han encontrado en el gen *embB* y el incremento de resistencia a fluoquinolonas se ha correlacionado con alteraciones en los genes *gyrA* y *gyrB* de la DNA girasa. Las alteraciones en determinados genes no se detectan en todas las cepas consideradas como resistentes con los métodos convencionales, por lo que es de suponer que debe haber mutaciones no conocidas en el genoma micobacteriano.

Para la detección de estas resistencias Telenti describió la técnica PCR-single strand conformation polymorphism analysis (PCR-SSCP) (41) y en su experiencia la sensibilidad de este método es del 87% para la resistencia a isoniacida y superior al 96% para la resistencia a rifampicina (elementos genéticos que codifican la síntesis de enzimas que anulan o modifican la actividad de los antibióticos) (30).

Se ha comercializado un sistema para la detección de algunas mutaciones de resistencia a rifampicina (InooLipa) de fácil realización y buena sensibilidad y especificidad aunque requiere la infraestructura básica de un laboratorio de biología molecular. Las alteraciones genéticas también pueden detectarse por secuenciación o PCR heteroduplex. Estas determinaciones son laboriosas, deben ser realizadas en laboratorios de referencia y principalmente están enfocadas a estudios epidemiológicos.

#### 2.5.3.4 Otros métodos en desarrollo.

Con el fin de reducir el tiempo de detección de las resistencias se han descrito otros métodos que están en fase de evaluación y por el momento no aplicables a la utilización clínica. Estos métodos son:

- Detección de adenosin-trifosfato (ATP) producido por los bacilos crecido en medio líquido mediante bioluminiscencia.
- Expresión de genes de luciferasa descrito por Jacobs, se basa en la utilización de un micobacteriofago portador de un gen de luciferasa que se incluye en el genoma de *M. tuberculosis* produciendo luz si hay un metabolismo activo, el desarrollo de esta técnica se basa en la mejora de vectores transportadores de los genes y de las proteínas productoras de luz.
- Detección del ARN ribosómico micobacteriano mediante la utilización de sondas de hibridación de ADN marcado, este método, iniciado por Kawa con ADN-1125, se ha continuado por Miyamoto y Martín Casabona utilizando ADN marcado con compuestos quimioluminiscentes.
- Citometría de flujo, basada en la hidrólisis del diacetato de fluoresceína por el bacilo. Su detección por este método permite resultados a las 24 horas. En la actualidad supone un elevado costo.
- Cromatografía. La cromatografía en medio líquido (HPLC), utilizada para identificación también ha sido aplicada para pruebas de sensibilidad determinando las variaciones de los picos de ácidos micólicos producidos por un cultivo de *M. tuberculosis*, y estudiados en diferentes tiempos de incubación.
- CMI en microplaca. Esta técnica se ha mejorado recientemente con la adición de determinados reactivos, indicadores de la oxidorreducción, como el azul alamar o derivados del difeniltetrazolio.

## 2.5.4 DETECCIÓN DE RESISTENCIAS DE OTRAS MICOBACTERIAS

*M. tuberculosis* es una especie en la que las pruebas de sensibilidad han sido estandarizadas y correlacionadas con la eficacia terapéutica. En el caso de otras micobacterias las diferentes especies muestran amplia variabilidad en su sensibilidad a los antibióticos. además, no se ha conseguido la estandarización de los métodos y los estudios realizados no demuestran claramente una correlación clínica.

Métodos utilizados:

- **Micobacterias de crecimiento lento. Concentración Mínima inhibitoria (CMI).** Puede realizarse en medio sólido o líquido. Heffets indica, entre otras las siguientes ventajas del medio líquido:
  - a. Los resultados se obtienen en una semana en vez de las dos semanas que necesita el medio sólido;
  - b. La absorción y degradación de la droga durante el tiempo de incubación es menor.
  - c. Los resultados obtenidos en medio líquido pueden ser comparados con parámetros farmacocinéticos.

Para realizar las MIC's correctamente en medio líquido, es necesario: estandarizar el inoculo, el tiempo de lectura, las concentraciones de la droga en función del medio utilizado y realizar recuentos de colonias para conocer las ufc/mL en las diferentes concentraciones antibióticas.

Toda esta metodología es cara, lenta, laboriosa y poco ágil a la práctica.

Sistemas simplificados para determinar la CMI

- Sistema radiactivo. El método ha sido utilizado frecuentemente en especies de *M. avium* complex o *M. kansasii*, pero escasamente en otro tipo de micobacterias.
- Microdilución en placa. Es más económico y de más fácil manipulación.
- Gradiente de antibiótico en tira (Etest). Es un sistema comercializado. Su principal ventaja es su fácil realización. (30)

□ **Micobacterias de crecimiento rápido.**

*M. fortuitum* y *M. chelonae* son las especies más estudiadas, la información es escasa para otras especies de crecimiento rápido. Al igual que en las micobacterias de crecimiento lento se utilizan técnicas que determinen la CMI a los distintos antibióticos, la diferencia es que, en este caso, el medio de cultivo puede ser Müller-Hinton suplementado.

Otros métodos: Dilución en agar y difusión disco con ambos métodos se ha obtenido una buena correlación con la CMI en el caso de *M. fortuitum*, pero la correlación es menor para *M. chelonae*.

Algunas técnicas como bioluminiscencia y citometría de flujo y sus variantes, referidas antes también han sido aplicadas al estudio de la sensibilidad de estas micobacterias.

## 2.6 MARCADORES EPIDEMIOLOGICOS

La identificación de subgrupos de micobacterias basado en la rapidez de crecimiento, morfología colonia, pigmentación y diversas pruebas bioquímicas permiten clasificarlas pero desde el punto de vista epidemiológico se han empleado otros marcadores como el tipado de fagos, la sensibilidad a los antimicrobianos y la genética molecular. (30)

### 2.6.1 MARCADORES GENETICOS

La genética molecular es la herramienta actual más útil como marcador epidemiológico. La identificación de la secuencia repetitiva del DNA, que está presente en el genoma en número variable y localización, permite detectar diferencias entre cepas al dar un patrón altamente polimórfico usando enzimas de restricción. La mayoría de las aplicaciones epidemiológicas del análisis con enzimas de restricción (RFLP analysis) han usado una secuencia de inserción conocida como IS6110. En general, de 1 a 20 copias de la IS6110 se encuentran en el genoma de *M. tuberculosis*. La validez y utilidad de los marcadores genéticos, como el IS6110, depende de la estabilidad del patrón producido y de su evolución durante el tiempo. La huella genética del DNA necesita, por otro lado, para ser específica evolucionar con el tiempo. En caso contrario todos los microorganismos tendrían el mismo patrón. El polimorfismo en la población de cepas de *M. tuberculosis* es esencial para que un sistema de huella genética sea válido. La clonalidad o identidad de cepa se demuestra de forma más convincente cuando hay una considerable diversidad de patrones. Una limitación del estudio de la huella genética (aparte del tiempo que consume y el costo) se da cuando hay pocas copias de IS6110. Esas cepas deben ser tipificadas usando otro sistema de estudio como el spoligotyping (spacer oligonucleotide typing), este método detecta la presencia o ausencia de secuencias de unión variable dentro de la región DR (direct repeat region) y permite detectar patrones de hibridación dependiendo de la cepa de un amplificado *in vitro* de DNA. Sirve también para diferenciar *M. bovis* de *M. tuberculosis*.

Algunas aplicaciones sobre las que se ha aplicado la huella genética con IS6119 han sido:

- a) examen epidemiológico de la tuberculosis comunitaria.
- b) detección de la transmisión no sospechada de *M. tuberculosis*.
- c) confirmación de la transmisión sospechada epidemiológicamente.
- d) investigación de la transmisión nosocomial.
- e) estudios sobre patógenesis de tuberculosis (diferenciación entre reinfección y reactivación).
- f) identificación de contaminación cruzada en el laboratorio. (30, 46)

## 2.6.2 OTROS MARCADORES

### a) Micobacteriofagos

La tipificación con fagos que se basa en la sensibilidad de *M. tuberculosis* a diversos bacteriofagos, se ha empleado durante años pero es muy laborioso y puede identificar sólo un limitado número de cepas.

### b) Micobacteriocinas

Takeya y Tokiwa y de Shimamoto y Mizuguchi, describieron sus características y modo de acción junto con su posible utilidad en taxonomía.

Con estas micobacteriocinas se han tipificado epidemiológicamente 11 grupos de *M. tuberculosis*, y también se han utilizado para la tipificación de micobacterias de crecimiento rápido.

### c) Biovariedad enzimática de micobacterias

En 1984 Casal y Linares detectan la diferente actividad enzimática, de *M. tuberculosis*, proponiendo su utilidad, como posible marcador epidemiológico.

### d) Patrones Antimicrobianos

El patrón antimicrobiano de resistencia se ha usado para inferir la relación de las cepas. Solo cuando el patrón es inusual puede inferirse la relación de los casos de una manera importante.

### 3. MANEJO TERAPEUTICO

Ante el número creciente de portadores del VIH y su posible impacto sobre la población infectada por el bacilo de la tuberculosis que podría llegar a determinar una segunda epidemia de tuberculosis a escala mundial, la Secretaría de Salud emitió en 1994 la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. Que estipula uniformar criterios, estrategias, actividades, procedimientos y técnicas operativas de las medidas preventivas y de control para la tuberculosis, cuya observancia es obligatoria en todo el personal de salud, hecho importante, pues abre la posibilidad de alcanzar el control de la tuberculosis en un futuro. (47)

La aparición del SIDA es una de las causas más importantes para el resurgimiento de la tuberculosis, ya que los pacientes PPD+ VIH+ tienen un 8% anual de posibilidades de desarrollar la enfermedad, en contraste al 10% a lo largo de toda la vida de los sujetos no infectados por el VIH, y a su vez, la tuberculosis es uno de los peores factores pronósticos en el enfermo con VIH, siendo en ocasiones su primera manifestación. (23)

La tuberculosis pulmonar afecta predominantemente a individuos con escasos recursos económicos con problemas de desnutrición, insalubridad y hacinamiento.

La persistencia de la tuberculosis puede atribuirse a que no se trata solamente de una enfermedad infecciosa, sino también es un problema social. Esto se debe a que gran parte de los pacientes están desinformados, frecuentemente no asisten a consulta y son poco adherentes al tratamiento; adicionalmente, los motivos de inasistencia están relacionados con el desconocimiento de la enfermedad y el tratamiento. (48, 49, 50)

Para una recuperación exitosa es importante seguir estos pasos:

- Tomar todos los fármacos que el médico prescribe, siguiendo el esquema establecido, para evitar el desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos.
- Revisar paso a paso todo el esquema con su médico (el tratamiento puede durar de 6 a 9 meses) y debe haber mucha comunicación entre el paciente y el médico, esta es la clave para seguirlo.
- Comunicar al médico si se presentan efectos adversos o complicaciones durante el tratamiento
- Evitar actividades que comprometan su sistema inmune, tales como beber alcohol en exceso o tomar sustancias ilegales.
- Es importante el reposo absoluto
- Mantener una dieta balanceada con abundantes frutas y verduras. (19)
- Con respecto a la disposición de sus expectoraciones él médico debe indicarle la importancia de incinerarlas. (48)



### 3.1 ALTERNATIVAS DE SOLUCION

- a) Tomando en cuenta la problemática actual de la tuberculosis, es menester retomar en su justa medida la Campaña Nacional de Lucha contra la Tuberculosis, en donde participen las diversas instituciones de salud con personal médico neumólogo, químico laboratorista y farmacéutico de amplia experiencia para que a través de ella se determine en toda su magnitud la situación real que guarda en la República Mexicana y se implementen las medidas preventivas prioritarias para su atención.
- b) Las instituciones del Sector Salud que tienen como finalidad su detección y tratamiento, deberán contar con las técnicas más modernas para un diagnóstico y tipificación temprana y tratamiento adecuado.
- c) Se deberá organizar un Programa de Abastecimiento Terapéutico de los diferentes fármacos tanto en la fase de tratamiento como de retratamiento que se requerirán tanto para un futuro inmediato como a largo plazo.
- d) Se deberá valorar e integrar a través de grupos de expertos las nuevas alternativas que para el tratamiento de la multirresistencia se encuentre en el mercado y determinar los diferentes medios de obtención, incluyendo su importación, independientemente de realizar paralelamente estudios de investigación clínico-farmacológica con la finalidad de probar o confirmar la utilidad de los nuevos fármacos antituberculosos. (47, 48)

El día 27 de Marzo del 2001 Se llevó a cabo un Foro de consulta ciudadana sobre enseñanza e investigación en salud donde se discutieron entre otros temas: Investigación integral de las causas que favorecen la prevalencia de la tuberculosis pulmonar en México. Una estrategia para abatirla.

Entre las Conclusiones de dichas discusiones están:

- Desarrollo de centros de referencia epidemiológica:
  - Registro confiable
  - Base de datos
  - Capacitación del personal
- Implementar el diagnóstico molecular y mejorar en lo posible los existentes
  - Contar con centros de referencia diagnóstica (51)

### 3.2 PREVENCIÓN

La prevención general de la tuberculosis se llevará a cabo a través de acciones de educación para la salud y promoción de la participación social y comprenderá las medidas siguientes:

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

- b. Promover la participación activa de la organización social, así como la integración y capacitación de grupos para que contribuyan en acciones de promoción para el mejoramiento de la nutrición, vivienda, prevención y control de la tuberculosis.(1) Informar que se ha observado que la infección se activa cuando el sistema inmune se deprime, existe mal nutrición, problemas de alcoholismo o drogadicción, o diabetes. (19)

La prevención específica de la tuberculosis se llevará a cabo en personas en riesgo de contraer la enfermedad (ver tabla 8), mediante la vacunación con BCG y la quimioprofilaxis.

**Tabla 8**  
**Candidatos en que la profilaxis contra tuberculosis es de alta prioridad**  
**Grupos de alto riesgo (16, 46)**

En personas con reacción positiva al PPD, independientemente de la edad, se recomienda profilaxis:

1. Personas en que se conoce o sospecha infección por HIV\*
2. Contactos cercanos de personas con TB infecciosa y clínicamente activa\*
3. Sujetos con conversión reciente de la reacción a la tuberculina (incremento  $\geq 10$  mm en un periodo de dos años para menores de 35 años de edad;  $\geq 15$  mm para sujetos de 35 años de edad o mayores). Todos los menores de dos años de edad con reacción  $\geq 10$  mm se incluyen en esta categoría.
4. Personas con trastornos médicos que se ha notificado incrementan el riesgo de TB (p.ej., diabetes sacarina, tratamiento prolongado con corticosteroides, tratamiento con inmunosupresores, algunos trastornos hemáticos y reticuloendoteliales, uso de fármacos inyectados, nefropatía en estado terminal y situaciones clínicas relacionadas con rápida pérdida de peso)

\*En algunas circunstancias, las personas en esta categoría pueden recibir profilaxis en ausencia de pruebas positivas a tuberculina.

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

- a. indicaciones, administración y dosis:
- Obligatoria a los niños recién nacidos (52);
  - Todo niño que no haya sido vacunado al nacimiento debe recibir BCG antes de cumplir un año de edad;
  - Todo niño vacunado al nacer o antes de cumplir un año de edad deberá ser revacunado al ingreso a la escuela primaria.
  - Excepcionalmente hasta los 14 años y posteriormente a esa edad cuando se considere necesario;
  - Se administrará por vía intradérmica, en la inserción inferior del deltoides derecho;
  - En dosis de un décimo de mililitro de vacuna reconstituída;
  - Sin prueba de tuberculina previa
  - Sola o simultáneamente con otras vacunas. (1)

- Actualmente las autoridades sanitarias han determinado una sola aplicación al nacimiento y sólo revacunación a grupos de riesgo. (16)

Existen estudios para desarrollar una vacuna contra la tuberculosis que involucran al campo de la microbiología, genética y biotecnología. (52)

La tuberculosis es de alto riesgo en personas que:

- Viven con alguien que tenga una infección de TB no tratada
- Están expuestos a la bacteria de la TB como parte de su trabajo (médicos, enfermeras, laboratoristas, químicos, trabajadores al cuidado de la salud, trabajadores de cárceles(46))
- Nacieron en una parte del mundo donde hay una alta incidencia de la enfermedad e infección, especialmente Asia, Africa o América latina
- Viajeros Internacionales o Trabajadores de líneas aéreas que realizan vuelos por más de 8 horas, que viajan a países donde se reconoce que la tuberculosis es una enfermedad endémica. (53)
- Viven en una casa de asistencia o en otro lugar por periodos de tiempo prolongados.
- Usan fármacos intravenosos o inyectables.
- Están infectados con VIH (54)
- Viven en la pobreza en condiciones insalubres
- Son indigentes
- Son trabajadores del campo migrantes o prisioneros en correccionales. (55, 12)

b. Contraindicaciones en:

- ◆ Prematurez con peso inferior a 2 Kg;
- ◆ SIDA y otras inmunodeficiencias;
- ◆ Padecimientos febriles agudos graves;
- ◆ Enfermedades anergizantes, y
- ◆ Tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores.(1)

La quimioprofilaxis se administra a los contactos menores de 15 años asintomáticos no vacunados con BCG, de acuerdo con las indicaciones siguientes:

- a. Quimioprofilaxis primaria en los no reactivos al PPD.
- b. Quimioprofilaxis secundaria en los reactivos al PPD.

El fármaco a usar en quimioprofilaxis es la isoniacida por vía oral durante seis meses, a dosis de 5 a 10 mg por kilogramo de peso por día, en una toma, sin exceder de 300 mg

### 3.3 MEDIDAS DE CONTROL

El control de la tuberculosis comprenderá la identificación y diagnóstico oportuno, la atención y el tratamiento del paciente, así como el estudio de contactos y el registro del caso.

Cuando ocurren desastres naturales la OPS (Organización Panamericana de la Salud) recomienda realizar estas mismas medidas de control, aunque es necesario tomar en cuenta los siguientes riesgos.

- a. En situación de desastres naturales, por lo general la población se desplaza creando situaciones de descontrol de los enfermos,
- b. La migración determina interrelaciones de personas provenientes de zonas con distinta prevalencia de TB,
- c. Las condiciones de los albergues favorecen el hacinamiento de la población refugiada. Un paciente con la enfermedad no controlado puede convertirse en un foco activo de transmisión. (56)

#### Identificación del caso

- La búsqueda del caso se hace entre los consultantes que presentan tos y expectoración, sin importar el motivo de demanda, entre los contactos de un caso de tuberculosis y en grupos de alto riesgo.
- La comprobación del caso de tuberculosis, se llevará a cabo mediante la baciloscopia o cuando se requiera, mediante el cultivo de tejidos, fluidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad.

De toda muestra de tejido u órgano de pacientes para examen histopatológico, además de someterse a este estudio, una fracción de ella deberá enviarse al servicio de bacteriología para la identificación de *Mycobacterium*, mediante cultivo. (1)

### 3.4 ESTUDIO DE CONTACTOS

El estudio de contactos deberá realizarse de conformidad con los siguientes lineamientos:

- a. inmediatamente después del conocimiento del caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente, y
- b. Será necesario repetir el examen entre los contactos que presenten síntomas sugerentes de tuberculosis en el transcurso del tratamiento del enfermo.

El estudio de contactos de los casos de tuberculosis comprenderá los exámenes siguientes:

- a) Clínico;
- b) Inmunológico (PPD) a los menores de 15 años no vacunados con BCG,
- c) Bacteriológico, en caso de presentar síntomas,
- d) Radiológico si existen los recursos necesarios y se considera útil. (1, 57)

Las personas que se han confirmado que tienen TB pulmonar debe considerar si:

- a. no ha recibido terapia
- b. ha suspendido la terapia
- c. Tuvo una respuesta clínica o bacteriológica pobre a la terapia. (46)

### **3.5 CONTROL Y EVALUACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO**

El Control y la Evaluación del resultado del tratamiento se llevará a cabo cada mes o antes, cuando la evolución del enfermo lo requiera, de la manera siguiente:

#### **CONTROL**

##### **A) Clínico :**

Revisión del estado general del enfermo y evolución de los síntomas, y verificación del cumplimiento en la administración de los fármacos.

Si la fiebre continúa más de tres semanas, acompañada de deterioro clínico o radiológico, hay que contemplar el diagnóstico de tuberculosis multirresistente (30)

No se recomienda un seguimiento rutinario con pruebas de función hepática (58)

##### **B) Bacilosκόpico :**

Este estudio se repite cada dos meses, para checar el progreso, hasta el fin del tratamiento (59). Será favorable cuando la baciloscopia sea negativa desde el tercer mes del tratamiento (30) o antes, y desfavorable, cuando persista positiva hasta el sexto mes, considerándola como fracaso del tratamiento.

##### **C) Radiológico :**

Se efectuará cuando exista el recurso, como estudio complementario.

La curación del enfermo ocurre muy frecuentemente con persistencia de lesiones radiológicas cicatriciales, sin bacilos tuberculosos en el esputo. (1)

Se registra y reporta el progreso del paciente y al final que evalúa el tratamiento. (59)

Los pacientes cuyos esputos no se han negativizado después de 3 meses de tratamiento deben ser analizados para excluir resistencia a fármacos o inadecuada adhesión al tratamiento.

Los denominados "escapes bacilares" o detección esporádica de cultivos positivos pueden tener su origen en el paciente durante el final del tratamiento sin que se logre el crecimiento de la micobacteria; estos son los denominados bacilos inviables. (30)

### **3.6 TERAPEUTICA DE OBSERVACION DIRECTA (TOD) en México conocida como TRATAMIENTO ACORTADO ESTRICTAMENTE SUPERVISADO (TAES)**

Para aumentar la probabilidad de que se complete el tratamiento, como patrón de la asistencia de la TB pulmonar, se ha recomendado un tratamiento de observación directa (TOD). El objetivo crítico de completar el régimen es evitar los efectos de la falta de cumplimiento, tal como la persistencia de la infectividad por parte del paciente y mayores tasas de fracaso del tratamiento, recidivas y resistencia a los fármacos. Se considera que el TOD previene estos problemas porque el consumo de los fármacos por parte del paciente se confirma a través de la observación, siempre que el tratamiento se complete y se obtenga la curación.

Las estrategias de TOD ofrecen extraordinarios beneficios. Otras estrategias de control de TB han demostrado no ser tan efectivas y accesibles como es TOD. Existen 10 razones para utilizar TOD más ampliamente.

1. Curación de pacientes Las otras estrategias de control de TB no han demostrado consistentemente tales rangos de curación. TOD produce rangos de curación tan altos como el 95%, aun en los países más pobres. Los programas para TB que no usan TOD solo curan al 40 % de sus pacientes.
2. Prevención de infecciones nuevas TOD detiene a la bacteria de la TB desde la fuente de infección curando a los pacientes. Cuando un paciente infectado de TB se cura, no transmite el microorganismo a otros. Cuando los pacientes no se curan, pueden infectar a un rango de 10 personas cada año (amigos, familia y compañeros de trabajo).
3. Detiene la Tuberculosis Resistente a Múltiples Fármacos (TBRMF) El tratamiento provisto através de TOD hace virtualmente imposible, que las personas desarrollen formas incurables y últimamente fatales de TB. Otras estrategias de tratamiento actualmente causan TBRMF, y puede ser más dañina.
4. Costo-efectividad El banco mundial ha clasificado la estrategia TOD como una de las "mejores intervenciones en la salud con respecto a costo-efectividad".
5. Apoyo comunitario TOD no requiere hospitalización, es un programa masivo de nueva tecnología o procedimientos, no requiere la creación de una nueva estructura de la Salud. De preferencia, existen sistemas que usan TOD y dependen de trabajadores de la salud (médicos, enfermeras, químicos laboratoristas, farmacéuticos) y voluntarios. Esto es posible usando las estrategias TOD en sistemas de atención primaria de la salud, los programas de atención de pacientes con SIDA y otros programas de salud.
6. Prolongan la vida de los pacientes con SIDA Comparado actualmente con los inhibidores de la proteasa. El TOD ha demostrado como aumenta algunos años de vida a los pacientes HIV positivo en los países desarrollados.
7. Protección a las fuerzas laborales cerca del 80% de estos pacientes afectados por tuberculosis están en los mejores años de su vida económicamente productiva. Sin las estrategias TOD, la epidemia de TB puede afectar la fuerza laboral y reducir la

manutención de sus propias familias, a los indigentes o en los lugares de asistencia social.

8. Protección a Viajeros Internacionales No hay otro camino viable para proteger a 500 millones anuales de viajeros internacionales - y la gente que regresa a su casa- El escudo solamente es usar TOD y reducir el número de infecciones por tuberculosis. (53)
9. Economías estimuladas Las estrategias TOD ofrecen ganancias relativamente rápidas en la economía los países desarrollados. Los estudios en la India y Tailandia muestran que al invertir en estrategias TOD pueden ahorrarse billones de dólares en sus economías.
10. Prueban su efectividad Los prototipos iniciales de las estrategias TOD fueron los pioneros y lo llevó a cabo la International Union Against TB and Lung Disease hace 10 años. TOD ha sido implementado sucesivamente en una amplia variedad de condiciones en Tanzania, Guinea, China, Bangladesh, Nueva York y Perú. Actualmente cerca de 70 países han seguido usando TOD y registran sus resultados. (59)

Los objetivos actuales del tratamiento de la TB de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis exigen que el 90% de todos los casos completen un régimen de 6 meses, con 3 a 4 fármacos, en un plazo de 12 meses. Cuando se alcanza este objetivo, se curan como mínimo un 90% de los pacientes con enfermedad activa menos de un 5% experimentan una recidiva.

El aumento sustancial de la resistencia a un tratamiento incompleto o incorrecto, tanto con un sólo fármaco como con múltiples fármacos, exagera el resurgimiento de la TB. La TB resistente a múltiples fármacos (TBRMF), como mínimo a isoniacida y rifampicina, se ha asociado con el fracaso del tratamiento y una elevada mortalidad, sobre todo en pacientes con una coinfección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Sin embargo, en los pacientes infectados por cepas sensibles a la quimioterapia estándar (incluso aquellos pacientes con una infección por VIH, incluyendo a los que presentan enfermedad avanzada) pueden preverse tasas elevadas de curación cuando completan el régimen. (39, 54, 60, 61)

Las explicaciones propuestas para el aumento de la TB y la TBRMF incluyen disminuciones sustanciales de la financiación pública para el control de la TB (lo que conduce a un deterioro de la infraestructura de la salud pública).

La capacidad para predecir el cumplimiento y completar el tratamiento es poco fiable. Ninguna variable demográfica, ocupación, nivel de ingresos o nivel de educación lo predice fidedigna y consistentemente. El cumplimiento con la mayor parte de regímenes médicos es inversamente proporcional a la duración del tratamiento, al número de fármacos administrados, la frecuencia de la administración de fármaco y la complejidad global del régimen. Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para la quimioterapia de la TB que característicamente incluye 3 o 4 antimicrobianos (y un mayor número de comprimidos), efectos adversos potenciales, y un mínimo de 6 meses consecutivos de administración (completado en un plazo de 12 meses).

Un TOD supervisado completamente con múltiples incentivos facilitadores, mencionaron las mayores tasas de obtención de un tratamiento completo. Existen estudios donde se mencionan tasas de cumplimiento que fluctúan en un 86 - 96.5% para diversas poblaciones de pacientes, incluyendo alcohólicos, farmacodependientes, reclusos, individuos sin hogar y pacientes con una infección por VIH. La tasa de recidiva de la TB mencionada en estos estudios fluctuó en el 0 - 11.5%.

Estos estudios TOD utilizaron una combinación de múltiples incentivos y facilitadores, incluyendo regímenes intermitentes diseñados en torno al estilo de vida del paciente (proveer los fármacos en el domicilio, escuela, lugar de trabajo, o la clínica 2-3 veces a la semana); facilitadores e incentivos sociales y económicos relevantes (comida, ropa, libros, transporte, contratos de tratamiento, personal bilingüe o recordatorios), y prestaciones y seguimiento (trabajadores comunitarios y no relacionados con la salud), apropiados desde un punto de vista cultural. Dependiendo de la población de pacientes, el TOD se suplemento con un apoyo contra de las farmacodependencias, el alojamiento para los pacientes sin hogar, un tratamiento global del caso (iniciándose en el momento de la hospitalización) y la educación para los pacientes y sus familias, y referencias para otros servicios sociales. (46, 61, 62)

Las recomendaciones sobre el TOD y la obtención de un tratamiento completo sólo son un componente de un programa de control efectivo de la TB. La identificación oportuna de los casos, las investigaciones eficaces de asociados y contactos y los programas de prevención efectivos para las poblaciones de riesgo elevado también son ingredientes decisivos de un control eficaz de la TB. A menos que se aborden apropiadamente estos componentes, incluso el TOD será ineficaz en la lucha contra la TB. (39, 60, 61, 63)

En México la Secretaría de Salud reportó que los pacientes tratados pero no completamente curados solo empeoran la situación de la TB. Estos individuos expanden la infección en sus comunidades. Además, los pacientes tratados varias veces tienen un alto riesgo de desarrollar TB Resistente a Múltiples Fármacos (TBRMF). El tratamiento de TBRMF es enormemente costoso, y casi siempre acaba con la muerte del paciente.

Los trabajadores migrantes con infección crónica son una amenaza real para extender la tuberculosis dentro de México y fuera en los Estados Unidos y Canadá.

Ahora, la Secretaría de Salud realiza el control de la tuberculosis y es una prioridad. La coordinación entre todas las instituciones que proveen atención contra TB es ahora la llave maestra. Más concretamente, los procedimientos comunes han sido concertados para el diagnóstico, tratamiento y reporte de los casos de TB. Las formas y mecanismos de reporte han sido simplificados.

Las áreas de estudio están en seis estados tienen que implementar totalmente la estrategia TOD recomendada por la OMS y por la Secretaría de Salud, integrando el tratamiento en los servicios básicos de salud del Seguro Social, La Secretaría de salud y otras instituciones. Los pacientes pueden recibir ahora sus fármacos en el lugar más conveniente, no cuestionando cual institución cubre los costos. Estas áreas mostraron tan buenos resultados



que la Secretaría percibe que pueden servir ahora como base para expandir la estrategia TOD.

Los pacientes pueden diagnosticarse en una institución y su progreso puede monitorearse por otro, si es más conveniente a sus necesidades. (49, 59)

### 3.7 CIRUGIA

La posibilidad de un tratamiento quirúrgico debe tenerse en cuenta en los enfermos con bacilos resistentes (o probablemente resistente) a todos los fármacos, con excepción de dos o tres relativamente poco potentes. Lamentablemente, en muchos de esos enfermos la cirugía es impracticable por la extensión de las lesiones y/o la insuficiencia pulmonar. En cambio, la posibilidad quirúrgica debe tenerse en cuenta en los sujetos sin más lesiones pulmonares importantes que una gran caverna localizada y con una función pulmonar aceptable y cuando sólo pueden utilizarse dos o tres fármacos de potencia moderada. (2)

Además de su eficacia diagnóstica, el manejo quirúrgico permite aunar a la detección del padecimiento tuberculoso las medidas terapéuticas concernientes a la miriada de complicaciones asociadas al mismo -con frecuencia perforaciones y/o hemorragia -. Puede requerirse, tras la inspección de la cavidad, desde una lisis de adherencias hasta una resección intestinal extensa con o sin derivación implicada. (5)

**Tabla 9**  
**Indicaciones actuales de cirugía en tuberculosis. (3)**

Lesiones con baciloscopia positiva resistente a tratamiento médico toma de biopsia para diagnóstico diferencial con otras patologías (biopsia de pleura, de pulmón, peritoneal y ganglionar; nódulo pulmonar solitario).

TB vertebral. Mal de Pott  
TB articular, renal, genital, intestinal.  
TB cerebral (Tuberculoma)

Colonización de cavernas por hongos (aspergiloma)  
Hemoptisis: Colocación de obturadores endobronquiales (Fogarty)

Resección pulmonar  
Embolización de arterias bronquiales

Láser. Granulomas traqueobronquiales (Nd: YAG) o laringeos (CO<sub>2</sub>)

Toracoplastia

Toracostomía y mioplastia

Pericardiectomía (en casos de serisitis o pericarditis constrictiva).

Desde 1856, Hodgson presentó los excelentes resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de la tuberculosis vertebral, en caso de paraplejía de Pott por vía traqueal, con una técnica ideada por el mismo; Cook en 1967 obtuvo resultados semejantes.

Posteriormente, con la aparición de nuevos fármacos específicos antituberculosos los casos de mal de Pott disminuyen considerablemente por lo que la técnica de Hodgson se empleó solo en muy pocos casos. El repunte de la tuberculosis así como de la tuberculosis vertebral, resucitó el procedimiento. La descompresión quirúrgica por abordaje anterior de la columna vertebral, ofrece grandes beneficios a los pacientes con relación al grado de afección funcional así como la mejoría del dolor.

La operación de Hodgson aunque se practica rara vez en países avanzados, con bajo índice de tuberculosis extrapulmonar, es de gran utilidad para el tratamiento de la tuberculosis vertebral, relativamente común en países en vías de desarrollo. En otros procesos de la columna torácica, también tiene una indicación precisa. (7)

La cirugía está indicada en los siguientes casos:

- 1) Persistencia de enfermedad localizada con baciloscopia o cultivo positivo que ha sido resistente al tratamiento médico, después de cinco o seis meses de llevarlo adecuadamente con dos o más fármacos. La cirugía en estos casos estará condicionada a la respuesta clínica y, la administración de antituberculosos puede requerirse hasta por 24 meses después de que los cultivos han sido negativos. En series de pacientes con micobacteria-resistente a múltiples fármacos, el tratamiento quirúrgico debe combinarse con el tratamiento médico lo cual puede disminuir la falla del manejo con la consecuente no control de la enfermedad, estos casos se curan en más del 50%. La falla de la quimioterapia se puede deber a la presencia de grandes cavitaciones con fibrosis o bien, al desarrollo de bronquiectasis o de estenosis bronquial.
- 2) Colonización de cavernas tuberculosas por hongos, en los cuales la colonización más frecuente es por *Aspergillus*. El 25% de estos casos presenta precipitinas positivas para *Aspergillus*, pero después de tres años pueden llegar al 35%. La presencia de estos hongos en las cavernas tuberculosas condiciona inflamación, que puede dar sangrado y requerir de resección pulmonar de urgencia. Lo mejor en estos casos será, cuando se sospeche la colonización, realizar una fibrobroncoscopia, con ayuda de fluoroscopia para obtener por medio de lavado y cepillado selectivo la demostración microscópica de *Aspergillus*, la cual se demuestra entre el 11 y 15% de los casos. Una vez demostrado el hongo, el paciente deberá ser evaluado para llevarlo a cirugía de resección.
- 3) Hemoptisis severa localizada. La resección está indicada cuando la hemoptisis masiva, definiendo como masiva cuando existe sangrado de más de 600 mL en 24 h lleva a la broncoaspiración de sangre, hipovolemia secundaria e hipoxia severa que puede condicionar a un desenlace fatal. La causa del sangrado habitualmente es secundaria a aneurismas de una arteria bronquial o de la anastomosis de arterias broncopulmonares que se forma en lesiones cavitarias. Una hemoptisis moderada (200 mL en 24 h) puede

ceder con sedación y reposo así como, por el control de la presión arterial. Sin embargo, en estos casos es conveniente realizar broncoscopia para identificar perfectamente el sitio del sangrado y poder efectuar la resección del sitio sangrante en el caso de que no ceda la hemorragia pero, también se puede colocar un catéter de Fogarty para obliterar el bronquio que drena el sitio del sangrado en tanto se realiza embolización de arterias bronquiales en donde en un 65% de los casos, puede ser efectivo y detenerse el sangrado evitando la intervención. Cuando no logra detenerse la hemorragia con el catéter intrabronquial o con la embolización arterial, la mortalidad sin resección pulmonar es alta en estos casos. La embolización de las arterias bronquiales se utiliza además para la tuberculosis cavitaria avanzada, caverna residual sangrante, bronquiectasias y algunos casos de cáncer broncogénico.

- 4) La fistula broncopleurales es una complicación que no responde fácilmente a tubo de pleurotomía y puede asociarse a infección por otras bacterias, por lo que deberá valorarse la realización de una pleurotomía abierta modificada para el buen drenaje de la cavidad empiemática y posteriormente, una vez esterilizada la cavidad, realizar una mioplastia.
- 5) El engrosamiento pleural secundario a un empiema tuberculoso causa un "encarcelamiento del pulmón", en donde la decorticación es difícil, pues al tratar de disecar la pleura visceral puede lesionarse más el ya de por sí afectado pulmón, siendo necesario el uso de otros procedimientos.

La cirugía de resección pulmonar en tuberculosis tiene como riesgo la fistula broncopleurales y el empiema pleural postoperatorio en donde en ocasiones es necesario realizar procedimientos más complejos, como la toracoplastia tipo Shede o de la toracostomía en ventana para resolver las complicaciones. Otra complicación que puede ocurrir en el periodo postquirúrgico es la insuficiencia respiratoria; ésta puede presentarse secundaria a la resección pulmonar o en el periodo postanestésico, ya que muchos de estos casos presentan una baja reserva respiratoria previa a la cirugía, secundaria a la destrucción pulmonar que presentan este tipo de pacientes, sin embargo la tuberculosis se cura bacteriológicamente en más del 50% en estos casos.

- 6) En tuberculosis vertebral la cirugía se realiza, siguiendo la técnica de Hodgson, la liberación de la médula espinal por medio de una corporectomía vertebral y drenaje del absceso paravertebral que la comprime dejándose un fragmento de costilla o de cresta iliaca en el sitio en donde se practica la corporectomía. Posteriormente, este fragmento de costilla o cresta iliaca se osifica dejando un "puente óseo". (7) En estos casos los pacientes con sintomatología neurológica, que puede ir desde parestesias hasta la paraplejía, pueden recuperarse si la cirugía se realiza al inicio de los primeros síntomas. Estos procedimientos mencionados dan buenos resultados, acompañándose siempre de tratamiento antituberculoso reforzado con estreptomycinina.
- 7) En casos de derrame pericárdico recidivante por serositis pericárdica tuberculosa, está indicando realizar una ventana pericárdica por toracoscopia, ventana subxifoidea o

pericardiectomia total, acompañándose el tratamiento quirúrgico de tratamiento médico y esteroides.

- 8) Los granulomas tuberculosos en la vía aérea y la laringe pueden comprometer la ventilación y la oxigenación y ser susceptibles de resección con láser, para restablecer la permeabilidad de la vía aérea y con esto la ventilación y la oxigenación. Si las lesiones se encuentra en la tráquea o bronquios la resección es mejor con láser Nd:YAG y en las lesiones de laringe el láser de elección es el bióxido de carbono.
- 9) La toma de biopsia pulmonar o de ganglios a cielo abierto o por toracoscopia permite la toma de tejido para establecer el diagnóstico cuando la enfermedad no se ha podido demostrar por los métodos habituales. Este procedimiento ofrece la seguridad de que la toma del tejido sea representativa de la patología, y el diagnóstico se pueda establecer para iniciar un manejo médico específico. (3)

En el caso de fistulas pieloduodenales el tratamiento de elección es el quirúrgico, con cierre del orificio duodenal.

El diagnóstico radiológico se realiza principalmente por pielografía retrógrada, pudiendo ser de utilidad la pielografía anterógrada, la serie gastrointestinal, y la nefrografía, en algunos casos el ultrasonido y la TAC, pueden ser necesarios para valorar la extensión de la inflamación perirenal o para el drenaje percutáneo de un absceso. (64)

### Laparoscopia

Los hallazgos macroscópicos usuales con la laparoscopia se dividen en tres presentaciones:

- a) Peritoneo adelgazado hiperémico, deslucido, con tubérculos, de menos de 5 mm de diámetro;
- b) Peritoneo adelgazado e hiperémico con lustre normal, ascitis libre, sin evidencia de tubérculos;
- c) Forma fibro adhesiva (3% de los casos).

Los hallazgos histológicos muestran cambios inflamatorio-granulomatoso clásicos, consistentes en acúmulos compactos y organizados de mononucleares, necrosis central caseosa-granular eosinofílica con restos nucleares, células epitelioides en empalizadas, así como células gigantes multinucleadas. (5)

Momento apropiado para la cirugía.

Para evitar complicaciones graves y a veces mortales de la cirugía en los casos de tuberculosis, la operación deberá practicarse cuando la población bacilar esté probablemente reducida al mínimo. Cuando sólo se dispone de un régimen terapéutico muy poco potente, la experiencia demuestra que lo mejor es operar al cabo de dos meses de tratamiento. (2)

La cirugía en la tuberculosis pulmonar no tiene impacto evidente en el control de la tuberculosis sin embargo, los procedimientos quirúrgicos anotados deben seguir siendo realizados cuando exista una indicación precisa por cirujanos capacitados con experiencia en el área. Los riesgos de la cirugía en tuberculosis pulmonar son la insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, fistula broncopleural y el empiema, así como el fracaso de los procedimientos en pacientes diabéticos, nefrópatas, cirróticos y alcohólicos

Después de la intervención quirúrgica hay que mantener el mismo régimen terapéutico durante 18 meses por lo menos. (2)

## **4. TERAPIA FARMACOLOGICA**

El uso de antimicrobianos lleva la delantera en la disminución sustancial de la morbilidad y mortalidad asociada con varias enfermedades infecciosas. Los antimicrobianos han sido efectivos en el tratamiento y prevención de las enfermedades. La meta de la profilaxis es prevenir una enfermedad sintomática o la propagación de la enfermedad por el uso de antimicrobianos antes, durante o después de una corta exposición al agente infeccioso.

### **4.1 PRINCIPIOS DE LA PROFILAXIS.**

- \* La incidencia y/o severidad de la enfermedad debe ser conocida y suficientemente alta para justificar el uso de fármacos.
- \* La patogénesis, fase y tiempo de la intervención debe estar bien definida.
- \* La profilaxis debe ser directa contra el patógeno específico para prevenir el progreso de la infección o erradicar la colonización antes que la enfermedad se establezca clínicamente.
- \* La susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos debe ser conocida y estable.
- \* Los fármacos deben tener una clara eficacia comparado con placebo y con apoyo médico.
- \* Las características demográficas de los pacientes p.ej.: edad, función renal, hepática y de inmunidad además de su historial medicamentoso deben considerarse en el desarrollo del mejor régimen de dosificación.
- \* Las concentraciones protectoras deben alcanzarse y sostenerse en el sitio de infección.
- \* El agente antimicrobiano elegido debe tener un potencial bajo para causar efectos adversos o interacciones medicamentosas.
- \* El fármaco y régimen de dosificación debe ser el mejor costo-efectividad.
- \* La guía de profilaxis antimicrobiana debe ser fácilmente implementada y monitoreada para asegurar resultados positivos en calidad de vida y sin enfermedad. (65)

## **4.2 TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS**

Se inició desde 1940 con el primer agente antituberculoso, la estreptomina; sin embargo, a pesar de que en 1942 se empezó a utilizar en los pacientes con buenos resultados, al poco tiempo la presencia de resistencia para este medicamento provocó la investigación de nuevos fármacos y el uso del ácido para-aminosalicílico (PAS).

Debido a los trastornos gastrointestinales del PAS vinieron nuevos descubrimientos, como la Isoniacida (INH) al inicio de la década de los cincuenta, posteriormente el etambutol al principio de los sesenta y a finales de estos la rifampicina, asociándose el tratamiento para estos pacientes con la combinación administrada con estos fármacos.

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

Los principios básicos que surgieron desde hace cuatro décadas, cuando se requería más de un producto al que el bacilo fue susceptible para prevenir la resistencia, y que era indispensable un potente tratamiento inicial con al menos tres fármacos eficaces, los cuales en un principio se manejaron por más de 12 meses pero los estudios realizados en los dos últimos decenios han demostrado que la quimioterapia acortada de seis a nueve meses ha sido exitosa. (16)

Se administra por el personal de salud y se distingue en primario y retratamiento y se emplea en cualquier localización de la enfermedad.

El tratamiento primario debe ser supervisado y sólo excepcionalmente autoadministrado, ya que la supervisión es el único procedimiento que ofrece completa seguridad respecto a la toma de los fármacos.

La hospitalización esta indicada para prevenir el contagio de la enfermedad a otras personas, de menos durante el período infeccioso, generalmente de 2 a 4 semanas después de iniciada la terapia. (9)

En adultos es necesario medir bilirrubina sérica, enzimas hepáticas, nitrógeno ureico y creatinina y practicar biometría hemática completa incluyendo plaquetas, antes de iniciar la quimioterapia para TB. Se recomiendan pruebas de agudeza visual antes de comenzar etambutol y hay que medir ácido úrico sérico antes de administrar pirazinamida. (14)

Los fármacos que se utilizan son:

Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Estreptomicina y Etambutol, cuyas presentaciones, dosis y reacciones adversas se señalan en la siguiente tabla:

**Tabla 11**  
**Fármacos Antituberculosos. (1)**

FÁRMACO	PRESENTACION	DOSIS PARA		INTERMITENTE	REACCIONES ADVERSAS
		Niño Kg/año	ADULTO PESO		
Isoniacida	Cong. 100 mg	2-11 mg	300 mg	a	Neuramatia periférica Hepatitis
Rifampicina	Cong. 300 mg Sólido 100 mg x 2 en	10-20 mg	600 mg	b	Hepatitis Himenostomatosis
Pirazinamida	Cong. 500 mg	20-30 mg	1500 mg	c	Gota Hepatitis
Estreptomicina	1cc 4mg 1L	10-20 mg	1L	d	Vertigo Hipocacasia Otorrinitis
Etambutol	Cong. 200-400 mg	-	1200 mg	e	Alteración de la visión

a. 2 x 2 veces por semana según la tabla de referencia.

b. Tablillas de 300 mg de 30 Kg de peso, 15 gr por día.

c. Tablillas impresas de 50 mg, más de la dosis.

d. No utilizarlo durante el embarazo.

e. No usarlo en niños.

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

- Para un adulto de 50 Kg o más se llevará a cabo con el esquema de tratamiento primario de corta duración durante 25 semanas o hasta completar 90 dosis, con fármacos separados o a base de una combinación fija, como se indica en la tabla 11. (1)

La isoniacida es el fármaco de elección, de este se administran 300 mg, diariamente por 6 a 12 meses. Pero en pobre cumplimiento, algunos recomiendan 900 mg cada dos meses bajo supervisión, aunque las pruebas de la eficacia de este régimen no se han establecido. En niños se administra por 6 a 9 meses; en pacientes con HIV o evidencia en rayos X de tuberculosis por cicatrices o en estatus de inmunocompromiso debe ser de 12 meses. La rifampicina con o sin etambutol se recomienda en personas expuestas a pacientes con organismos resistentes a la Isoniacida, mientras que la Pirazinamida más etambutol o un quinolona (ciprofloxacina o ofloxacina) se sugieren para personas expuestas a organismos resistentes a múltiples fármacos. Porque la toxicidad hepática debida a la edad, la profilaxis con Isoniacida no es recomendada después de los 35 años de edad con prueba de tuberculina positiva. (65)



**Tabla 11**  
**Tratamiento primario supervisado (1)**

Fase intensiva :			Diaria de lunes a sábado hasta completar 60 dosis Administración en una toma.
Fármacos separados		Combinación fija	administrar 4 Cápsulas juntas
Isoniacida	300 mg.	75 mg	
Rifampicina	600 mg.	150 mg	
Pirazinamida	1.5 a 2 g.	400 mg	
Fase de sostén :			Intermitente dos veces por semana, lunes y jueves o martes y viernes, hasta Completar 30 dosis. Administración en una toma.
Fármacos separados		Combinación fija	administrar 4 Cápsulas juntas.
Isoniacida	800 mg.	200 mg	
Rifampicina	600 mg.	150 mg	

- b. En el caso de tuberculosis miliar o meningea, agregar estreptomina en la fase intensiva a razón de 1 gramo diario excepto los domingos (60 dosis).
- c. En pacientes con menos de 50 Kg. de peso, ajustar la dosis por kilogramo de peso corporal, con fármacos separados.

En pacientes de edad avanzada, diabéticos y desnutridos o alcohólicos, se debe administrar piridoxina junto con isoniacida para prevenir el desarrollo de neuropatía periférica. (58)

Ante la imposibilidad de que el enfermo acuda a recibir sus fármacos en algún establecimiento para la atención médica, el tratamiento primario de corta duración excepcionalmente podrá ser autoadministrado ajustándose a las siguientes especificaciones:

- Deberá mantener el esquema primario a base de combinación fija de fármacos.
- La entrega de fármacos deberá efectuarse cada semana o excepcionalmente cada quincena, y
- Deberá entrenarse a un familiar o persona de la comunidad para vigilar la administración regular del tratamiento por parte del enfermo.

Los enfermos que hayan abandonado el tratamiento primario o autoadministrado recibirán un régimen supervisado de corta duración. Los enfermos que hayan recaído de un tratamiento primario supervisado o aquéllos en los que éste haya fracasado, serán referidos al 2o. nivel, en donde el médico especialista instituirá el retratamiento. (1)

La profilaxis de la tuberculosis renal ha sido de tal modo alterada por la quimioterapia, que la nefrectomía es hoy raramente necesaria. En la actualidad, la mayor parte de médicos utilizan una combinación de isoniacida y etambutol, o isoniacida y rifampicina. La cicloserina (250 mg al día) o la etionamida (250 mg tres veces al día) han demostrado su utilidad en

pacientes con microorganismos resistentes. La tuberculosis del epididimo, de la vejiga urinaria y de la próstata responde bien a la terapéutica y se logra un alto porcentaje de conservación de la fertilidad. Este régimen es también muy venturoso contra la tuberculosis pelviana de la mujer. (66) En la uveítis no está contraindicado el uso de corticoides tópicos y ciclopléjicos. Si se usan corticoides sistémicos deben ser de corto plazo. (15)

En el embarazo se recomienda el uso de isoniácida, rifampicina, y etambutol que deben administrarse diariamente por dos meses, y posteriormente continuar sólo con isoniácida más rifampicina hasta completar nueve meses de tratamiento (tabla 12). Se recomienda administrar piridoxina 25 mg/día como suplemento para prevenir la neuritis periférica causada por la isoniácida. En algunos pacientes con la combinación de isoniácida más rifampicina puede ocurrir hepatitis tóxica con elevación de las transaminasas séricas y la bilirrubina con sus dos fracciones; por este motivo esta combinación está contraindicada en pacientes con daño hepático previo.

**Tabla 12**  
**Riesgos de los antituberculosos durante el embarazo (10)**

FÁRMACO	PASO PLACENTARIO	EFEECTO TERATOGENICO	RIESGO
Isoniácida	Presente	Insignificante aún en el primer trimestre	Hepatotóxica Neuritis periférica
Rifampicina	Presente	Menos de 3% - Hipoprotrombinemia - Anormalidades SNC - Anormalidades extremidades	Inhibe la polimerasa del RNA dependiendo de DNA.
Etambutol	Negativo	No	Lesión del nervio óptico
Pirazinamida		- No bien estudiada en el embarazo -	
Estreptomicina	Presente	17% daño al VIII par craneal	Evitar en el embarazo

A todos los pacientes que reciban tratamiento profiláctico debe vigilarse mensualmente que no consuman otros fármacos, que no tengan hepatopatía periférica; además, todos los mayores de 35 años de edad aumentan vigilancia estrecha, lo mismo que las mujeres embarazadas o en estado de puerperio; si las pruebas de funcionamiento hepático exceden tres o cinco veces el límite superior normal, se debe suspender el consumo de isoniácida. La interacción de isoniácida con difenilhidantoína aumenta las concentraciones séricas de ambos fármacos y la dosis de éstas se deben reducir si es necesario. (16)

El recién nacido es muy susceptible a *M. tuberculosis* por ello los hijos de madres con TB activa al momento del parto deben ser aislados de sus madres y recibir quimioprofilaxis con isoniácida durante tres meses. Si después de este período el niño es negativo a PPD y tiene una radiografía de tórax normal no se requiere administración de fármaco adicional, pero si

se encuentran datos de enfermedad, se deberá mantener el régimen, e incluso agregado otro antibiótico (habitualmente rifampicina) y continuarlo hasta por nueve meses. (10)

En algunos casos como meningitis o pericarditis fímicas, se recomienda aparte de los fármacos mencionados, el uso temprano de esteroides por 1 o 2 semanas (prednisona 60 mg/día) para prevenir la presencia de daño residual (déficit neurológico, constricción pericárdica). Así mismo cuando existe afección pulmonar extensa como hipoxemia, el uso de esteroides mejora rápidamente la oxigenación. (58)

La infección por micobacterias en los pacientes con infección de VIH-SIDA es muy frecuente y en el tratamiento y profilaxis de las infecciones por MAC las rifamicinas son fármacos fundamentales.

Existen estudios donde se ha demostrado que la administración diaria de cotrimoxazol puede disminuir enteritis y septicemia y puede ser posiblemente efectiva contra infecciones en vías urinarias y toxoplasmosis cerebral en pacientes HIV positivos con tuberculosis. (67)

Los fabricantes de los inhibidores de la proteasa no recomiendan su administración con las rifamicinas e incluso establecer su contraindicación.

El metabolismo de los inhibidores de la proteasa se realiza fundamentalmente en el hígado siendo el principal responsable del citocromo oxidasa P450, farmacocinéticamente se produce una interacción entre estos inhibidores y las rifamicinas resultando una aceleración del metabolismo de los inhibidores de la proteasa y un retraso en el metabolismo de la rifamicinas que puede producir:

- Descenso de los niveles terapéuticos de los inhibidores de la proteasa
- Aumento de los niveles séricos y de la toxicidad de las rifamicinas.

Cuando la TB aparece, o ya está presente, en un paciente VIH candidato a tomar inhibidores de la proteasa se sugiere que se complete el régimen contra la TB, con rifampicina incluido, antes de empezar a tomar los inhibidores de la proteasa; en esta opción es posible el empleo de otros antirretrovirales. No se recomienda de momento, que se empleen regímenes de quimioterapia más cortos y aconsejan seguir las pautas recomendadas por la Sociedad Torácica Estadounidense y los CDC.

Cuando la TB aparece en un paciente que ya está tomando inhibidores de la proteasa pueden considerarse diversas opciones:

- Suspender los inhibidores de la proteasa e iniciar el esquema que incluya rifampicina. Potencialmente la supresión de los inhibidores de la proteasa pueden representar el deterioro de la condición clínica del paciente a la vez que podría inducir resistencias del VIH-1 a este grupo de antirretrovirales. El periodo mínimo de interrupción sería de 6 meses siguiendo las directivas usuales de tratamiento de la TB y es posible el empleo de otros antirretrovirales que no pertenezcan a este grupo.

Los regímenes de tratamiento de la TB sin rifampicina no se aconsejan cuando la cepa es sensible al fármaco ya que la negativización bacteriológica es más tardía, las pautas de tratamiento es necesario prolongarlas durante 18 a 24 meses y al TB incide más negativamente en el paciente con VIH.

- Suspender el tratamiento con los inhibidores de la proteasa e iniciar el tratamiento de la TB con un esquema inicial que incluye 4 fármacos (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol o estreptomina) durante al menos 2 meses o hasta lograr la negativización bacteriológica. Conocida la sensibilidad de *M. tuberculosis* se continuaría con una pauta de isoniacida (15 mg/kg.) y etambutol (50 mg/kg), 2 veces por semana durante otros 16 meses (incluso pueden recomendar el uso asociado de estreptomina durante este período).

Con esta opción se reintroducen rápidamente los inhibidores de la proteasa pero la opción es inviable si la cepa es resistente a la isoniacida.

- Una tercera opción sería continuar con indinavir como inhibidor de la proteasa (800 mg cada 8 horas) e iniciar el tratamiento de la TB con un esquema de cuatro fármacos en el que la rifampicina se sustituye por rifabutin (15 mg/día). Los estudios disponibles en el tratamiento de la TB permiten validar el cambio de las rifamicinas. Se aconseja monitorizar los niveles séricos de rifabutin. Esta opción no es posible si se está utilizando saquinavir o ritonavir y se recuerda que la rifabutin está aprobada en EEUU para el tratamiento y prevención de las infecciones por MAC pero no en la TB.

El empleo de dosis mayores de los inhibidores de la proteasa y un descenso de la dosis de las rifamicinas puede ser una alternativa válida que debe confirmarse con estudios más amplios: El empleo de dosis ligeramente aumentadas de ritonavir con la mitad de las dosis recomendadas de rifabutin han dado como resultado niveles aceptables de ambos fármacos. (68)

Si se toma en cuenta el avance del SIDA y su asociación con micobacterias intracelulares (*avium*), la carencia en nuestro medio de su tipificación y ausencia de estadísticas que informen de su frecuencia, llegaríamos a la consideración de que posiblemente hemos catalogado muchas muertes debidas a *M. tuberculosis*, como fracaso terapéutico cuando en realidad se debieron a otras micobacterias. También debemos tomar en cuenta que, por un lado, la falta de disponibilidad y desaparición del mercado nacional de los fármacos llamados secundarios, disminuyen las posibilidades de reesquemización, hay mayor número de fracasos y se incrementa la morbilidad y por el otro, la falta de una supervisión en el tratamiento instituido hacen que se eleve la problemática. (40, 47)

Por lo que, en la actualidad existen investigaciones con fármacos diversos que tienden a subsanar la situación que la fármaco resistencia está causando en diversas poblaciones. Si bien, la OMS aún no los considera como fármacos de elección, no deja de mencionarlos: "Se determinará la sensibilidad de los bacilos a los fármacos y deberá intentarse aplicar un programa de retratamiento con fármacos de **segunda línea** y de carácter experimental".

Basados en el incremento y la necesidad de nuevas alternativas, varios investigadores están empleando nuevas armas contra la resistencia con resultados variables, según la combinación entre la que se encuentran:

- a) *Quinolonas* con controversias en sus resultados, pero se tienen nuevos productos con características farmacológicas más prometedoras.
- b) *Aminoglucósidos* en especial la amikacina, aunque su efectividad no se ha demostrado aún en algún ensayo clínico controlado.
- c) *Macrólidos*, dentro de los que se encuentran la roxitromicina y la azytromicina que logran inhibir el crecimiento de las micobacterias *in vitro* pero menos activas contra TB multirresistente que las fluoroquinolonas. Su uso en otras micobacterias MAC (complejo *Mycobacterium avium intracellulare*) es muy promisorio.
- d) *Betalactámicos* La combinación de amoxicilina con el ácido clavulánico tienen actividad bactericida demostrada *in vitro*, pero no en estudios clínicos controlados.
- e) *Fenazinas* utilizadas en la lepra, pero con resultados aún difíciles de evaluar en tuberculosis.
- f) *Antimetabolitos*, incluyen varias sulfamidas solas o asociadas a trimetoprim y algunos análogos del metotrexato, que han mostrado actividad *in vitro*, pero clínicamente aún en fase de investigación.
- g) *Derivados de la rifamicina*, como los ya numerosos derivados de la rifamicina S, que se encuentran en fase de ensayos clínicos entre ellos la rifapentina y la rifabutin, esta última, ya aceptada por la Asociación Americana de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA), como tratamiento eficaz de la tuberculosis y con mayor potencia y espectro más amplio que la rifampicina frente a otras micobacterias, en especial *M. avium intracellulare*, que se presenta con frecuencia en portadores de SIDA.

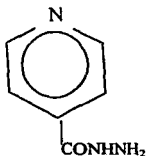
Como se observa, muchos fármacos se encuentran en fase experimental y otros sin aceptación por nuestro sistema de salud, lo que implica una espera de varios años para poder contar con alternativas farmacológicas de utilidad en los casos de resistencia tuberculosa primaria y secundaria que según los datos disponibles va en aumento en los países desarrollados, y por ende este problema será mayor en aquellos en vías de desarrollo. (40, 47)

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

- 1) El fracaso de regímenes con un sólo fármaco ha sido demostrado, debido a la presencia de mutantes resistentes en subpoblaciones con características microbiológicas especiales.
- 2) La infección tuberculosa sin enfermedad puede ser tratada con un sólo fármaco a dosis profilácticas en pequeñas poblaciones de microorganismos.
- 3) La principal determinante microbiológica para el éxito del tratamiento atifímico es el tamaño de la población de *M. tuberculosis* en el huésped.
- 4) El seguimiento debe ser igual en niños y adultos y constituye el principal obstáculo para un tratamiento efectivo. (16)

A continuación se describen las propiedades farmacológicas de los fármacos antituberculosos.

#### 4.2.1 ISONIACIDA (INH)



Es la hidracina del ácido isonicotínico (INH). Se conoce un sólo análogo que inhibe marcadamente la multiplicación del bacilo tuberculoso, el derivado isopropílico iproniazida (1-isonicotin-2-isopropilhidrazina). Este compuesto, que es un potente inhibidor de la monoaminoxidasa, es demasiado tóxico para el humano.

La concentración tuberculostática es de 0.025 a 0.05 µg/mL. Las bacterias se dividen una o dos veces antes de detener la multiplicación (66). Sin embargo, algunas micobacterias "atípicas" son resistentes. En grandes poblaciones sensibles de *M. tuberculosis*, ocurren mutantes resistentes a la isoniazida. Su aparición se retrasa cuando existe un segundo fármaco. No hay resistencia cruzada entre isoniazida y otros fármacos antituberculosos (14).

Indicaciones, dosis y vía de administración.

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico) se vende en tabletas que contienen 50, 100 y 300 mg, en jarabe que contiene 10 mg/mL y como inyección en una concentración de 100 mg/mL. (66)

La isoniazida es el fármaco de uso más amplio de la tuberculosis. No debe darse como fármaco único en la tuberculosis activa, ya que ello favorece la aparición de resistencia (hasta 30% en algunos países). En la enfermedad activa, clínicamente manifiesta, se administra con uno o más fármacos. La dosis usual oral en adultos es de 300 mg/día. En niños de 10 a 20 mg/kg./día, sin excederse de 300 mg/día. En pacientes no adaptables, pueden administrarse dos veces a la semana 15 mg/kg. por dosis (máximo, 900 mg/dosis). En pacientes anémicos, se reduce a 200 mg/día.

Los individuos cuya prueba de tuberculina se convierte de negativa a positiva, pero sin pruebas de una lesión activa, pueden recibir 10 mg/kg./día (máximo 300 mg/día) por un año para profilaxis contra 5 a 15% de riesgo de meningitis o diseminación mial (14).

### Mecanismo de Acción.

Aunque el mecanismo de acción de la isoniazida es desconocido, hay varias hipótesis, efectos sobre los lípidos, biosíntesis de ácidos nucleicos y glucólisis, se ha sugerido una acción primaria de la isoniazida que inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos, importantes constituyentes de la pared celular micobacteriana. Bajas concentraciones del fármaco pueden impedir la elongación del ácido graso de cadena muy larga precursor de la molécula. Como los ácidos micólicos son exclusivos de las micobacterias, esta acción explicaría el alto grado de selectividad de la actividad antimicrobiana de la isoniazida. La exposición a esta última provoca acidofilia y disminución de la cantidad de lípidos que se extraen con metanol. Sólo los bacilos tuberculosos sensibles a la isoniazida captan el fármaco. Esta captación parece ser un proceso activo, aunque la mayor parte del fármaco dentro de los bacilos es el metabolito del ácido isonicotínico (66).

### Absorción, distribución y excreción.

La isoniazida se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral o parenteral. Los antiácidos que contienen aluminio pueden interferir con la absorción del fármaco. Se observan concentraciones plasmáticas pico de 1 a 2 horas después de la ingestión oral de las dosis habituales.

La isoniazida difunde fácilmente en todos los líquidos y células corporales. El fármaco es detectable en cantidades significativas en el líquido pleural y ascítico; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo equivalen aproximadamente al 20% de las plasmáticas. La Isoniazida penetra bien en el material caseoso. La concentración del agente es inicialmente mayor en el plasma y el músculo que en el tejido afectado, pero este último la conserva durante mucho tiempo en cantidades mayores que las necesarias para la bacteriostasis.

Del 75 al 95 % de una dosis de isoniazida se excreta por la orina en 24 horas, principalmente como metabolito del fármaco. Los principales productos excretorios en el hombre son el resultado de acetilación enzimática, acetilisoniazida, y de hidrólisis enzimática, ácido isonicotínico. Pequeñas cantidades de un conjugado de ácido isonicotínico, probablemente isonicotinil glicina, una o más isonicotinil hidrazonas y trazas de N-metilisoniazida se detectan también en la orina. Las poblaciones humanas muestran heterogeneidad genética respecto del índice de acetilación de la isoniazida. Hay distribución bimodal de inactivadores lentos y rápidos del fármaco debido a diferencias en la actividad de una acetiltransferasa. La velocidad de acetilación significativamente altera las concentraciones del fármaco en el plasma y su vida media en la circulación. La vida media del fármaco puede prolongarse en presencia de una insuficiente hepática. La depuración de la isoniazida depende solamente en escaso grado del estado de la función renal, pero los pacientes que son inactivadores lentos del fármaco pueden

acumular concentraciones tóxicas si su función renal se encuentra alterada. Se ha sugerido que es posible administrar sin riesgo 300 mg/día de isoniazida en sujetos en los cuales la concentración plasmática de creatinina es menor de 12 mg/dl.

#### Precauciones durante el embarazo.

Se recomienda determinar el riesgo/beneficio al usar este producto en mujeres embarazadas. (69) La literatura medica muestra una amplia experiencia en el uso de la isoniácida en el embarazo, se sabe que atraviesa la placenta pero no es teratogénica, no se identifica aumento en el número de malformaciones fetales. (10)

#### Efectos adversos.

La hipersensibilidad a la isoniazida puede traer fiebre, diversas erupciones cutáneas, hepatitis y rash morbiliforme, maculopapular, purpúrico y urticariano. También puede haber reacciones hematológicas (agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia). La vasculitis asociada a anticuerpos antinucleares puede aparecer durante el tratamiento pero desaparece al cesar éste. Síntomas artríticos (dolor dorsal, compromiso articular interfalángico próximal bilateral, artralgia de rodillas, codos y muñecas y síndrome de "hombro-mano") se han atribuido a este agente.

Si no se administra concomitantemente piridoxina, la neuritis periférica es la respuesta más frecuente a la isoniazida, la cual se produce en un 2% de los pacientes que reciben 5 mg/kg./día del fármaco. La administración profiláctica de piridoxina impide el desarrollo no sólo de la neuritis periférica sino también de casi todas las demás disfunciones del sistema nervioso prácticamente en todos los casos, aunque el tratamiento debe continuar durante 2 años.

La isoniazida puede precipitar convulsiones en pacientes con crisis epilépticas y raras veces en enfermos sin antecedentes en tal sentido. Neuritis óptica y atrofia se ha producido también durante el tratamiento con el fármaco. Espasmos musculares, mareos, ataxia, parestesia, estupor y encefalopatía tóxica que pueden ser mortales son otras de las manifestaciones de la neurotoxicidad de la isoniazida. Muchas anomalías mentales pueden aparecer durante el uso de este fármaco: euforia, deterioro transitorio de la memoria, separación entre ideas y realidad, pérdida del autocontrol y psicosis floridas.

Aunque se sabe hace tiempo que la ictericia es un efecto desfavorable de la exposición a la isoniazida. Si se sigue administrando el fármaco después de aparecer síntomas de disfunción hepática hay tendencia al aumento de la severidad de los daños. Los mecanismos responsables de esta toxicidad son desconocidos, aunque la acetilhidrazina, que es un metabolito de la isoniazida, causa daños hepáticos en los adultos. El papel coadyuvante de la hepatitis alcohólica también ha sido evidenciado. La edad parece ser un factor muy importante para determinar el riesgo



de hepatotoxicidad debida a la isoniazida. Los daños hepáticos son raros en pacientes menores de 20 años; la complicación se observa en 0.3% de los pacientes de 20 a 34 años, y las cifras son de 1.2 y 2.3% en personas de 35 a 49 años y mayores de 50, respectivamente. Un paciente mucho mayor de pacientes que reciben isoniazida (hasta 12%) puede tener aumento de la actividad de la transaminasa plasmática. Los pacientes que reciben isoniazida deben ser cuidadosamente evaluados a intervalos mensuales en busca de síntomas de hepatitis (anorexia, malestar, fatiga, náuseas e ictericia). Algunos también prefieren determinar la actividad de la transaminasas glutamicooxalacética sérica (SGOT) a intervalos mensuales. Creen que una elevación mayor de cinco veces del valor normal justifica la suspensión del fármaco. Casi todas las hepatitis se producen de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento. La isoniazida debe administrarse con gran cuidado a las personas con enfermedad hepática preexistente. (70)

Entre las reacciones adversas asociadas a la terapéutica con isoniazida figuran sequedad bucal, molestias epigástricas, metahemoglobinemia, tinnitus y retención urinaria. En los que tienen propensión a la anemia por deficiencia de piridoxina, la administración de la isoniazida puede precipitar su aparición en forma completa. El tratamiento con grandes dosis de la vitamina normaliza gradualmente el cuadro sanguíneo en estos casos. Se ha registrado un síndrome inducido por el fármaco que se asemeja al lupus eritematoso sistémico. La sobredosis de isoniazida, por ejemplo en los intentos de suicidio, puede producir coma, crisis epilépticas, acidosis metabólica e hiperglucemia.

Otros fármacos relacionados con la Isoniacida :

- ◊ Ciacetazida.- es un derivado de la hidrazida con acción similar a la isoniazida.
- ◊ Metazida.- esta disponible en tabletas que contienen 100, 300 o 500 mg de Metazida.
- ◊ Metaniazida cálcica.- es un tuberculostático.
- ◊ Phtivazida.- Es un derivado hidrazida con propiedades y usos similares a la isoniazida. Se sugiere en adultos una dosis de 0.3 a 1.5 g. diarios divididos en 3 dosis en asociación con otros antituberculosos.

#### 4.2.2 RIFAMPICINA.

Las Rifampicinas son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos estructuralmente similares producidos por el *Streptomyces mediterranei*; la rifampicina es un derivado semisintético de uno de ellos la rifamicina (14, 66).

La rifampicina es un ion bipolar, soluble en solventes orgánicos y en agua a pH ácido.

##### Preparados y dosis.

La rifampicina, (rifadín, Rimactane), se ofrece en cápsulas que contienen 300 mg. También se comercializa en combinación con la Isoniacida (150 mg de isoniazida y 300 de rifampicina, Rifamate). La dosis para el tratamiento de la tuberculosis en los adultos es de 600 mg una vez por día, 1 hora antes o 2 después de las comidas. Los niños deben recibir 10 a 20 mg/kg. con un máximo diario de 600 mg de la misma forma (66).

En dosis de 1 µg/mL. o menores, inhibe *in vitro* muchos cocos grampositivos, meningococos y micobacterias. Los microorganismos gramnegativos suelen ser más resistentes. Es común que haya mutantes muy resistentes en poblaciones microbianas sensibles (1 en 10 a 10 bacterias).

##### Mecanismo de Acción.

La rifampicina inhibe la RNA polimerasa dependiente del DNA (10) de las micobacterias y otros microorganismos, llevando a la supresión de la iniciación de la formación de cadenas (pero no en la elongación de las mismas) en la síntesis de RNA. Más específicamente, la subunidad beta de esta compleja enzima es el sitio de acción del fármaco. La polimerasa RNA nuclear de diversas células eucariotes no liga a la rifampicina, y por lo tanto la síntesis de RNA no está afectada. Aunque la rifampicina puede inhibir la síntesis de RNA de las mitocondrias de los mamíferos, se necesitan para ello concentraciones del fármaco mucho mayores que para la inhibición de la enzima bacteriana. La rifampicina es bactericida, tanto para organismos intracelulares como extracelulares (66). A veces estimula *in vitro* la actividad de la anfotericina B contra diversos hongos (14).

##### Absorción, distribución y excreción.

La administración oral de rifampicina produce concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas; después de la ingestión de 600 mg este valor es de unos 7 µg/mL, pero hay considerable variabilidad. El ácido aminosalicílico puede demorar la absorción de la rifampicina, sin lograrse concentraciones plasmáticas suficientes. Si

estos agentes se usan simultáneamente, deben administrarse por separado a intervalos de 8 a 12 horas.

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

La rifampicina se distribuye por todo el organismo y está presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y líquidos corporales, incluso en el líquido cefalorraquídeo. Esto se ejemplifica quizá mejor diciendo que el fármaco puede impartir un color rojo-anaranjado a la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor; es necesario advertir de ello a los pacientes.

#### Farmacocinética y Farmacodinamia

La rifampicina se absorbe bien del tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente a todo el organismo, las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a las 2 a 4 horas. La eliminación de la rifampicina se realiza principalmente por vía biliar/fecal (60 a 65%) el resto se excreta por la orina. (69)

#### Precauciones durante el embarazo

Se ha reportado que la rifampicina atraviesa la barrera placentaria y aparece en cordón umbilical a pesar de los riesgos potenciales no se han reportado anomalías congénitas de los fetos expuestos *in útero* a este antituberculoso comparado con las fetopatías observadas en pacientes que recibieron etambutol e isoniazida (10)

Cuando se administra durante las últimas semanas del embarazo, la rifampicina puede causar hemorragias prenatales tanto en el recién nacido como en la madre, por lo que se indica el tratamiento con la vitamina K.

La rifampicina se excreta en la leche materna. En consecuencia, la rifampicina no debe administrarse a mujeres embarazadas, ni que amamenten a menos que, a juicio

del médico, los beneficios potenciales para la paciente superen los riesgos posibles para el recién nacido.

#### Efectos adversos.

La rifampicina no causa efectos indeseables con gran frecuencia. Cuando se administra en las dosis habituales, menos de 4% de los pacientes con tuberculosis presenta reacciones adversas significativas; las más comunes son rash, fiebre, náuseas y vómito. El principal problema es el desarrollo de ictericia. En 500 000 pacientes tratados se registraron 16 muertes asociadas a esta reacción. La hepatitis por rifampicina es rara en pacientes con función hepática normal; del mismo modo, la combinación de isoniazida y rifampicina parece ser generalmente inocua en estos pacientes, pero la enfermedad hepática crónica, el alcoholismo y la vejez parecen aumentar la frecuencia de problemas hepáticos severos cuando se administra rifampicina sola o combinada con isoniazida (66).

La administración intermitente de rifampicina o de dosis diarias de 1.200 mg o más se asocia con efectos secundarios frecuentes, y el fármaco no debe ser empleado de este modo. En un 20% de los pacientes tratados de esta manera se observa un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos y mialgias (66).

La rifampicina confiere un color naranja a la orina, el sudor y los lentes de contacto. Los efectos adversos ocasionales incluyen exantemas, trombocitopenia, deterioro de la función hepática, proteinuria de cadena ligera y cierto deterioro de la respuesta inmune. En administración intermitente, la rifampicina debe darse cuando menos dos veces a la semana para evitar un "síndrome de influenza", anemia y otros efectos adversos. La rifampicina aumenta el metabolismo de anticoagulantes y anticonceptivos orales y disminuye las concentraciones séricas de metadona, ketoconazol y cloramfenicol (14).

#### Interacciones medicamentosas.

Considerando que la rifampicina tiene propiedades inductores de las enzimas hepáticas y puede reducir la actividad de los anticoagulantes, ciclosporina, quinidina, narcóticos, analgésicos, dapsona, corticosteroides, digitálicos, anticonceptivos orales e hipoglucemiantes orales.

También se ha reportado disminución de la actividad por administración simultánea con rifampicina de los siguientes fármacos: Metadona, barbituratos, diacepam, verapamil, bloqueadores betaadrenérgicos, clofibrato, progestágenos, disopiramida, mexiletina, teofilina, cloranfenicol y anticonvulsivantes.

Se debe aconsejar a las pacientes que utilizan anticonceptivos orales que utilicen otros métodos de control de la natalidad, no hormonales, durante el tratamiento con rifampicina.

La diabetes puede ser más difícil de controlar.

Se ha evidenciado que los antiácidos interfieren con la absorción de la rifampicina. Cuando el halotano se administra concomitantemente con rifampicina, se han reportado casos de incremento en la hepatotoxicidad de ambos fármacos.

Cuando se administra ketoconazol concomitantemente a la rifampicina, disminuye la concentración sérica de ambos fármacos.

Las dosis deberían ser ajustadas si la condición clínica del paciente así lo requiere. Los niveles séricos terapéuticos de rifampicina pueden inhibir los métodos microbiológicos de dosificación de folato y vitamina B<sub>12</sub> en suero. Por lo tanto, se deben considerar métodos alternativos.

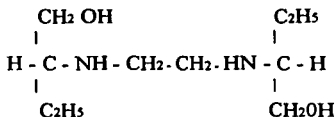
Cuando la rifampicina se administra junto con el ácido paraaminosalicílico (PAS), los niveles séricos de rifampicina pueden disminuir. En consecuencia, dichos fármacos deben ser tomados con un intervalo de 4 horas como mínimo.

Alteraciones de pruebas de laboratorio.

La rifampicina puede interferir con los resultados de las pruebas diagnósticas siguientes: Prueba de Coombs, la prueba microbiológica para vitamina B<sub>12</sub> y folato sérico, pruebas de bromosulfaleína (B.S.P.) análisis urinarios basados en reacción de color o espectrometría. La rifampicina puede aumentar las concentraciones en sangre de urea nitrogenada, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, bilirrubinas y ácido úrico. (69)

#### 4.2.3 ETAMBUTOL

Es un compuesto sintético, hidrosoluble, termoestable, que se encuentra como clorhidrato. Muchas cepas de *M. tuberculosis* y de micobacterias "atípicas" son inhibidas *in vitro* por 1 a 5 µg/mL de etambutol (14). Su fórmula estructural es la siguiente:



### Preparados, vía de administración y dosis.

El clorhidrato de etambutol se vende en comprimidos oficiales que contienen 100 ó 400 mg del isómero d. La dosis habitual es de 15 mg/kg. una vez al día.

La resistencia a este fármaco surge con gran rapidez en micobacterias cuando se utiliza solo. En consecuencia, suele administrarse en dosis diaria única de 15 mg/kg. combinando con otros fármacos antituberculosos.

No se conoce el mecanismo de acción.

### Absorción, distribución y excreción.

Aproximadamente el 75 a 80% de una dosis oral de etambutol se absorbe del tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas son máximas en el hombre 2 a 4 horas después de administrar el fármaco, y son proporcionales a la dosis. Una sola dosis de 15 mg/kg. produce una concentración plasmática de unos 5 µg/mL a las 2 a 4 horas. La vida media del fármaco es de 3 a 4 horas. De una a dos veces más etambutol está presente en los eritrocitos que en el plasma. Así los glóbulos rojos pueden servir de depósito desde el cuál el fármaco penetra lentamente en el plasma.

En 24 horas el 50% de una dosis ingerida de etambutol se excreta sin cambios por la orina; hasta 15% se excreta en forma de dos metabolitos, un aldehído y un derivado del ácido dicarboxílico. El aclaramiento renal de etambutol es aproximadamente 7 mL/min.kg, lo que hace evidente que el fármaco se excreta por secreción tubular además de filtración glomerular (66). En la insuficiencia renal, se retrasa la excreción y es necesario ajustar las dosis, con depuraciones de creatinina de 10 a 30 mL/min., se da la mitad de la usual. En la meningitis, aparece el etambutol en LCR (14).

### Farmacocinética y Farmacodinamia.

Después de una dosis única de 25 mg/kg. de peso corporal el fármaco alcanza niveles de 2 a 5 µg/kg. en el suero entre 2 a 4 horas después de la administración. El etambutol se difunde a las células de *Mycobacterium* en crecimiento activo donde parece inhibir la síntesis de uno o más metabolitos causando fallas metabólicas, detenimiento de la multiplicación celular y muerte de la célula. Aun cuando el etambutol es efectivo contra cepas de *M. tuberculosis* no parece ser efectivo contra hongos, virus y otras bacterias. El riñón es la principal vía de eliminación de este fármaco.

### Reacciones adversas.

El etambutol produce muy pocas reacciones entre ellas se encuentran: disminución de la agudeza visual, rash, fiebre, prurito, dolores articulares, molestias gastrointestinales, dolores abdominales, cefalea, mareos, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones.

El efecto secundario más importante es la neuritis óptica que produce disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para diferenciar el color rojo del verde (66).

Rara vez hay hipersensibilidad a etambutol. Puede originar un aumento del ácido úrico sérico (14).

### Precauciones durante el embarazo.

En estudios en animales se ha demostrado algún potencial teratogénico, ha habido reportes sobre el fármaco administrado durante el embarazo sin efectos adversos. Sin embargo se deben tener en mente la posibilidad de tales efectos cuando se trata de mujeres en edad fértil (69)

### Interacciones medicamentosas.

En el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, el etambutol se administra conjuntamente con isoniácida y con la isoniácida más estreptomina. Regímenes alternantes con otros fármacos antituberculosos se usan para incrementar la eficacia del tratamiento. (69)

### Contraindicaciones.

El etambutol esta contraindicado en pacientes en los que se sabe que existe hipersensibilidad al fármaco. También está contraindicado en pacientes con neuritis óptica conocida, salvo opinión clínica especializada de que puede ser usado. (69)

## 4.2.4 ESTREPTOMICINA

En concentraciones de 1 a 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  es inhibidora y bactericida para casi todos los bacilos de la tuberculosis, en tanto que prácticamente todas las micobacterias "atípicas" son resistentes. Una gran población de bacilos de la tuberculosis contienen algunos mutantes resistentes a estreptomina. En consecuencia, sólo se utiliza combinada con otros fármacos antituberculosos.

La estreptomina penetra mal en las células y ejerce su acción principalmente en bacilos extracelulares. Ya que en cualquier momento 90% de estos microorganismos son intracelulares y en consecuencia no son afectados por la estreptomina, debe administrarse muchos meses.

Para tratamiento combinado en la meningitis tuberculosa, la diseminación miliar y la tuberculosis de órganos grave, la estreptomina se administra IM de 0.5 a 1 g. diario (30 mg/kg./día en niños) durante semanas o meses, seguido de 1 g., IM dos a tres veces a la semana varios meses.

#### Farmacocinética y Farmacodinamia.

Principalmente en el líquido extracelular (LEC); se distribuye en todos los tejidos del organismo, excepto el cerebro; escasamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y secreciones bronquiales se han encontrado en la bilis, en los líquidos ascíticos y pleurales y en abscesos tuberculosos y tejido caseoso, concentraciones elevadas en orina; también atraviesa la placenta.  $Vol_D = 0.26$  litros por Kg.

Principalmente en el líquido extracelular; la redistribución inicial a tejidos es del 5 al 15%, con acumulación en las células de la corteza renal; también atraviesa la placenta. Orina: concentraciones altas; líquido sinovial: Concentraciones terapéuticas; Secreciones bronquiales, líquido cefalorraquídeo, bilis, heces, humor acuoso: concentraciones bajas.  $Vol_D = 0.26$  litros por kg. no se metabolizan; intramuscular: Después de la administración intramuscular de una dosis de 1 gramo se alcanza una concentración de 25 a 50  $\mu$ g por mL.

#### Contraindicaciones.

Idiosincrasia a la sal, padecimientos renales, lesión del VIII par craneal.

#### Precauciones o Restricciones de uso durante el Embarazo y la Lactancia.

Todos los aminoglucósidos atraviesan la placenta, dando lugar a algunos a concentraciones significativas en sangre de cordón umbilical y/o en el líquido amniótico. Los aminoglucósidos también pueden ser nefrotóxicos para el feto humano. Además, para algunos aminoglucósidos (por ejemplo, para la estreptomina) se ha descrito que producen la alteración del octavo par craneal en el feto humano (10). La kanamicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina se excretan en la leche en cantidades variables (por ejemplo, hasta 18  $\mu$ g por mL para la kanamicina). No se sabe si la amikacina o la gentamicina se excretan en la leche. Sin embargo, los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal. Por tanto, no es probable que el lactante absorbe cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. En



lactantes muy pequeños a los que se administraron dosis mayores que la cantidad máxima recomendada se ha descrito depresión del SNC, caracterizada por estupor, flacidez, coma o depresión respiratoria profunda. Por tanto, no se debe administrar a lactantes dosis excesivas de estreptomina.

Reacciones Secundarias y Adversas.

Lesión cócleovestibular, insuficiencia renal, dolor en el sitio de inyección.

Interacciones Medicamentosas

Las siguientes interacciones con fármacos y/o problemas asociados se han seleccionado en función de su posible importancia clínica.

Aminoglucósidos, capreomicina, anfotericina B, ácido acetilsalicílico, bacitracina, bumetanida, carmustina, cefalotina, cisplatino, ciclosporina, ácido etacrínico, furosemida, paromomicina, estreptozocina y vancomicina.

Alteraciones de pruebas de laboratorio.

Pueden aumentar:

- Concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN)
- concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (TGP)
- concentraciones séricas de fosfatasa alcalina
- concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (TGO)
- concentraciones séricas de bilirrubinas
- concentraciones séricas de creatinina
- concentraciones séricas de láctato deshidrogenasa (LDH)

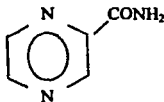
Pueden disminuir:

- Concentraciones séricas de calcio
- Concentraciones séricas de magnesio
- Concentraciones séricas de potasio
- Concentraciones séricas de sodio. (69)

El tratamiento prolongado con estreptomina puede deteriorar la función vestibular y originar incapacidad para conservar el equilibrio. Posteriormente, suele haber cierta compensación de tal forma que los pacientes pueden funcionar bastante bien.

La resistencia a la estreptomina es menos frecuente desde que se emplea más en etambutol como cuarto fármaco en el régimen estándar de la OMS para los casos nuevos y solamente se utiliza estreptomina durante los primeros dos meses en el régimen estándar de la OMS para el retratamiento. (2)

#### 4.2.5 PIRAZINAMIDA



Es bactericida para la mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* y micobacterias atípicas. Penetra bien en LCR y alcanza concentraciones iguales a las séricas. La dosis usual oral es de 20 a 30 mg/kg. (1.5 a 2 g) una vez al día. En pacientes no adaptables, pueden administrarse 50 a 70 mg/kg. dos veces a la semana.

#### Farmacocinética y Farmacodinamia.

Se absorbe bien por tracto digestivo, de donde posteriormente es distribuido a todo el organismo. Los niveles máximos se obtienen 2 horas después de la administración oral. Su vida media de 15 horas aproximadamente, se elimina por vía renal.

Presenta una actividad bactericida *in vitro* solamente bajo un pH ácido disminuido. En estudios se ha visto que el bacilo de la tuberculosis es destruido cuando la pirazinamida alcanza concentraciones de 12.5 µg/mL.

Cuando se utiliza en forma única se observa un desarrollo rápido de resistencia, por ello se recomienda como parte del esquema simplificado.

#### Contraindicaciones

Insuficiencia Hepática y renal. Hipersensibilidad a la fórmula.

#### Efectos adversos.

El principal efecto adverso es hepatotoxicidad, que se observa en 1 a 5% de los pacientes. Puede haber artralgias, anorexia, disuria, náuseas, vómito, fiebre e hiperuricemia en algunos casos.

#### Interacciones medicamentosas

No se han descrito

### **Alteraciones de pruebas de laboratorio.**

Se han reportado elevaciones de las transaminasas e hiperuricemia, por lo que debe valorarse continuar el tratamiento.

La resistencia a la pirazinamida no se adquiere fácilmente ni tampoco resulta fácil de demostrar mediante pruebas de sensibilidad. Como la pirazimanida ejerce un efecto bactericida en medios ácidos (bacilos en el interior de los macrófagos), convendría utilizar ese fármaco en combinación con la estreptomycina y otro aminoglucósido (activo contra los bacilos que se multiplican rápidamente fuera de los macrófagos) para obtener el máximo efecto bactericida contra todas las poblaciones de bacilos (dentro y fuera de los macrófagos) (2)

## **4.3 TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE**

El mayor reto que enfrenta el especialista para el tratamiento de la tuberculosis es la resistencia a los antituberculosos. El uso de la estreptomycina inició la primera etapa de la quimioterapia curando a muchos enfermos, pero también dando lugar a la existencia de enfermos crónicos y resistentes, situación que se repitió con los otros fármacos, dando origen a dos dogmas con relación al tratamiento antifímico:

- a) Un sólo fármaco es ineficaz, y
- b) La terapéutica debe ser múltiple para abatir la resistencia bacteriana. (47)

### **4.3.1 CLASIFICACION DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS UTILIZADOS EN LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE.**

Según su actividad:

Los principales criterios se basan en datos biológicos, que permiten clasificar los fármacos antituberculosos disponibles en tres grupos con respecto a su actividad y a la resistencia cruzada:

- fármacos con actividad bactericida: aminoglucósidos, tioamidas y la pirazinamida, en condiciones especiales de pH ácido.
- fármacos con poca actividad bactericida: fluoroquinolonas.
- fármacos con efecto bacteriostático (cuando se administran en las dosis usuales) p.ej., etambutol, cicloserina y PAS (tabla 13) (2)

**Tabla 13**  
**Clasificación de los fármacos en orden de preferencia para el tratamiento de la tuberculosis**  
**multirresistente. (2)**

No. De Orden	Fármaco	Dosis Diaria Media	Tipo de Actividad Antimicrobiana	Relación entre Concentración Máxima y CMI
1	<u>Aminoglucósidos</u> a. Estreptomicina b. Kanamicina o Amikacina c. Capreomicina	15 mg/kg.	Bactericida contra microorganismos en multiplicación activa	20 - 30 5 - 7.5 10 - 15 5 - 7.5
2	<u>Tioamidas</u> (Etionamida Protionamida)	10-20 mg/kg.	Bactericida	4 - 8
3	<u>Pirazinamida</u>	20 - 30 mg/kg.	Bactericida en pH ácido	7.5 - 10
4	<u>Ofloxacina</u>	7.5 - 15 mg/kg.	Bactericida débil	2.5 - 5
5	<u>Etambutol</u>	15 - 20 mg/kg.	Bacteriostático	2 - 3
6	<u>Cicloserina</u>	10 - 20 mg/kg.	Bacteriostático	2 - 4
7	<u>PAS</u>	10 - 12 g	Bacteriostático	100

Según otros criterios clínicos

Aparte de la dosis diaria aceptable, cabe tener en cuenta otros criterios relativos a la aceptación clínica.

- Aceptabilidad para el paciente (relacionada con la cantidad o el volumen total del fármaco que hay que inyectar o tragar, el dolor causado por la inyección, el sabor);
- Tolerancia;
- Toxicidad potencial.

El análisis de varios ensayos controlados, realizados antes y después de la era de la rifampicina, ha permitido añadir otros criterios.

Todas estas características se resumen en la tabla 14

**Tabla 14**  
**Características de los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis**  
**multirresistente. (2)**

Fármaco	Forma Farmacéutica	Dosis diaria (mg)		Aceptabilidad	Tolerancia	Toxicidad
		Mínima	Máxima			
<b>1. Aminoglucósidos</b>						
a. Estreptomicina	Vial, 1 g	750	1 000	Inyección	Moderada	Mediana
b. Kanamicina o Amikacina	Vial, 1 g	750	1 000	Inyección (dolorosa)	Mala	Mediana
c. Capreomicina	Vial, 1 g	750	1 000	Inyección (dolorosa)	Moderada	Mediana
<b>2. Tioamidas</b>						
a. Etionamida	Tableta, 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Mediana
b. Protonamida	Tableta, 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Mediana
<b>3. Pirazinamida</b>	Tableta, 400 mg o 500 mg	1 200	1 600	Buena	Moderada	Baja
<b>4. Fluoroquinolononas</b>						
a. Ofloxacina	Tableta, 200 mg	600	800	Buena	Buena	Baja
b. Ciprofloxacina	Tableta, 250 mg	1 000	1 500	Buena	Buena	Baja
<b>5. Etambutol</b>	Tableta, 400 mg	1 000	1 200	Buena	Buena	Baja
<b>6. Cicloserina</b>	Tableta, 250 mg	500	750	Buena	Moderada	Alta
Tenicidona	Tableta, 300 mg	600	600			
<b>7. PAS</b>	Tableta 500 mg	10 g	12 g	Mala (cantidad y sabor)	Mala	Baja
	Paquete de gránulos 4 g.	10 g	12 g	Buena	Moderada	Baja

Las infecciones con *M. tuberculosis* y la resultante tuberculosis se ha reconocido como un factor de riesgo entre los pacientes y los trabajadores en los hospitales (médicos, enfermeras, farmacéuticos, químicos laboratoristas), particularmente en personas con la infección por VIH. Recientemente se han reportado varios casos de resistencia a múltiples fármacos en pacientes inmunocomprometidos esto es debido a regímenes médicos inadecuados incapaces de reconocer la TBRMF y a la incompleta adherencia a los protocolos. (71) El tratamiento de tuberculosis resistente a múltiples fármacos deben individualizarse y en ocasiones debe administrarse hasta por 12 meses. (16)

A veces se requiere iniciar un nuevo régimen terapéutico antes de recibir los resultados de las pruebas de sensibilidad.

- En esta situación, tras el fracaso del régimen estándar de la OMS para el retratamiento, habrá que prescribir un "régimen de tercera línea" que comprenda al menos tres

fármacos no utilizados hasta entonces: kanamicina, etionamida, ofloxacina; y pirazinamida.

- Tras la conversión bacteriológica (generalmente a los tres o cuatro meses), si no se dispone de los resultados de la prueba inicial de sensibilidad, se procederá a una fase de continuación de 18 meses administrando los dos fármacos mejor tolerados y de ordinario más activos: etionamida y ofloxacina. (Tabla 15) (2)

**Tabla 15**

**Régimen "de tercera línea" aceptable antes de conocer (o en ausencia de) los resultados de las pruebas de sensibilidad. (2)**

Fase Inicial		Fase de Continuación	
Fármacos	Duración mínima En meses	Fármacos	Duración mínima En meses
1. Aminoglucósidos <sup>a</sup>	3	1. Etionamida	18
2. Etionamida	3	2. Ofloxacina <sup>b</sup>	18
3. Pirazinamida	3		
4. Ofloxacina <sup>b</sup>	3		

<sup>a</sup> Kanamicina o amikacina o capreomicina

<sup>b</sup> En caso de mala tolerancia, podrá reducirse la dosis diaria de 800 a 400 mg

Si no se dispone de ofloxacina, utilícese cicloserina

Desarrollar protocolos para el tratamiento de tuberculosis resistente a múltiples fármacos es mucho más complejo debido a los siguientes factores:

- Es necesario tener los resultados de susceptibilidad para cualquier recomendación.
- No hay información disponible sobre la eficacia de tratamientos no tradicionales.
- Debido a los efectos secundarios a los fármacos de segunda línea, no es recomendado el uso de estos fármacos por períodos prolongados.
- Se considera tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TBRMF) cuando las cepas cultivadas de *M. tuberculosis* muestran resistencia a por lo menos a Isoniacida y Rifampicina. (63)

La mayor parte de las veces los resultados de la susceptibilidad bacteriana no están disponibles al inicio del régimen, de tal manera que los fármacos deben ser escogidos de acuerdo con su potencia y a los datos de susceptibilidad obtenidos de la comunidad del paciente. (58)

Si se dispone de resultados antes de prescribir uno nuevo o durante la fase inicial del régimen prescrito, resultan aceptables varios regímenes, en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad. (2)

### Resistencia a Isoniacida (pero sigue siendo activa la rifampicina)

- Resistencia a la isoniacida sola o en combinación con resistencia a la estreptomycin (y/o con tiacetazona).

Puede ser más sencillo utilizar el régimen estándar de la OMS para el retratamiento durante los primeros 3 meses, a pesar de que la isoniacida y la estreptomycin son innecesarias y podrían suprimirse. Cuando se haya producido la conversión de la baciloscopia, utilice rifampicina y etambutol hasta el final del noveno mes.

### Resistencia a la isoniacida y al etambutol (con o sin resistencia a la estreptomycin)

Utilice rifampicina y etionamida durante nueve meses por lo menos, con pirazinamida y un aminoglucósido (kanamicina o amikacina, si hay resistencia a la estreptomycin; capreomicina, si hay resistencia a la estreptomycin y a la Kanamicina) durante la fase inicial hasta la conversión de la baciloscopia. Si no se dispone de etionamida, podrá utilizarse la ofloxacina. (Tabla 16)

**Tabla 16**  
**Régimenes "de tercera línea" aceptables si los bacilos son resistentes a Isoniacida pero sensibles a rifampicina (2)**

Resistencia	Fase Inicial		Fase de Continuación	
	Fármacos	Duración mínima en meses	Fármacos	Duración Mínima en meses
Isoniacida (Estreptomycin tioacetazona)	1. Rifampicina 2. Aminoglucósidos <sup>c</sup> 3. Pirazinamida 4. Etambutol	2 a 3 2 a 3 2 a 3 2 a 3	1. Rifampicina 2. Etambutol	6 6
Isoniacida y Etambutol (Estreptomycin)	1. Rifampicina 2. Aminoglucósidos <sup>c</sup> 3. Pirazinamida 4. Etionamida <sup>d</sup>	3 3 3 3	1. Rifampicina 2. Etionamida <sup>d</sup>	6 6

<sup>c</sup> Estreptomycin si conserva su actividad, en caso de resistencia a la estreptomycin. Utilícese kanamicina o capreomicina

<sup>d</sup> Si no se dispone de etionamida o se tolera mal (incluso a la dosis de 500 mg/día), utilícese ofloxacina.

### Resistencia al menos a la Isoniacida y a la rifampicina

- Resistencia a la isoniacida y la rifampicina, con o sin resistencia a la estreptomycin.

Cuando los dos principales fármacos antituberculosos son ineficaces, es indispensable utilizar un régimen a base de cinco fármacos.

Durante la fase inicial, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y de otro fármacos bacteriostático (etambutol, si es posible) con pirazinamida y algún aminoglucósido disponible, durante tres meses como mínimo o hasta la conversión de la baciloscopia.

Durante la fase de continuación, utilice etambutol acompañado de ofloxacina y otro fármacos bacteriostático, por lo menos durante 18 meses tras la conversión de la baciloscopia (tabla 17)

- Resistencia a la isoniacida, la rifampicina y el etambutol (con o sin resistencia a la estreptomycinina)

Durante la fase inicial, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y otro fármacos bacteriostático (cicloserina o PAS) con pirazinamida y algún aminoglucósido disponible durante tres meses como mínimo o hasta que se produzca la conversión de la baciloscopia. Durante la fase de continuación, utilice etionamida acompañada de ofloxacina y cicloserina (o PAS) durante 18 meses como mínimo tras la conversión de la baciloscopia.

**Tabla 17**  
**Régimen de "tercera línea" para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. (2).**

Resistencia	Fase Inicial		Fase de Continuación	
	Fármacos	Duración mínima en meses	Fármacos	Duración Mínima en Meses
Isoniacida Rifampicina y Estreptomycinina	1. Aminoglucósidos <sup>e</sup>	3	1. Etionamida	18
	2. Etionamida	3	2. Ofloxacina <sup>f</sup>	18
	3. Pirazinamida	3	3. Etambutol	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Etambutol	3		
Isoniacida Rifampicina, Estreptomycinina y Etambutol	1. Aminoglucósidos <sup>e</sup>	3	1. Etionamida	18
	2. Etionamida	3	2. Ofloxacina <sup>f</sup>	18
	3. Pirazinamida	3	3. Cicloserina <sup>g</sup>	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Cicloserina <sup>g</sup>	3		

<sup>e</sup> Kanamicina o amikacina. o capreomicina

<sup>f</sup> en caso de mala tolerancia, podrá reducirse la dosis diaria de 800 a 400 mg

<sup>g</sup> si no se dispone de cicloserina o es demasiado tóxico, utilícese PAS

Por lo general no se dispone de información fidedigna sobre la sensibilidad del M. tuberculosis a la pirazinamida. Si la resistencia a la pirazinamida no ofrece dudas y es compatible con los datos clínicos, habrá que interrumpir la administración de este producto e incluir en el régimen la cicloserina o el PAS. (2)



### 4.3.2 FÁRMACOS ALTERNATIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

Estos fármacos sólo suelen considerarse en casos de resistencia (clínica o de laboratorio) a fármacos de primera línea y cuando se dispone de una guía experimentada para tratar los efectos adversos.

#### 4.3.2.1 Aminoglucósidos

##### Kanamicina y amikacina

Son agentes bactericidas del grupo de los aminoglucósidos, obtenidos a partir de *Streptomyces*. Sus efectos bactericidas *in vitro* e *in vivo* contra *M. tuberculosis* son muy semejantes y producen las mismas reacciones adversas que los otros aminoglucósidos.

Su efecto bactericida podría ser útil en los enfermos con bacilos resistentes a la estreptomina. Es frecuente la resistencia cruzada entre la kanamicina y la amikacina.

##### Preparación y dosis

Los fármacos se presentan en forma de un polvo blanco estéril para inyección intramuscular, envasado en frascos herméticamente cerrados que contienen el equivalente de 250 mg, 500 mg o 1 g de producto activo. El polvo debe disolverse en 2 mL de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% o vehículo acuoso para inyecciones.

La dosis óptima es de 15 mg/kg de peso corporal. En general, se administran 750mg-1 g cada día o durante cinco días por semana en inyección intramuscular profunda. Para evitar las molestias locales conviene alternar los puntos de inyección. En general, la administración diaria del fármaco se mantiene durante tres a cuatro meses. Si es necesario, cabe la posibilidad de administrar el fármaco a la misma dosis dos o tres veces por semana durante la fase de continuación, vigilando estrechamente al enfermo en previsión de reacciones adversas.

##### Reacciones adversas

Son análogas a los efectos secundarios de la estreptomina y la capreomicina. Puede observarse ototoxicidad, sordera o vértigo. También puede aparecer una nefrotoxicidad reversible.

##### Precauciones

En los enfermos con alteraciones de la función renal conviene reducir la dosis diaria y/o aumentar los intervalos entre las dosis para evitar la acumulación del fármacos.

Además es necesario vigilar regularmente la función renal durante la administración del fármaco. Esta medicación no debe utilizarse en las mujeres embarazadas, salvo en casos extremos. (2)

### Sulfato de Capreomicina

Es un agente bactericida del grupo de los aminoglucósidos (2), es una mezcla de sulfatos del polipéptido antimicrobiano producido por ciertas cepas de *Streptomyces capreolus*.

Es soluble en agua, prácticamente insoluble en alcohol, éter, cloroformo y otros solventes orgánicos. Una solución en agua el levorotatoria. En solución al 3% en agua tiene un pH de 4.5 a 7.5.

### Presentación y dosis

El Sulfato de Capreomicina se presenta en forma de polvo blanco estéril, se administra por vía Intramuscular se utiliza en dosis de 1 millón de Unidades equivalente a cerca de 1 g de capreomicina base. El polvo debe disolverse en 2 mL de una solución acuosa inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Para obtener la disolución completa se requieren dos o tres minutos. La dosis usual es de 1 g en dosis diaria única con un máximo de 20,000 U (20 mg) por Kg de peso, durante 40-120 días, tras los cuales habrá que reducir la dosis a dos o tres veces por semana, ya que en ese momento se incrementa bruscamente el riesgo de efectos secundarios importantes.

### Acción antimicrobiana.

La capreomicina es un bactericida secundario es menos efectivo que la estreptomina o la rifampicina y se emplea cuando el paciente no tolera los tuberculostáticos más efectivos o cuando los microorganismos han creado resistencia. Se prefiere a la kanamicina o viomicina porque causa menos efectos adversos severos. La capreomicina debe utilizarse siempre en conjunción con otro agente antituberculoso tal como etambutol o rifampicina para prevenir las cepas resistentes.

Es un bactericida contra varias micobacterias y un MIC de 10 µg/mL. La resistencia se desarrolla cuando se utiliza sola la capreomicina. Muestra resistencia cruzada con kanamicina, neomicina y viomicina, pero la resistencia cruzada no se ha reportado entre capreomicina y estreptomina, cicloserina, ácido aminosalicílico, etionamida, isoniazida, etambutol o rifampicina.

### Absorción y Distribución.

La capreomicina es pobremente absorbida en el tracto gastrointestinal.

Una dosis de 1 millón de Unidades de capreomicina (equivale aprox. a 1 g). La administración Intramuscular reporta una concentración sérica pico cerca de 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  después de 1 a 2 hrs. La concentración sérica del 50% de una dosis es excretada sin cambios en la orina en 8 a 12 hrs.

### Efectos adversos.

Los efectos de la capreomicina en riñones y nervio craneal son similares a los que produce la Estreptomicina. Ocurre retención de nitrógeno, daño renal progresivo, disturbio del metabolismo de Calcio y potasio, y anomalidades de la función hepática.

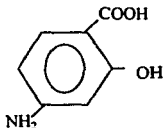
Vértigo, tinnitus y ocasionalmente sordera pueden ocurrir también y algunas veces es irreversible. Las reacciones alérgicas que incluyen salpullido, fiebre y eosinofilia. La inyección intramuscular de capreomicina algunas veces produce dolor e induración. (2, 27)

### Precauciones

Si es posible, hay que abstenerse de utilizar capreomicina en los enfermos con trastornos de la audición o de la función renal. Durante el tratamiento conviene vigilar la urea y los electrolitos en el suero. La capreomicina está contraindicada en el embarazo y tampoco conviene utilizarla en los niños.

#### 4.3.2.2 Acido para-aminosalicilico (PAS)

Se trata de un agente bacteriostático particularmente útil en asociación con la isoniacida, pues evita la aparición de microorganismos resistentes a ésta. Muy utilizado hace 30 años, apenas se usa en la actualidad. (2)



Acido 4-aminosalicilico, Acido 4-amino-2 hidroxibenzoico.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3 = 153.1$

Soluble en agua, alcohol, cloroformo y éter. Una solución saturada en agua tiene un pH de 3 a 3.7.

Incompatible con ácidos, sales férricas y agentes oxidantes. La solución acuosa es inestable (27).

Está muy relacionado con el ácido p-aminobenzoico e inhibe la mayor parte de los bacilos de la tuberculosis en concentraciones de 1 a 5  $\mu\text{g/mL}$ , pero no tiene efecto en otras bacterias.

Presentación y dosis.

El PAS es incómodo de usar por el gran volumen de las tomas y porque provoca molestias gastrointestinales. Comercialmente se presenta en dos formas:

- Tabletas revestidas de azúcar, que contienen la sal sódica: para-aminosalicilato sódico; cada tableta contiene 0,5 g de PAS.
- Gránulos de PAS con un revestimiento acidorresistente que se disuelve rápidamente en los medios neutros. Los gránulos se presentan en paquetes con un contenido de 4 g. Por unidad.

La dosis diaria de la preparación usual en tabletas es de 150 mg/kg, o 10-12 g al día en dos tomas. La pauta recomendada consiste en tomar 5-6 g (10-12 tabletas) cada 12 horas. La dosificación diaria de la preparación en gránulos es idéntica. Hay indicios de que una dosis inferior de 4 g cada 12 horas (8 g/día) de esta última preparación proporciona buenas concentraciones sanguíneas y se tolera mejor. El ácido aminosalicílico se absorbe con facilidad en el intestino. El fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos (excepto en sistema nervioso central) y se elimina con rapidez por la orina.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son molestias gastrointestinales e hipersensibilidad cutánea generalizada (las reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre, exantemas, granulocitopenia, linfadenopatía y artralgias (66)), y otras formas de hipersensibilidad, entre ellas la disfunción hepática. También puede aparecer hipopotasemia.

La diarrea es menos frecuente que la anorexia, las náuseas, los vómitos y las molestias abdominales. Estos síntomas pueden aliviarse administrando el fármaco después de las comidas o con leche. Según nuestra experiencia, no conviene preguntar al paciente si tolera bien el fármaco. Los enfermos que saben que pueden sufrir náuseas y vómito acaban presentándolos. Es preferible esperar a que el paciente se queje, en cuyo caso puede ser necesario reducir ligeramente la dosis y aumentarla después.

La administración prolongada de grandes dosis puede provocar hipotiroidismo y bocio, pues el PAS tiene un efecto antitiroideo. Dichas manifestaciones desaparecen cuando se suprime el fármaco.

### Precauciones

En la insuficiencia renal conviene abstenerse de utilizar PAS, que podría agravar la acidosis. No debe administrarse la sal sódica si se ha recomendado al enfermo que limite la ingestión de sodio. La preparación antigua (tabletas) perturba la absorción de la rifampicina a causa de un excipiente (bentonita). La preparación nueva (gránulos) no interfiere en la absorción de ese antibiótico. Existe una prueba para detectar este fármaco en la orina (prueba de cloruro férrico). (2)

Otros fármacos que se relacionan con el ácido aminosalicílico:

- ◆ Aminosalicilato de Calcio. 4-amino-2-hidroxibenzoato de Calcio.  $(C_7H_6NO_3)_2 Ca = 398.4$
- ◆ Benzamidosalicilato de Calcio. 4-benzamido-2-hidroxibenzoato de Calcio
- ◆ Fenil-aminosalicilato. fenil 4-amino-2-hidroxibenzoato
- ◆ Aminosalicilato de potasio. Se utiliza en pacientes con dieta de sodio restringido.

### Aminosalicilato de Sodio

Hidrato de 4-amino-2-hidroxibenzoato.  $C_7H_6NN_2O_3 \cdot 2H_2O = 211.1$

1.38 g. de aminosalicilato de sodio equivalen aproximadamente de 1g. de ácido aminosalicílico. Soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter. En una solución al 2% tiene un pH de 6.5 a 8.5.

Una solución al 3.27% es iso-osmótica con suero, la solución se esteriliza por filtración. Se puede guardar a 4°C y usar en los 10 días siguientes a su preparación. Es incompatible con ácidos, sales férricas y agentes oxidantes.

La adición de metabisulfito de sodio al 0.1% retarda la oxidación y oscurecimiento de la solución.

Acción antimicrobiana.

Es bacteriostático y activo sólo contra micobacterias. La resistencia se presenta lentamente después de varios meses.

### Absorción y Distribución.

Por vía oral se absorbe y produce concentración pico en sangre después de 1 a 2 hrs. Las concentraciones terapéuticas persisten por cerca de 4 hrs. El aminosalicilato de sodio se difunde ampliamente por los tejidos del cuerpo y fluidos, produciendo altas concentraciones en los riñones, pulmones e hígado. La difusión en el fluido cerebroespinal ocurre sólo en las meninges inflamadas.

La excreción urinaria es rápida y cerca del 80% de la dosis es excretada en 10 hrs. La concentración de 3 a 5 mg/mL en orina resulta de la dosis terapéutica. 50% o más de la dosis se excreta en forma acetilada. La dosis diaria recomendada es de 12 g. por vía oral, dividida en dosis.

### Efectos Adversos.

Puede causar los efectos adversos de los salicilatos y el grupo p-aminofenil que se forma durante el metabolismo de cada componente como sulfonamidas, fenacetina y sulfonas.

Los efectos adversos gastrointestinales son comunes incluyendo: náuseas, vómito y diarrea; estos se reducen tomando la dosis con alimentos en asociación con antiácidos pero el aminosalicilato puede suspenderse. Se ha reportado malabsorción de la Vitamina B<sub>12</sub>, folato y proteína asociado con esteatorrea, se puede desarrollar hipocalcemia.

Las reacciones alérgicas se han reportado en cerca del 5% de adultos, generalmente entre la 2ª y 6ª semana de tratamiento e incluyen fiebre, salpullido, artralgia, linfoadenopatía y más raramente síndrome que asemeja mononucleosis infecciosa.

Otros efectos adversos que atribuyen a reacciones alérgicas al aminosalicilato incluyen ictericia, necrosis del hígado, pancreatitis, infiltración pulmonar, encefalitis, nefritis y falla renal.

Los desordenes sanguíneos incluyen anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento prolongado induce a gota e hipotiroidismo porque interfiere en la utilización de yodo.

### Tratamiento de los efectos adversos.

Si ocurre hipersensibilidad al fármaco se debe suspender y sustituirlo por otro tuberculostático como el etambutol. También se administran antihistamínicos. Los corticosteroides se usan en conjunto con la desensibilización.

La desensibilización sirve para reducir la dosis de aminosalicilato de sodio suficientemente para evitar los síntomas y aumentar los límites de tolerancia de la dosis diaria requerida.

La acción tuberculostática es parcialmente inhibida por el ácido aminobenzoico y por salicilatos. Los efectos adversos de aminosalicilatos y salicilatos son aditivos. La orina de los pacientes tiene aminosalicilato de sodio. (27)

#### Benzamidosalicilato de Calcio

4-benzamido-2-hidroxibenzoato de calcio.  $5H_2O$  ( $C_{14}H_{10}NO_4$ ) $_2$ Ca.  $5H_2O = 642.6$   
Es soluble en agua, pobremente soluble en metanol y prácticamente insoluble en éter y cloroformo.

Tiene la misma acción que el aminosalicilato de sodio pero se absorbe más lentamente en el tracto gastrointestinal y es más lentamente hidrolizado para producir bajas concentraciones de aminosalicilato plasmático por un tiempo más prolongado.

No debe utilizarse en pacientes con hipercalemia pero debe utilizarse con precaución en pacientes con dieta con restricción de sodio.

Se utiliza en dosis de 5g. 2 o 3 veces al día después de los alimentos.  
La vida media del benzamidosalicilato de calcio es de 2.6 hrs. (27)

#### 4.3.2.3 Amoxicilina

##### Farmacocinética y farmacodinamia

Es una penicilina semisintética penicilinas sensible, es estable en medio ácido y está preparado para su uso oral. Su absorción intestinal es más rápida y completa comparada con la ampicilina. Las concentraciones plasmáticas máximas de amoxicilina se alcanzan en aproximadamente dos horas después de su ingestión oral y su valor promedio es de 8 µg/mL cuando se ingieren 500 mg. El alimento no interfiere con su absorción, su vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas; se une en 20% a las proteínas plasmáticas; penetra casi en todos los tejidos corporales, atraviesa la barrera hematoencefálica únicamente cuando hay inflamación meningea. Se elimina básicamente por orina y pequeñas cantidades se excretan vía circulación enterohepática.

##### Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las ampicilinas y cefalosporinas.

## Reacciones adversas

Al igual que todos los antibióticos de este tipo, pueden presentarse reacciones alérgicas como erupciones en la piel, urticaria, prurito, eosinofilia, fiebre, angioedema, reacciones gastrointestinales, náuseas, vómito, diarrea, reacciones neurotóxicas, letargia, irritación neuromuscular, shock anafiláctico, etc.

## Interacciones Medicamentosas

Administrándose junto con probenecid, retarda su eliminación renal lo cuál incrementa sus niveles plasmáticos.

Usado conjuntamente con antibióticos aminoglucósidos sinergiza su efecto bactericida.

Administrado concomitantemente con clavulinato de potasio presenta actividad contra bacterias productoras de betalactamasas.

El alopurinol, incrementa la posibilidad de que se presenten reacciones pruriginosas cutáneas con ingestión de amoxicilina.

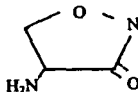
No deberá emplearse conjuntamente con antibióticos bacteriostáticos (ejemplo: eritromicina, tetraciclina, etc.) por presentar acción competitiva.

La ingestión conjunta de alimentos no interfiere con su absorción.

## Alteraciones de pruebas de laboratorio

Pueden presentarse alteraciones de la valoración de TGP y TGO. Ocasionalmente alteraciones en la biometría hemática o resultados falsos positivos de glucosuria. (69)

### 4.3.2.4 Cicloserina (o Tericidona)



La Cicloserina es bacteriostática a la dosis usual. La tericidona es una combinación de dos moléculas de cicloserina. Este antibiótico no comparte resistencia cruzada con otros fármacos. Es útil para evitar la resistencia a la etionamida en los regimenes



de retratamiento (etionamida, cicloserina, pirazinamida o kanamicina) que se utilizaban antes de la era de la rifampicina. En la actualidad sigue usándose con provecho para evitar la resistencia a otros fármacos de reserva.

#### Presentación y dosis

El fármaco se administra por vía oral en forma de tabletas o cápsulas que contienen:

- 250 mg de cicloserina
- 300 mg de tericidona

La dosis diaria máxima es de 15-20 mg/kg.; la dosis usual es de 500-750 mg de cicloserina, 600 mg de tericidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg diarios, y en la fase de continuación más de 500 mg diarios. La dosis diaria puede administrarse en dos tomas:

- cicloserina: 250 mg, por la mañana, y 500 mg 12 horas más tarde
- tericidona: 300 mg dos veces al día (cada 12 horas).

#### Reacciones adversas

Comprenden mareos, lenguaje confuso, convulsiones, dolor de cabeza, temblor, insomnio, confusión, depresión y trastornos del comportamiento. El principal riesgo es el suicidio, por lo que conviene vigilar cuidadosamente el estado de ánimo. Puede causar diversas disfunciones de SNC y reacciones psicóticas, que pueden controlarse con 100 mg/día orales de fenitoína. Se han empleado en dosis más pequeñas (15 a 20 mg/kg./día) en infecciones de vías urinarias. Excepcionalmente puede observarse una reacción de hipersensibilidad generalizada o una hepatitis. (2, 27)

#### Precauciones

En vista de las mencionadas reacciones adversas, cuando se prescribe cicloserina es esencial vigilar las posibles reacciones del sistema nervioso central. A veces se recomienda el empleo de un tranquilizante en pequeñas dosis para prevenir reacciones adversas de poca monta. Tanto a las enfermeras que se encargan de los enfermos hospitalizados como a las familias de los pacientes externos hay que advertirles que señalen inmediatamente cualquier depresión injustificada o alteración de la personalidad del sujeto.

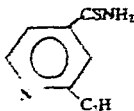
Hay que abstenerse de administrar cicloserina (y tericidona) a los enfermos con antecedentes de epilepsia, trastornos mentales o alcoholismo. Conviene asimismo ser muy prudente en los casos de insuficiencia renal. (2)

En modelos con animales de experimentación se han atribuido efectos teratogénicos no específicos por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas. (10)

#### 4.3.2.5 Ansamirina

Un derivado de la rifampicina; es más activa que la última contra *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* y *M. fortuitum*. La dosis es de 0.15-0.5 g/día orales. Se investiga en infecciones micobacterianas.

#### 4.3.2.8 Etionamida



2-etilpiridina-4-carbotioamida,  $C_8H_{10}N_2S = 160$

Prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter, una suspensión al 1% en agua tiene un pH de 6 a 7. Proteger de la Luz.

#### Acción antimicrobiana

Es un Bacteriostático, en altas concentraciones bactericida, es activo contra varias micobacterias pero se ha reportado que se desarrolla rápidamente resistencia sobre el 30% de los Microorganismos que adquieren resistencia a tiacetazona también desarrolla resistencia a etionamida.

#### Absorción y Distribución

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, y es ampliamente distribuida en todos los tejidos y fluidos del cuerpo incluyendo el fluido cerebroespinal. La concentración plásmatica pico ocurre de 2 a 3 hrs., después de una dosis oral el tiempo de vida media es de 2 a 4 hrs.

La etionamida se metaboliza extensamente y poco aparece en la orina como fármaco sin cambios, un metabolito urinario, ácido etilsomicotínico parece ser excretado más rápidamente que la etionamida.

Se han empleado en la terapéutica combinada 0.5 a 1 g/día oral (en adultos), pero produce gran irritación gástrica por lo que se recomienda administrarse con alimentos.

La dosis para niños es de 12 a 15 mg/kg. de peso diariamente a un máximo de 750 mg diarios divididos en dosis. Algunos niños reciben 20 mg/kg. peso diarios. También se administra por vía Intravenosa, y por vía rectal.

## Efectos adversos

Es más tóxico que la isoniacida y muchos pacientes abandonan el tratamiento. Los efectos adversos más comunes son disturbios gastrointestinales con anorexia, salivación excesiva, un gusto metálico, náuseas, vómito, estomatitis y diarrea. Otros efectos adversos que se han reportado son: acné, reacciones alérgicas, alopecia, convulsiones, sordera, dermatitis (incluyendo fotodermatitis), diplopia, vértigo, ginecomastia, dolor de cabeza, hipotensión, impotencia, insomnio, disfunción hepática, disturbios menstruales, desordenes olfatorios, neuropatía periférica y dolor reumático.

## Precauciones

No debe administrarse este fármaco en el embarazo, ya que se ha encontrado efecto teratógeno en los animales (10). Su administración debe vigilarse cuidadosamente en los enfermos con diabetes, hepatopatías, alcoholismo o inestabilidad mental. (2)

### 4.3.2.7 Fluoroquinolonas

Las quinolonas son un tipo especial de agentes antimicrobianos que basan su acción en la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano. Su historia se remonta al año 1962, cuando se sintetizó el ácido nalidíxico como un derivado de la naftiridina. Este fármaco, que desde 1964 se utiliza en la clínica para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, es el progenitor de una familia de compuestos como son las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, temafloxacina, lomefloxacina, enoxacina, entre otras). Las fluoroquinolonas difieren del ácido nalidíxico en que, además de que su estructura presenta sustituyentes flúor, su espectro es más amplio pues el ácido nalidíxico sólo actúa sobre bacterias gram negativas, mientras que las fluoroquinolonas tienen actividad sobre gram positivos y negativos.

El ácido nalidíxico y en general todos los agentes quinolónicos, antagonizan casi todas las actividades del ADN girasa en estado puro. In vivo, al interior de la bacteria las quinolonas disminuyen la formación de torsiones negativas en el ADN, dañan de manera directa al ADN inhibiendo la síntesis del mismo, son antagonistas de la síntesis de ARN y proteínas en altas concentraciones, inducen la filamentación de las células, favorecen la activación del sistema de reparación y de ciertas proteínas de choque térmico e inducen la muerte celular con rapidez.

Entre las ventajas farmacocinéticas destacan las siguientes:

- La absorción tras la administración por la vía oral es excelente, por lo que las concentraciones séricas obtenidas se aproximan a aquellas logradas por la vía intravenosa.

- Se alcanza una amplia distribución en todos los sitios hísticos extravasculares.
- La vida media sérica se prolonga, lo que permite una administración poco frecuente.
- El tratamiento por vía oral suele ser tan exitoso que llega a sustituir el tratamiento parenteral, con lo que se puede evitar la hospitalización o lograrse una alta temprana.

Los problemas de resistencia son una amenaza importante para el uso a largo plazo de agentes quinolónicos, por lo que es necesario evaluar estrategias para limitar el desarrollo de resistencia. Entre ellas, son de especial interés las relacionadas con la dosificación, así como las que sugieren el uso de combinaciones de quinolonas con otros agentes antimicrobianos.

Las fluoroquinolonas han demostrado *in vitro*, y en estudios recientes *in vivo*, la actividad contra *M. tuberculosis*. Las fluoroquinolonas tienen un efecto bactericida contra este microorganismo *in vitro*.

Otro aspecto importante en el uso clínico de las quinolonas es que están contraindicadas en menores de 12 años de edad debido a que se han reportado casos de artralgias e inflamación articular; también están contraindicadas en embarazadas.

#### Ofloxacina y Ciprofloxacina

Son agentes moderadamente bactericidas del grupo de las fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas penetran los macrófagos humanos. Esto parece ser una propiedad importante del fármaco para usarlo en el tratamiento de TBMRF (40). Tanto la ofloxacina como la ciprofloxacina ejercen un efecto bactericida *in vitro* contra *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque ninguno de esos fármacos ha sido objeto de estudios por medio de ensayos clínicos controlados, ciertos datos hacen pensar que la eficacia terapéutica de ambos es equivalente cuando se asocian a otros medicamentos eficaces.

No se observa resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos, pero sí una resistencia cruzada completa entre la ofloxacina y la ciprofloxacina (y entre las otras fluoroquinolonas, en particular la levofloxacina).

#### Presentación y dosis

Las fluoroquinolonas se presentan en forma de tabletas que contienen:

- 200 mg de ofloxacina
- 250 mg de ciprofloxacina

La dosis diaria usual es de 600 a 800 mg (3-4 tabletas) de ofloxacina o 1000-1500 mg (4-6 tabletas) de ciprofloxacina durante la fase inicial. Si se tolera mal la dosis de 800 mg, se puede reducir la dosis diaria a 400 mg de ofloxacina durante la fase de continuación. La dosificación puede consistir en una sola dosis diaria (especialmente recomendable si se supervisa directamente el tratamiento) o la dosis diaria se puede fraccionar en dos, a intervalos de 12 horas.

#### Farmacocinética y farmacodinamia

Ciprofloxacina. Es un derivado del ácido quinolenecarboxílico. La absorción es por vía oral es del 95% en dos horas y del 100% en tres horas; ofrece una biodisponibilidad de un 70% y sus concentraciones hemáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las horas después de su administración (las concentraciones séricas máximas se incrementan proporcionalmente a la dosis, de tal manera que encontramos rangos de 0.76 a 1.5 µg/mL para 250 mg; 1.6 a 2.9 µg/mL para 500 mg y 2.5 a 4.3 µg/mL 750 mg), después de la infusión intravenosa, se alcanzan concentraciones de 1.5 y 3.1 para las dosificaciones de 100 y 200 mg respectivamente, ciprofloxacina ofrece un alto volumen de distribución y alcanza concentraciones muy superiores a las séricas en diversos tejidos y líquidos. La vida media independiente de la dosis fue de 4 horas. La ciprofloxacina se une a las proteínas plasmáticas en un 30%, se elimina principalmente por vía renal por filtración glomerular y excreción tubular como ciprofloxacina sin cambio y en forma de sus cuatro metabolitos activos (oxíciprofloxacina, sulfociprofloxacina, desmetilciprofloxacina y formilciprofloxacina), tiene como vía de eliminación alterna al sistema hepatobiliar.

Ofloxacina. Actúa sobre el DNA bacteriano desestabilizando la estructura de los ácidos nucleicos e inhibiendo la síntesis proteica, con lo que las bacterias mueren. Esto lo hace inhibiendo la acción de las subunidades alfa de la DNA girasa o topoisomerasa tipo II, que es la responsable del superenrollamiento del DNA para que quede dentro el cromosoma y facilitar la transcripción y replicación de las bacterias. Con esto, la síntesis del RNA mensajero y de proteínas se vuelve incontrolable con formación de exonucleasas y degradación del DNA cromosómico. Esto lo efectúa a bajas concentraciones y a concentraciones más altas, se inhibe la síntesis de RNA.

La ofloxacina actúa sobre las bacterias, tanto en su fase de reposo como de multiplicación, a diferencia de otros antibacterianos que solamente actúan en la fase de multiplicación.

La ofloxacina penetra fluido pleura por los que se utiliza en pleuritis tuberculosa. (40)

### **Contraindicaciones**

**Ofloxacina.** No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad a la ofloxacina, ni a menores de 18 años. Se debe tener precaución en pacientes con padecimientos hepáticos o renales graves y con los que se tengan antecedentes de crisis convulsivas, y si las padecen, deben estar bajo tratamiento anticonvulsivo.

**Ciprofloxacina.** Hipersensibilidad a la ciprofloxacina o a otras quinolonas. Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

### **Reacciones adversas**

**Ofloxacina.** Las reacciones adversas son poco frecuentes; comprenden trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del sistema nervioso central (p.ej., mareo, dolor de cabeza, alteraciones del estado de ánimo y rara vez convulsiones) que no ameritan la suspensión del tratamiento.

**Ciprofloxacina.** Reacciones gastrointestinales (náuseas, anorexia, meteorismo, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómito); del SNC (cefalea, cansancio, insomnio, irritabilidad, tinnitus); hipersensibilidad (tipo rash cutáneo, prurito, fiebre); de la musculatura esquelética; cardiovasculares (taquicardia).

La administración parenteral puede ocasionar flebitis, taquicardia, y muy raramente rubefacción, migraña, debilidad, artralgias, dicrasias sanguíneas.

### **Precauciones**

No deben administrarse estos fármacos a las embarazadas ni a los niños en períodos de crecimiento, ya que pueden perturbar el desarrollo y producir lesiones en los cartílagos de conjunción. (69)

### **Interacciones medicamentosas**

**Ofloxacina.** En vista de las interacciones medicamentosas, conviene evitar el empleo de los siguientes productos: antiácidos (porque puede disminuir su absorción), hierro, cinc y sucralfato. (2)

**Ciprofloxacina.** Bajo la administración oral, los antiácidos que contienen minerales, reducen la absorción de la ciprofloxacina. La ciprofloxacina puede aumentar el nivel sérico de teofilina, con un aumento de la vida media de eliminación de esta última (por lo que se recomienda ajustar la dosis). En el uso concomitante con ciclosporina se ha observado aumento de la creatinina sérica.

La administración de ciprofloxacina junto con glibenclamida puede potencializar el efecto de esta última.

## Alteraciones de pruebas de laboratorio

Ofloxacin. En algunas ocasiones puede haber aumento del recuento medio de eosinófilos, pero puede estar relacionado con la infección. No produce alteración de las pruebas funcionales hepáticas o renales o sobre los electrolitos plasmáticos.

Ciprofloxacina. Elevación de TGO, TGP y fosfatasa alcalina, elevación transitoria de urea, bilirrubina sérica, creatinina sérica, así como hiperglicemia. (69)

### 4.3.2.8 Morinamida

N-morfolinometilpirazina-2-carboxamina.

$C_{10}H_{14}N_4O_2 = 222.2$

La morinamida es un agente tuberculostático el cuál químicamente se asemeja a la pirazinamida. La resistencia cruzada entre los 2 medicamentos ha sido reportada. La morinamida se toma por vía oral en dosis de 3g. diariamente y también se administra por vía intravenosa. También se utiliza el clorhidrato de morinamida.

### 4.3.2.8 Protionamida

2-propilpiridina-4-carbotiomida.  $C_9H_{12}N_2S$

Insoluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo, éter, metanol y acetona.

Es un derivado de la tioamida con acción y uso similar a la etionamida. Su estructura química es análoga a la de la tioacetazona, con la que a menudo se observa resistencia cruzada parcial. (Los bacilos resistentes a la tioacetazona suelen ser sensibles a las tioamidas, pero rara vez ocurre lo contrario). Parece ser un agente antituberculoso activo y es mejor tolerado. Las cepas de *M. tuberculosis* que adquieren resistencia a etionamida también llevan resistencia a protionamida.

La dosis usual para adultos y niños mayores de 10 años es de 0.5 a 1 g diarios. Tomándolo sólo o dividido en dosis siempre acompañado con alimentos.

El tratamiento debe empezar con dosis menores y gradualmente se aumenta. Para niños de menos de 10 años de edad, se recomienda una dosis inicial es de 10 mg/kg. de peso diariamente incrementando gradualmente a 15 días por 20 mg/kg. peso.

La protamida se administra también por vía rectal. El cloruro de protramida se utiliza por vía Intravenosa.

### **Acción antimicrobiana.**

Como la etionamida, hay una completa resistencia cruzada entre etionamida y protionamida.

### **Absorción y Distribución.**

Es fácilmente absorbido por tracto gastrointestinal y produce la concentración pico a 1 a 2 hrs. después de la dosis oral.

La concentración significativa persiste en sangre cerca de 6 hrs. El fármaco se excreta en orina, principalmente como metabolitos.

Tiene los efectos adversos, tratamiento y precauciones como la etionamida, la protiamida puede ser bien tolerada. (27)

En la tabla 18 se muestran de manera resumida los principales efectos adversos de los antituberculosos en la dosis de uso recomendada.



**Tabla 18**  
**Fármacos potenciales para el tratamiento de la tuberculosis. (40)**

Fármaco	Dosis en Adultos	Indicaciones para TB	Principales Efectos Adversos
Isoniacida	300 mg/día	Aprobado por FDA	Hepatitis, Neuropatía periférica, Hipersensibilidad, Náuseas y vómito
Rifampicina	600 mg/día	Aprobado por FDA	Hepatitis, salpullido, interacciones fármaco-fármaco, Ictericia, púrpura, coloración roja de orina
Pirazinamida	20 - 35 mg/kg./día	Aprobado por FDA	Hepatotoxicidad, fiebre, Náuseas y artralgia
Etambutol	15 - 25 mg/kg./día	Aprobado por FDA	Neuritis óptica, intolerancia gastrointestinal, hiperuricemia, Discriminación de colores
Estreptomina	500 - 1000 mg/día	Proporcionado por Pfizer	Nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipersensibilidad, Neuritis óptica (reversible)
PAS	10 - 12 g/día	Proporcionado por CDC	Intolerancia gastrointestinal, hipersensibilidad, bocio
Cicloserina	500 - 1000 mg/día	Aprobado por FDA	Toxicidad al Sistema Nervioso Central (Psiquiátricos y Neurológicos), indicios de poca terapéutica
Etionamida	Arriba de 1 g/día	Aprobado por FDA	Intolerancia gastrointestinal, anorexia, neurotoxicidad
Kanamicina	15 mg/kg./día	Aprobado por FDA	Nefrotoxicidad, ototoxicidad
Capreomicina	1 g/día	Aprobado por FDA	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipocalcemia
Amikacina	1 g/día	No aprobado	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, artralgia (rara)
Ciprofloxacina	1500 mg/día	No aprobado	Intolerancia gastrointestinal y Sistema Nervioso Central, dolor de cabeza, incrementan pruebas de función hepática
Ofloxacina	800 mg/día	No aprobado	Intolerancia gastrointestinal y del Sistema Nervioso Central, dolor de cabeza, incrementan pruebas de función hepática
Esparfloxacina	400 mg/día	No aprobado	Fotosensibilidad, arritmias (basado en datos no publicados)
Amoxicilina	2 - 4 g/día	No aprobado	Hipersensibilidad, salpullido, intolerancia gastrointestinal
Rifabutina	300 mg/día	No aprobado	Salpullido, intolerancia gastrointestinal, neutropenia, uveítis
Clofazimina	100 - 200 mg/día	No aprobado	Intolerancia gastrointestinal, dermatológica y ocular

## 5. DISCUSION

Los factores que tradicionalmente se han asociado con la adquisición de la infección, desarrollo del padecimiento y mortalidad son complejos, ya que para su presentación influyen aspectos sociales, económicos, culturales, biológicos, médicos, etc. Los factores que con mayor frecuencia se mencionan se refieren a tópicos tales como pobreza, desnutrición, hacinamiento, ventilación e iluminación de la vivienda deficientes, abuso de alcohol, tabaco y otros fármacos, el embarazo, el tratamiento prolongado con corticosteroides, falta de acceso a los servicios de salud y la presencia de otros padecimientos asociados como la diabetes mellitus.

Recientemente, la infección por VIH se ha sumado a la larga lista de factores de riesgo y en la actualidad constituye el de mayor asociación con el desarrollo de Tuberculosis.

La tuberculosis continúa representando un problema importante en México y de acuerdo con las cifras notificadas ha ocurrido un exceso en el número de casos esperados en los últimos años, principalmente en adultos jóvenes de ambos sexos; se estima la tasa de 51.7 casos por 100.000 habitantes. En los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ocupa el tercer lugar como entidad infecciosa, después de candidiasis y neumonía por *P. carinii*. De los 19 352 casos de SIDA notificados hasta julio de 1994, 8.3% de los pacientes presentó tuberculosis como manifestación inicial. (72)

El programa de Micobacteriosis fue uno de los 10 programas sustantivos de la Reforma del Sector Salud 1995-2000.

La mortalidad por tuberculosis en todas sus formas en 1995 fue de 5.1 por 100 000 habitantes; sólo por tuberculosis pulmonar hubo 4 023 defunciones, lo que equivale a 11 muertes diarias y más de 90 000 años potenciales de vida. La morbilidad por tuberculosis en todas sus formas mostró hasta 1994 una tendencia estable, pero en 1995 se inició un incremento con 14 casos por 100 000 habitantes a 17.5 en 1996. En los últimos años, el promedio de casos nuevos es de 17 000; es decir, 47 casos diarios. (73)

Uno de los grandes problemas en México es la automedicación, no se tiene una cultura de prevención de enfermedades, desafortunadamente se acude a los servicios de salud cuando las enfermedades están o muy avanzadas o muy mal tratadas, además que los pacientes no cuentan con los medios económicos suficientes para poder terminar un protocolo medicamentoso tan costoso como es el tratamiento contra la tuberculosis (si no cuentan con servicios de salud como IMSS, ISSSTE, Centro de Salud de la SS, etc.).

La tuberculosis es una enfermedad crónica que afecta a varios sistemas del organismo, por lo que las personas que la padecen deben acudir a control y supervisión con especialistas que dispongan de la información más reciente, para asegurar la detección temprana y el tratamiento apropiado de las complicaciones que afectan principalmente hígado, sistema digestivo y Sistema Nervioso Central.

Es muy importante implementar cursos y hacer guías donde los médicos y los demás trabajadores de la salud conozcan los cuidados que se deben proporcionar a los pacientes con tuberculosis.

Además de hacer carteles, guías, folletos, charlas, etc., para que la gente conozca de esta enfermedad como se transmite, los factores de riesgo, prevención, cuidados que necesitan estos enfermos y la importancia de terminar los tratamientos para evitar las formas resistentes de la enfermedad.

En consultorios o clínicas pequeñas donde el médico general tiene que hacer el diagnóstico de tuberculosis no se realizan los estudios completos antes de iniciar el tratamiento, el médico se basa en una tinción de BAAR para iniciar dicho tratamiento.

Los médicos de lugares lejanos deben tomar conciencia de la importancia de notificar los casos de tuberculosis de los que tengan conocimiento aunque los trámites burocráticos son lentos. Es necesario que estos médicos conozcan que existen lugares donde se hace el diagnóstico rápido y confiable, que conduzcan a todos los pacientes sospechosos de padecer esta enfermedad a estas instituciones para evitar errores en el diagnóstico o que abandonen el tratamiento.

En el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico (INDRE) el Laboratorio de Diagnóstico de Micobacterias (MI) además de las técnicas de rutina como la tinción de Ziehl-Neelsen, tinción con auramina-rodamina, cultivo en Löwestein-Jensen e identificación de *M. tuberculosis*; también se realizan: cultivo por el método radiométrico BACTER 12B, identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* NAP, tipificación de *M. tuberculosis* por RFLP (74) -RFPL también es muy útil para identificar contaminación cruzada en el laboratorio (37, 38)-, identificación por PCR (21, 74) de medios de cultivo sólidos o Bacter positivos (35)

Con la investigación y desarrollo de las técnicas inmunológicas se ha podido ahorrar tiempo y costos para el diagnóstico (33), determinar rutas de transmisión, en estudios epidemiológicos, (36) que son muy útiles porque nos permite conocer aspectos de la actividad de *M. tuberculosis* en la población, permite diferenciar entre infección latente y transmisión reciente. (17)

En el tratamiento de la tuberculosis debemos considerar lo siguiente. Los bacilos tuberculosos existen en tres poblaciones diferentes. Una metabólicamente activa y extracelular, otra relativamente inactiva intracelular y aquella presente en los sitios de necrosis caseosa. El único fármaco bactericida para todas ellas es la rifampicina, de tal manera que los esquemas que contienen este fármaco no deben prolongarse por tanto tiempo, en comparación con los que no lo incluyen. La isoniacida y la estreptomicina son bactericidas en contra de los organismos activos extracelulares y la isoniacida y la pirazinamida son bactericidas en contra de organismos intracelulares. El etambutol es siempre bacteriostático.

Debido al prolongado periodo de generación de las micobacterias y sus largos periodos de inactividad metabólica, cursos prolongados de tratamiento son siempre necesarios. Los

regímenes terapéuticos no difieren en el tratamiento de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, con la excepción que en casos de tuberculosis miliar, ósea-articular y meníngea el tratamiento debe ser de al menos 12 meses de duración.

En algunos casos como meningitis o pericarditis fímicas, se recomienda aparte del tratamiento mencionado, el uso temprano de esteroides por 1 o 2 semanas (prednisona 60 mg/día) para prevenir la presencia de daño residual (déficit neurológico, constricción pericárdica). Así mismo cuando existe afección pulmonar extensa con hipoxemia, el uso de esteroides mejora rápidamente la oxigenación. (58)

Es muy importante llevar a cabo el **control y evaluación del tratamiento antimicrobiano** cada mes o antes cuando el enfermo lo requiera realizando evaluación clínica, baciloscópica y radiológica.

Los estudios de contactos se deben realizar para evitar contagios entre los familiares de estos pacientes, si es necesario se les debe administrar tratamiento profiláctico. Siguiendo estos pasos evitamos reinfecciones y que se desarrollen mutantes resistentes de *M. tuberculosis*.

El cambio del esquema de tratamiento de larga duración al de seis meses, con tres fármacos en presentación integrada, favoreció el ingreso y tolerancia del tratamiento; sin embargo, las tasas de curación han sido inferiores a 80%, lo que genera casos resistentes a los fármacos primarios. La causa principal era la adherencia insuficiente al tratamiento, por ello se fijó como estrategia central la terapia de Observación directa conocida en México como **Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES)**, en cualquier unidad de salud, independientemente de la derechohabencia del paciente, y se establecieron seis áreas demostrativas (Chiapas, Jalisco, Nayarit, Sonora, Tamaulipas y Veracruz) en las que se ha logrado el ingreso al tratamiento del total de los casos diagnosticados (en el ámbito nacional existe pérdida de 12% de pacientes detectados que no ingresan a tratamiento); la tasa de abandonos se redujo de 14 a 4% y la curación se incrementa de 65 a 86%. (73). En el TAES el paciente acude a un centro de control de tal forma que el médico o algún trabajador de la salud comprueba que el paciente cumple con el tratamiento o un trabajador de campo confirma lo anterior en el domicilio del paciente. (23)

Se conoce que para una recuperación exitosa es importante seguir estos pasos:

- a. tomar todos los fármacos que el médico prescribe, siguiendo el esquema establecido, para evitar el desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos.
- b. Revisar paso a paso todo el esquema con su médico; debe haber mucha comunicación entre el paciente y el médico, esta es la clave para una recuperación exitosa.
- c. Comunicar a médico si se presentan efectos adversos o complicaciones durante el tratamiento
- d. Evitar actividades que comprometan su sistema inmune, tales como beber alcohol en exceso o tomar sustancias ilegales.
- e. Es importante el reposo absoluto
- f. Mantener una dieta balanceada con abundantes frutas y verduras.
- g. Con respecto a la disposición de sus expectoraciones el médico debe indicarle la importancia de incinerarlas.

La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos se ha convertido en uno de los factores que pueden impedir que un enfermo llegue a la curación; este problema se conoce desde 1946, cuando se utilizó el primer fármaco con éxito (estreptomina).

La resistencia se origina por mutación espontánea; esto es independiente de que el bacilo haya sido expuesto al fármaco. En teoría, los mutantes resistentes escapan a la acción del fármaco de varias maneras, mediante alteraciones estructurales en los componentes microbianos que interfieren o impiden la penetración del fármaco, desarrollo de vías metabólicas no susceptibles o mecanismos eficientes de degradación o destrucción del fármaco.

De acuerdo con las investigaciones de David en 1970, las mutantes resistentes se presentan en las poblaciones bacilares en lesiones de un enfermo sin tratamiento previo; 1 en  $10^6$  para isoniacida y estreptomina; 1 en  $10^5$  para etambutol y 1 en  $10^8$  para rifampicina. Por esta razón, se requiere que la población bacilar sea suficientemente numerosa para que se presente la mutación.

Cuando la población bacilar se pone en contacto con el fármaco, ésta causa la muerte de los bacilos sensibles y favorece la multiplicación de los resistentes. Con el tiempo y como resultado de la acción del fármaco como agente selectivo, la población resistente sustituirá a la originalmente sensible. Este fenómeno, llamado mutación-selección, es la causa del fracaso cuando se utiliza un solo fármaco (monoterapia tuberculosa) y es la razón fundamental del uso simultáneo de tres o más fármacos en el tratamiento.

Hoy se sabe que los fármacos más efectivos para prevenir la resistencia son la isoniacida y la rifampicina. Es por ello que se conoce como multifármacorresistencia (MFR) a la presentación de resistencia a ambos fármacos. Un enfermo infectado con una cepa MFR tiene menos posibilidades de curación y el costo del tratamiento se eleva considerablemente.

Desde la aparición del SIDA en los enfermos coinfectados con VIH y tuberculosis, esta situación se ha modificado, ya que la tasa de progresión de la infección pasada o reciente al estado de enfermedad activa es más alta y se presenta con mayor rapidez, hecho que da como resultado la elevación de la prevalencia de ambas resistencias, primaria e inicial.

En años recientes, en la mayoría de los países se ha reportado un incremento de la resistencia a los fármacos utilizados contra la tuberculosis. En México, los primeros estudios sobre resistencia efectuados por la Secretaría de Salud en 1985 incluyeron 571 casos nuevos con una resistencia primaria de 10.3 %, presentándose la mayor resistencia a la estreptomina (8.6%) seguida de la isoniacida (3.7%). Del total de casos, la resistencia fue mayor a un solo fármaco (62.7%) que a dos (33.9%). (75)

En 1993 en el INDR se realizaron estudios sobre multirresistencia de *M. tuberculosis*. Se analizaron 1 811 cepas, 878 provenientes de pacientes sin antecedentes de tratamiento previo y 933 de pacientes ya tratados. Se encontró que la resistencia primaria, ha permanecido estable en los últimos años y es aproximadamente del 3%. Sin embargo, la resistencia secundaria, muestra tendencias al incremento pasando de 59.4% en 1989 a 72%

en 1993. Se analizaron los antimicrobianos a los cuales son resistentes estas cepas. En los casos de resistencia primaria la mayor frecuencia de resistencia se presenta a estreptomycin (6.8%), isoniacida (3.4%); sin embargo, la resistencia secundaria es más frecuente a isoniacida (52.3%), estreptomycin (35.3%) y rifampicina (34.2%), que son los antibióticos de mayor uso. (72).

Las causas principales de la farmacoresistencia son el tratamiento inadecuado, baja adhesión de los pacientes, dosis insuficientes o mala calidad de los medicamentos, error del paciente al no seguir el régimen prescrito y uso indebido de fármacos antituberculosos en el sector privado.

Otras causas pueden ser el que los profesionales de la salud, al prescribir, no conozcan el alto porcentaje de resistencia primaria o inicial de sus pacientes. La tasa elevada de fracasos al tratamiento (mayor al 5%) puede indicar altos niveles de resistencia inicial y por lo tanto, un tratamiento primario inadecuado.

Un aspecto importante es que se desconoce el impacto de la epidemia del VIH sobre el nivel de resistencia a los medicamentos antituberculosos, sin embargo, según la experiencia de algunos países industrializados, debido al riesgo de desarrollo de tuberculosis activa en un corto periodo entre personas coinfectadas, el VIH puede acelerar una epidemia de tuberculosis farmacoresistente. (75)

Estos pacientes tienen una mayor probabilidad de infectarse al tener contacto con un enfermo bacilífero y, al infectarse, una mayor probabilidad de desarrollar Tuberculosis activa. Esta rápida progresión de la enfermedad puede resultar fatal si no se realizan diagnóstico y tratamiento adecuados. Se requiere, por lo tanto, de la capacitación del personal de salud y la realización oportuna de los estudios apropiados. (72)

Conocer los niveles de resistencia en un país permite tomar decisiones sobre los regímenes de tratamiento más adecuados para prevenirla. Tener una elevada proporción de casos resistentes representa desde el punto de vista económico una carga para el país, si consideramos que el tratamiento con los medicamentos convencionales cuesta alrededor de \$1 000.00 pesos mensuales, mientras que el tratamiento para enfermos multiresistentes se eleva 35 veces, empleando además esquemas alternativos a base de medicamentos caros, difíciles de conseguir y de menor efectividad. Para consultar precios actuales de los medicamentos antituberculosos que se proveen en México consultar el apéndice 4.

Es evidente la urgencia de conocer la magnitud de la farmacoresistencia en el país y establecer un sistema de vigilancia permanente para observar la tendencia de este fenómeno, que a su vez funcione como un indicador del impacto de los programas de control de la tuberculosis, de tal manera que permita valorar la necesidad de reorientar sus acciones.

Para ello, la Dirección General de Epidemiología, en colaboración con los Centros para el Control y prevención de Enfermedades de Estados Unidos, ha iniciado una investigación en todo el país con la participación del IMSS en nueve entidades federativas que son: Baja California, Campeche, Durango, Guanajuato, Nayarit, Oaxaca, Sinaloa, Tamaulipas y el Distrito federal, con lo que se pretende obtener la representatividad e identificación del problema real. (75)

## 6. CONCLUSIONES

- Para el diagnóstico de tuberculosis se emplean las siguientes pruebas de laboratorio: **Tinción** (Ziehl-Neelsen y Truant), **Amplificación del genoma de *M. tuberculosis*** reacción en cadena de la polimerasa (PCR), **Cultivo** (Löwestein-Jensen, Stonebrinck, Herrold, Meddlebrook), **Producción de Metabolitos Marcados** (método Radiométrico BACTER), **Identificación** -Características fisiológicas, polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (FRLP), método radiométrico BACTER (NAP)-, **Sensibilidad a antibióticos** (en Löwestein-Jensen y BACTER), **Detección de Antígenos** (en líquidos no contaminados) y **Anticuerpos** (en suero y LCR) por ELISA, **Cromatografía** (para identificar lípidos de pared celular).
- Con el desarrollo de los métodos Inmunológicos para *M. tuberculosis* se realizan los estudios epidemiológicos y clínicos con mayor especificidad y sensibilidad, además se ahorra tiempo para iniciar el tratamiento farmacológico adecuadamente.
- Las pruebas de laboratorio más valiosas son: tinción, cultivo incluyendo el método radiométrico BACTER, Amplificación del genoma por PCR y la identificación.
- La asociación de Tuberculosis y VIH lleva a la necesidad de reforzar los programas de prevención y control en todos sus aspectos: quimioprofilaxis, búsqueda y tratamiento de casos, investigación de contactos, reforzamiento de los laboratorios, capacitación del personal médico y paramédico, vigilancia epidemiológica y microbiológica e investigación de brotes.
- Los fármacos que se utilizan en el tratamiento primario de tuberculosis son: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Estreptomina y Etambutol.
- Para la tuberculosis multiresistente se emplean además de los anteriores Aminoglucósidos (kanamicina, amikacina, capreomicina), Tioamidas (etionamida, protionamida), Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), cicloserina y PAS.
- Con el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), se reduce la resistencia a los antibióticos porque los médicos y los trabajadores de la salud se involucran en el seguimiento del tratamiento junto con los pacientes.
- Es necesario que el Q.F.B. como profesional de la salud, se comprometa apoyando campañas de prevención, no sólo para esta enfermedad sino para todas las enfermedades que se involucran con la pobreza y la falta de acceso a los servicios de salud.

## 7. APENDICES

### APENDICE 1

#### TECNICA ZIEHL-NEELSEN

##### a) Fucsina fenicada:

Fucsina básica	3 g
Alcohol etílico de 95°	100 mL

- Disolver por agitación en un matraz aforado, agregando lentamente el alcohol, y añadir 55 mL de fenol acuoso.

Fenol acuoso:

Fenol en cristales	100 g
Agua destilada	10 mL

-Calentar en baño María hasta la disolución completa del fenol y enfriar.

- Agitar y agregar agua destilada hasta completar 1 L.
- Dejar reposar 24 horas y filtrar.
- Filtrar una vez por semana.

##### b) Azul de metileno

Azul de metileno	1 g
Alcohol etílico de 95°	100 mL

-Disolver por agitación y agregar agua destilada hasta completar 1000 mL, filtrar.

##### c) Solución decolorante (alcohol-ácido)

Ácido clorhídrico	30 mL
Alcohol etílico de 95°	970 mL

-Dejar escurrir lentamente el ácido clorhídrico por las paredes del matraz que contiene el alcohol. Agitar suavemente.



### Reactivos para la descontaminación álcali-ácido (método de Petroff)

#### a) Hidróxido de sodio al 4% con rojo de fenol

Hidróxido de sodio	40 g
Agua destilada	c.b.p. 1000 mL
Rojo de fenol	0.04 g

- En un matraz aforado que contenga aproximadamente 500 mL de agua destilada, se agrega el hidróxido de sodio y se disuelve por agitación.
- Seguir agregando agua hasta completar los 1000 mL.
- Se añade el indicador rojo de fenol y se agita suavemente hasta su completa disolución y homogenización.

#### b) Ácido clorhídrico 1 N

Ácido clorhídrico	36.5 mL
Agua destilada	c.b.p. 1000 mL

- Dejar escurrir lentamente al ácido clorhídrico por la pared de un matraz aforado que contiene agua destilada. Agitar suavemente y seguir añadiendo agua hasta completar 1000 mL.
- Se recomienda envasarlos en cantidades de 20 a 50 mL cada uno.
- Ambos reactivos deben esterilizarse antes de ser usados.

### Reactivos para la descontaminación ácido-álcali

#### a) Solución de hipoclorito 1:1,000

- Se hace una dilución 1:200 de cualquier solución de cloro comercial, que generalmente viene al 5%, en agua destilada.
- Se almacena a temperatura ambiente, protegida al sol.

#### b) Ácido clorhídrico al 10 %

- En un matraz aforado de 1000 mL se colocan unos 800 mL de agua destilada.
- Se añaden cuidadosamente 100 mL de ácido clorhídrico QP, se agita y se afora a 1000 mL con agua destilada.

**c) Hidróxido de sodio 2N**

Hidróxido de sodio	80 g
Agua destilada	1000 mL

- Mezclar en matraz aforado de 1 L, disolviendo el hidróxido primero en 500 mL de agua destilada y agregar finalmente los 500 mL restantes.
- Esterilizar y envasar en frasco color ámbar con tapa. Conservar a temperatura ambiente.

**d) Solución de rojo de fenol al 1%**

Rojo de fenol	1 g
Solución de hidróxido de sodio al 10 %	10 mL
Agua destilada	90 mL

- Mezclar hasta la total disolución, esterilizar y envasar en frasco color ámbar con tapa.
- Conservar a temperatura ambiente. (18)

## APENDICE 2

### PREPARACION MEDIO DE LOWESTEIN-JENSEN

Fosfato monopotásico anhidro ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )	2.40 g
Sulfato de magnesio ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )	0.24 g
Citrato de magnesio	0.60 g
L-asparagina	3.60 g
Glicerina bidestilada	12 mL
Agua destilada	600 mL
Huevos enteros	1000 mL
Verde de malaquita al 2 % recién preparado	20 mL

- Disolver las tres primeras sales y la asparagina en 200 mL de agua destilada. Es necesario calentar suavemente a baño María para la disolución de la asparagina.
- Filtrar en un matraz de 2,000 mL de capacidad. Agregar la glicerina y el resto del agua destilada hasta completar 600 mL.
- Esterilizar en el autoclave durante 15 minutos a 120°C y dejar enfriar.
- Los huevos deben ser frescos, se limpian cuidadosamente con un cepillo, agua y jabón y se dejan pocos minutos en agua jabonosa. Se enjuagan con agua corriente y se limpian con una gasa embebida en alcohol al 70%.
- Con las manos bien lavadas, quebrar los huevos uno a uno en un vaso estéril. Observar cada huevo, que para ser utilizado debe tener yema firme, que permanezca redonda, sin aplastarse, ni romperse. Vaciar 1 L de huevos en un vaso de licuadora y homogenizar durante algunos segundos. Todo el material debe estar estéril.
- Vaciar los huevos homogeneizados en el matraz que contiene la solución con sales, asparagina y glicerina.
- Agregar enseguida 20 mL de la solución acuosa al 2% de verde de malaquita recién preparada, filtrada y esterilizada.
- Mezclar bien agitando manualmente el matraz y luego dejar reposar para que las burbujas de aire contenidas en el medio asciendan a la superficie y se eliminen.
- Para distribuir el medio de cultivo en tubos, todo el material de vidrio a emplear debe estar escrupulosamente limpio y enjuagado antes de que sea esterilizado.
- Para la filtración del medio se emplea un embudo de vidrio de 15 a 30 cm de diámetro con la parte superior cubierta con doble capa de gasa. Al extremo del embudo se le coloca un tubo de látex y a éste un tubo de vidrio. La parte superior y la punta deben estar protegidos con papel al esterilizarse. Antes de envasar se coloca en el tubo de látex una pinza de Mohr.
- Levantar un costado del papel que recubre el embudo y vaciar el medio de cultivo, para filtrarlo a través de la gasa.

- Distribuir el medio en tubos, en condiciones de esterilidad, abriendo y cerrando la pinza de Mohr. La cantidad de medio en cada tubo (5 mL) debe ser la suficiente para obtener, una vez coagulado el medio, un plano inclinado. Para ello es conveniente tener un tubo patrón marcado al nivel correspondiente. Es importante que queden por lo menos 3 cm entre la boca del tubo y el extremo del plano inclinado.
- Al distribuir, evitar la formación de burbujas dejando escurrir el medio de cultivo por la pared interna del tubo. Colocar en el coagulador los tubos evitando girarlos. Con esta precaución se evitará que el medio de cultivo opaque la pared del tubo, lo que facilitará la observación de las colonias.
- El coagulador debe tener una temperatura de 85°C. El tiempo de coagulación deberá contarse a partir del momento en que la temperatura interna del equipo alcance los 85°C. La coagulación debe hacerse durante un tiempo máximo de 50 minutos.
- Terminado el tiempo de coagulación, retirar los tubos evitando su enfriamiento brusco. Una vez a temperatura ambiente llevarlos a la cámara de cultivo a 37°C, dejándolos durante 48 horas para controlar su esterilidad y eliminar el agua de condensación; los tapones deben quedar ligeramente flojos. Se guardan los tubos en refrigeración ajustando bien los tapones para evitar la desecación. Si se usan tubos con tapón de algodón se guardarán en bolsas de plástico cerradas herméticamente, a fin de que mantengan la humedad. Se recomienda no usar el medio después de dos meses de su preparación.

### **Control de sensibilidad**

- Un medio de cultivo preparado siguiendo correctamente las instrucciones descritas, tendrá sensibilidad aceptable, pero puede haber variaciones entre uno y otro lote o en medios preparados en laboratorios diferentes.
  - Es necesario establecer un sistema de control periódico de los lotes y es conveniente que lo realice el laboratorio de referencia nacional en los primeros lotes del medio.
- Cuando el laboratorio que prepara el medio haya adquirido la práctica necesaria, el control lo realizará el mismo, sólo a petición del laboratorio de referencia se le enviará un lote para control de calidad. Para ello se envía una muestra de 10 tubos tomados al azar. (18)

## APENDICE 3

### MEDIO DE STONEBRINK

- Composición:
  - Fosfato monopotásico anhidro ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 7 g
  - Fosfato disódico dihidratado ( $\text{NaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 4 g\*
  - Piruvato de sodio 12.5 g
  - Agua destilada cbp 1000 mL
  - Verde de malaquita al 2% recién preparada 40 mL
  - Huevos enteros 2000 mL

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

- Se disuelven las sales y se esteriliza en autoclave durante 15 minutos a  $120^\circ\text{C}$ .
- Después de enfriar se agregan 2,000 mL de huevos enteros homogeneizados, obtenidos, lavados y preparados como se indicó para el medio de Löwenstein-Jensen.
- Se añaden 40 mL de una solución acuosa de verde de malaquita al 2%. Se mezcla muy bien esta solución coloreada de sales con los huevos hasta obtener una homogeneización completa.
- El medio se distribuye en los tubos de ensaye en cantidad de 5 mL de medio por tubo, se colocan dentro del coagulador y se deja coagular a  $85^\circ\text{C}$  durante 30 minutos.
- Se siguen las mismas indicaciones y recomendaciones que se dieron en la preparación del medio de Löwestein-Jensen. (18)

## APENDICE 4

### FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS QUE SE PROVEEN EN MÉXICO

Tabla 19  
COSTO DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS UTILIZADOS  
EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DE LA TUBERCULOSIS

FÁRMACOS	DOSIS DIARIA	COSTO DE 30 DOSIS DIARIAS (UN MES) EN PESOS	
		Precio mínimo	Precio normal
Isoniacida	300 mg		\$ 925.00
Rifampicina	600 mg		
Pirazinamida	1.5-2 g		
Estreptomicina	1 000 mg		\$ 625.50
Etambutol	1 200 mg		\$ 272.25

El costo aproximado del tratamiento primario supervisado de:

60 dosis de (Isoniacida 300 mg+Rifampicina 600 mg+Pirozinamida 2.0 g) = \$ 1 850.00

30 dosis de fase sostén (Isoniazida 800 mg+ Rifampicina 600 mg) = \$ 880.00

TOTAL \$ 2 730.00

Tabla 20  
COSTO DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS  
UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS  
MULTIRRESISTENTE

FÁRMACOS	DOSIS DIARIA	COSTO DE 30 DOSIS DIARIAS (UN MES) EN PESOS	
		Precio mínimo	Precio normal
1. Aminoglucósidos			
a. Estreptomicina	1 g	-	625.50
b. Kanamicina o amikacina	1 g	-	1,764.00
	1 g	1,470.00	7,611.00
c. Capreomicina	1 g	-	-
2. Etionamida	750 mg	-	-
Protionamida	750 mg	-	-
3. Pirazinamida	1 500 mg	-	-
4. Ofloxacina	800 mg		1,500.00
Ciprofloxacina	1 500 mg	525.00	2,625.00
5. Etambutol	1 200 mg	-	272.25

Los precios de estos fármacos se investigaron entre los meses de abril y mayo de 2001.

Las fuentes son:

- Página Internet <http://www.farmaciasdesimilares.com.mx>

Proveedor Distribuidora NADRO

**Tabla 21a**  
**Fármacos antituberculosos que se proveen en México (presentación y costo)**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACION	LABORATORIO	PRECIO
Etambutol, clorhidrato	myambutol	Tabletas	caja con 50 tabs de 400 mg	Wyeth	\$ 151.25
Isoniacida-etambutol	myambutol inh	Grageas	frasco con 20 grag de 400 mg 300 mg etambutol, 100 mg isoniacida	Wyeth	\$ 75.05
Isoniacida-rifampicina- Pirazinamida	rifater	Grageas	caja con 24 grag 150 mg rifampicina, 75 mg isoniacida, 500 mg pirazinamida	Aventis Hoechst Marion Roussel	\$ 185.00 * SS
Isoniacida-rifampicina	rifinah	Cápsulas	caja con 24 caps Rifampicina 150 mg, Isoniacida 200 mg.	Aventis Hoechst Marion Roussel	\$ 176.00 * SS
Pirazinamida	braccopiral	Tabletas	caja con 50 tabs de 500 mg	Ficora	
Rifampicina	rifampicina	Cápsulas	caja con 16 caps de 300 mg	G.I.	\$ 60.00
	rifadin	Cápsulas	caja con 16 caps de 300 mg	Aventis	\$ 142.00
	rifadin	Suspensión oral	frasco c/120 mg cada 5 mg cont. 100 mg de rifampicina	Aventis	\$ 130.00
	rimactan	Cápsulas	caja con 12 caps de 300 mg	Novartis	\$ 73.00 * S\$
	rimactan	Suspensión oral	frasco con 60 ml cada 100 ml cont. 2g rifampicina	Novartis	\$ 42.00 * S\$
Rifampicina-trimetroprima	rifaprim	Grageas	caja c/20 grag Rifamp. 300mg, trimet 80mg	Aventis	\$ 142.00
Rifampicina-trimetroprima	rifaprim	Suspensión oral	frasco con 120 ml c/100 ml contiene 2,000 mg rifamp, 540 mg trimetoprim	Aventis	\$ 112.00
Estreptomicina	estreptomicina-sulfato	Soluc. Inyectable	frasco ampula c/1 g de estreptom. y 2 ml de agua inyectable	PISA	\$ 20.85
Amitacina, sulfato de	amitacina	Soluc. Inyectable	caja con una ampollitas de 100 mg de amitacina en 2 ml	Fustary G.I.	\$ 19.80
		Soluc. Inyectable	caja con dos ampollitas de 100 mg de amitacina en 2 ml	Cryopha G.I.	\$ 16.00
		Soluc. Inyectable	caja con dos ampollitas de 100 mg de amitacina en 2 ml	Lernary G.I.	\$ 12.90
		Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 500 mg de amitacina en 2 ml	Fustary G.I.	\$ 62.80
		Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 500 mg de amitacina en 2 ml	Lernary G.I.	\$ 36.80
		Soluc. Inyectable	caja con dos ampollitas de 500 mg de amitacina en 2 ml	Cryopha G.I.	\$ 37.00
	amikafur	Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 100 mg de amitacina en 2 ml	Fustary	\$ 25.75
		Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 500 mg de amitacina en 2 ml	Fustary	\$ 76.20
	amikalem	Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 500 mg de amitacina en 2 ml	G.I.	\$ 46.00
	amikalem G.I.	Soluc. Inyectable	caja con una ampollita de 100 mg de amitacina en 2 ml	G.I.	\$ 18.00
	amikarect	Soluc. Inyectable	jeringa de cristal con 100 mg en 2 ml para lactantes y niños	Groesman	\$ 45.10
		Soluc. Inyectable	jeringa de cristal con 500 mg en 2 ml para jóvenes y adultos	Groesman	\$ 139.00
	amitún	Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 100 mg en 2 ml	Bristol	\$ 80.20
		Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 250 mg en 2 ml	Bristol	\$ 166.80
		Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 500 mg en 2 ml	Bristol	\$ 278.00
		Soluc. Inyectable	caja con 1 ampollita de 1 g de amitacina en 4 ml	Bristol	\$ 253.70
	biclin	Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 100 mg en 2 ml	BMS Div. Bristol	\$ 80.20 \$ 11.90
		Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 250 mg en 2 ml	BMS Div. Bristol	\$ 166.80
		Soluc. Inyectable	caja con 2 ampollitas de 500 mg en 2 ml	BMS Div. Bristol	\$ 278.00 \$ 32.90
		Soluc. Inyectable	caja con 1 ampollita de 1 g de amitacina en 4 ml	BMS Div. Bristol	\$ 253.70 \$ 46.00

**Tabla 21b**  
**Fármacos antituberculosos que se proveen en México (presentación y costo)**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACION	LABORATORIO	PRECIO	
kanamicina, sulfato de	Kantrex	Soluc. Inyectable	frasco ampula con 75 mg de sulfato de Kanamicina en 2 ml	BMS Div. Bristol	\$ 42.40	
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 500 mg de sulfato de kanamicina en 2 ml	BMS Div. Bristol	\$ 45.45	
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 1 g de sulfato de Kanamicina en 3 ml	BMS Div. Bristol	\$ 58.80	
Ofloxacin	bactocin	Tabletas	caja con 8 tabletas de 200 mg	Homona	\$ 100.00	
		Tabletas	caja con 14 tabletas de 200 mg	Homona	\$ 166.00	
		Tabletas	caja con 8 tabletas de 400 mg	Homona	\$ 200.00	
	floxil	Tabletas	caja con 12 tabs de 200 mg	Janasen	\$ 290.00	
		Tabletas	caja con 8 tabs de 400 mg.	Janasen	\$ 230.00	
	floxil IV	Soluc. Inyectable	1 ampollita con 400 mg de ofloxacin en 10 ml	Janasen	\$ 187.00	
		Soluc. Inyectable	8 ampollitas con 400 mg de ofloxacin en 10 ml	Janasen	\$ 780.00	
	floxistat IV	Soluc. Inyectable	frasco ampula de 10 ml de soluc. Conc. 40 mg/ml (400 mg/10ml)	Cilag	\$ 187.00	
		Soluc. Inyectable	6 frascos ampula de 10 ml con 400 mg de ofloxacin	Cilag	\$ 780.00	
	floxistat	Tabletas	caja con 12 tabs de 200 mg.	Cilag	\$ 290.00	
		Tabletas	caja con 8 tabs de 400 mg	Cilag	\$ 375.00	
	Ciprofloxacina	Ciprofloxacino	Tabletas	caja con 12 tabs de 250mg	Keyseron GI	\$ 139.00
Tabletas			caja con 8 tabs de 250 mg	Kendrick G.I.	\$ 82.75	
Tabletas			caja con 8 tabs de 250 mg	Lemery G.I.	\$ 82.00	
Tabletas			caja con 8 tabs de 500 mg	Kendrick G.I.	\$ 128.48	
Tabletas			caja con 12 tabs de 500 mg	Kendrick G.I.	\$ 184.88	
bacproin		tabletas	caja con 12 tabletas, 250 mg	G.I.	\$ 36.00	
		Comprimidos	caja con 12 comp., 500 mg	G.I.	\$ 70.08	
ciprofloxi		Cápsulas	caja con 12 caps de 250 mg	Senosiain	\$ 198.00	
		Cápsulas	caja con 8 caps de 500 mg	Senosiain	\$ 188.00	
		Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Senosiain	\$ 350.00	
		Soluc. Inyectable	caja con frasco ampula con 200 mg en 100 ml	Senosiain	\$ 394.00	
		Soluc. Inyectable	caja con frasco ampula con 400 mg en 200 ml	Senosiain	\$ 587.00	
ciproxina		Comprimidos	caja con 8 comp., 250 mg	Bayer Farm	\$ 82.86	\$ 38.80
		Comprimidos	caja con 8 comp., 500 mg en envase burbuja	Bayer Farm	\$ 186.90	\$ 74.90
		Comprimidos	caja con 12 comp de 250 mg	Bayer Farm	\$ 198.00	
		Comprimidos	caja con 14 comp de 500 mg	Bayer Farm	\$ 438.08	
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 200 mg en 100 ml	Bayer Farm	\$ 304.00	
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 400 mg en 200 ml	Bayer Farm	\$ 438.00	
		Solución para infusión	frasco ampula de 100 ml con 200 mg y de 200 ml con 400 mg	Bayer Farm	\$ 304.88	
		eni	Soluc. Inyectable	frasco ampula con 200 mg en 100 ml	Groesman	\$ 304.08
tabletas			caja con 12 tabs de 250 mg	Groesman	\$ 198.80	
Tabletas			caja con 8 tabs de 500 mg	Groesman	\$ 287.00	
Microrgan		Cápsulas	caja con 12 caps de 250 mg y caja con 8 caps de 500 mg	Liomont	\$ 198.08	



Tabla 21c

## Fármacos antituberculosos que se proveen en México (presentación y costo)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO	PRECIO		
Amoxicilina	amoxicilina	Cápsulas	caja con 12 caps de 250 mg	Homona G.I.	\$ 30.25		
		Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Homona G.I.	\$ 41.90		
		Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Keyerson GI	\$ 50.80		
		Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Protein G.I.	\$ 34.96		
		Suspensión Oral	frasco con polvo para preparar 75 mg (250mg/5ml)	Protein G.I.	\$ 39.00		
	amoxil	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Smithkline Beecham	\$ 71.90	\$ 28.90	
		Cápsulas	caja con 20 caps de 500 mg	Smithkline Beecham	\$ 81.43	\$ 42.00	
		Tabletas	caja con 12 tabletas de 1 g	Smithkline Beecham	\$ 108.90		
		Tabletas	caja con 8 tabletas de 875 mg (12H)	Smithkline Beecham	\$ 81.70		
		suspensión oral	frasco con polvo para reconstituir 50 ml de susp	Smithkline Beecham	\$ 77.60		
		Suspensión Oral	frasco con polvo para reconstituir 60 ml de susp (250 mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 39.08	\$ 29.02	
		Suspensión Oral	frasco con polvo para reconstituir 60 ml de susp (500mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 44.24	\$ 25.90	
		Suspensión oral pediátrico	frasco con polvo para reconstituir 75 ml de susp (250mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 71.90		
		Suspensión oral pediátrico	frasco con polvo para reconstituir 75 ml de susp (500mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 81.70		
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 250 mg y una amp. 1.5 ml de agua inyectable	Smithkline Beecham	\$ 32.18		
		Soluc. Inyectable	frasco ampula con 500 mg y una amp. De 1.5 ml de agua iny.	Smithkline Beecham	\$ 48.96		
		amoxiacil	Cápsulas	envase con 16 caps de 250 mg	RIMSA	\$ 48.80	
			Cápsulas	envase con 12 caps de 500 mg	RIMSA	\$ 73.30	
	Suspensión Oral		frasco con polvo para diluir a 80 ml (250mg/5ml)	RIMSA	\$ 88.10		
	Suspensión Oral		frasco con polvo para diluir a 80 ml /500mg/5ml)	RIMSA	\$ 67.70		
amoxivet	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	ICN	\$ 71.90			
	suspensión oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml de susp (250 mg/5ml)	ICN	\$ 71.90			
	Suspensión Oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml de susp (500mg/5ml)	ICN	\$ 81.40			
grunicina	Suspensión Oral	frasco con polvo para preparar 100 ml de susp. Con 250mg/5ml	Lakaside farm.	\$ 96.90			
	Tabletas	caja con 12 tabs de 500 mg en envase de burbuja	Lakaside farm.	\$ 70.50			
grunicina distab	tabletas	caja con 15 tabs de 500 mg en envase de burbuja	Lakaside farm.	\$ 107.85			
	tabletas	caja con 15 tabs de 750 mg en envase de burbuja	Lakaside farm.	\$ 136.00			
	Tabletas	caja con 15 tabs de 1g en envase de burbuja	Lakaside farm.	\$ 180.80			
hidramox	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Carter Wallace	\$ 68.00			
hidramox-M	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Carter Wallace	\$ 66.00			
hidramox	suspensión oral	frasco con 75 ml (250mg/5ml)	Carter Wallace	\$ 78.00			
hidramox	suspensión oral	frasco con 75 ml (500mg/5ml)	Carter Wallace	\$ 84.00			
hidramox-M	Suspensión Oral pediátrico	frasco con 75 ml (250mg/5ml)	Carter Wallace	\$ 78.00			
hidramox	Tabletas	caja con 9 tabletas de 1 g.	Carter Wallace	\$ 64.00			
penamox	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Sanifer	\$ 66.36			
penamox T-5	Cápsulas	caja con 15 caps de 500 mg	Sanifer	\$ 61.70			
penamox mucolítico	Cápsulas	caja con 12 caps de 500 mg	Sanifer	\$ 61.80			
penamox 12 H	suspensión oral JR	frasco con polvo para reconstituir 50 ml de susp (400mg/5ml)	Sanifer	\$ 69.00			
penamox T-5	suspensión oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml (250 mg/5ml)	Sanifer	\$ 69.00			
penamox T-5	suspensión oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml (500 mg/5ml)	Sanifer	\$ 78.80			

**Tabla 21d**  
**Fármacos antituberculosos que se proveen en México (presentación y costo)**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACION	LABORATORIO	PRECIO
Amoxicilina	penamox MT-5	Suspensión Oral	frasco con polvo para reconstituir con 75 ml de agua (250 mg/5ml)	Sarfer	\$ 66.60
	penamox y penamox T-5	tabletas	caja con 12 tabs de 1 g.	Sarfer	\$ 66.90
	penamox 12 H	tabletas	caja con 8 tabs de 875 mg	Sarfer	\$ 74.20
	penamox 12 H	tabletas	caja con 10 tabs de 875 mg	Sarfer	\$ 96.25
	penamox	Tabletas masticables	caja con 16 tabs con sabor a frutas de 250 mg	Sarfer	\$ 40.30
	penamox y penamox T-5	Soluc. Inyectable	frasco ampula de 250 mg con amp de 2 ml de agua iny	Sarfer	\$ 28.40
	Penamox y penamox T-5	Soluc. Inyectable	frasco ampula de 500 mg con amp de 2 ml de agua iny	Sarfer	\$ 42.90
Amoxicilina en combinación	amoxicibron Bromhexina	Cápsulas	caja con 12 cape de 500 mg	Smithkline Beecham	\$ 53.60
	amoxicibron Bromhexina	Suspensión Oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml de susp. Con 250 mg/5ml.	Smithkline Beecham	\$ 78.66
	augmentin potasio-clavulanato de, ac. Clavulínico	Suspensión pediátrica	frasco con polvo para reconstituir a 60 ml (125 mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 86.80
		Suspensión pediátrica	frasco con polvo para reconstituir a 40 ml (200 mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 84.90
		Suspensión junior	frasco con polvo para reconstituir a 50 ml (400 mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 166.80
	augmentin potasio clavulanato de, ac	suspension junior	frasco con polvo para reconstituir 75 ml (250 mg/5ml)	Smithkline Beecham	\$ 163.90
		Tabletas	caja con 10 tabs de 875mg amoxicilina/125 mg clavulanato (12 H)	Smithkline Beecham	\$ 261.90
	augmentin IV potasio	tabletas	frasco con 15 tabs de 500mg amoxicilina y 125 mg clavulanato	Smithkline Beecham	\$ 247.40
		Soluc. Inyectable	caja con 6 frascos ampula de 20 ml con polvo para reconstituir de 1 g	Smithkline Beecham	\$ 833.80
	Brombúil amoxi-bronhexina	Soluc. Inyectable	caja con 10 frascos ampula de 10 ml con polvo para reconstituir de 300 mg.	Smithkline Beecham	\$ 1,238.00
		Suspensión Oral	frasco con 60 ml (250 mg/5 ml)	G.I.	\$ 20.80
	Clavulin ac. Clavulínico	Cápsulas	caja con 12 caps. de 500 mg	G.I.	\$ 30.00
		suspension oral	frasco con polvo para reconstituir 75 ml (250 mg/5ml)	Sarfer	\$ 162.60
	clavulin ac. Clavulínico	suspension oral	frasco con polvo para reconstituir 60 ml (125-31.25 mg/5ml)	Sarfer	\$ 89.80
		suspension oral	frascoccon polvo para reconstituir 50 ml (400-57mg/5ml) (12H)	Sarfer	\$ 146.30
Suspension oral		frasco con polvo para reconstituir 40 ml (200-28.5 mg/5 ml) 12H)	Sarfer	\$ 79.80	
Tabletas		frasco con 15 tabs de 500 mg de amoxi y 125 mg de clavulanato	Sarfer	\$ 244.00	
Sekretovit	tabletas	frasco con 10 tabs de 875 mg de amoxi y 125 mg de clavulanato	Sarfer	\$ 240.80	
	Solución para adultos	frasco con 100 ml	Promeco	\$ 98.70	
Sekretovit A	solución para infantes	frasco con 100 ml	Promeco	\$ 98.70	
	Solución	frasco con 80 ml	Promeco	\$ 131.20	
sekretovit Ex	Cápsulas	caja con 12 caps. De 500 mg	Promeco	\$ 131.20 \$ 28.00	
	solución adultos	frasco con 100 ml	Promeco	\$ 117.00	
	gotas	frasco con 20 ml	Promeco	\$ 91.40	
	solución infantil	frasco con 100 ml	Promeco	\$ 194.00	

**Precio Marca comercial**

**Precio Genérico intercambiable**

\* SS Laboratorios que proveen fármacos antituberculosos al Sector Salud

## APENDICE 5

### GLOSARIO

- **Abandono:** La inasistencia continuada del caso de tuberculosis a la unidad de salud por 15 días después de la fecha de la última cita
- **Baciloscopia de esputo negativa:** La ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración.
- **Baciloscopia de esputo positiva:** La demostración de cinco o más bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración.
- **Caso confirmado:** El enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología.
- **Caso no confirmado:** El enfermo en quien sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico determinan la existencia de tuberculosis, sin confirmación bacteriológica.
- **Caso de tuberculosis:** El paciente en quien se establece el diagnóstico de la enfermedad clínicamente y se clasifica en confirmado y no confirmado por bacteriología o histopatología.
- **Casos nuevos:** El enfermo en quien se establece y se notifica por primera vez el diagnóstico de tuberculosis.
- **Contacto:** La persona que convive con un caso de tuberculosis.
- **Cultivo negativo:** La ausencia de colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes después de noventa días de observación.
- **Cultivo positivo:** La demostración de colonias con características de *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Curación:** El caso de tuberculosis que ha terminado el tratamiento primario, desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en dos muestras mensuales tomadas en ocasiones sucesivas, así como el caso en el que el término de su tratamiento regular, desaparecieron los signos clínicos y no expectora.
- **Estudio de contactos:** El examen de las personas que conviven con el enfermo, en especial de aquellos que mantengan relación estrecha por tiempo prolongado
- **Examen bacteriológico:** La baciloscopia o el cultivo de la expectoración o de otros especímenes.
- **Fracaso:** La persistencia a partir del 6°. Mes de tratamiento regular, de bacilos en la expectoración o en otros especímenes en dos muestras mensuales sucesivas, confirmadas por cultivo.
- **Quimioprofilaxis primaria:** La administración de isoniacida con objeto de prevenir la complicación de la primoinfección tuberculosa.
- **Quimioprofilaxis secundaria:** La administración de isoniacida con objeto de prevenir la aparición de tuberculosis.
- **Reactor al PPD:** La persona que presenta una induración intradérmica de 10 mm o más a las 72 horas, en el sitio de la aplicación de 2 UT de PPD RT 23.
- **Recaída:** La reaparición de bacilos en la expectoración o en otros especímenes, después de haber finalizado el tratamiento por curación.

- **Retratamiento:** El que se instituye por el médico especialista a un caso de tuberculosis multitratado, o en el que fracasó el tratamiento de corta duración.
- **Resistencia inicial:** Se observa en pacientes “nuevos”, sin antecedentes de tratamiento. Este término incluye tanto la resistencia primaria como la adquirida no descubierta, por la dificultad de hacer evidente esta última en el interrogatorio del paciente. (30, 40, 41)
- **Resistencia primaria:** Se presenta desde el principio en pacientes que nunca han recibido tratamiento y que se han contagiado por otro paciente con bacilos resistentes. (30, 40, 41)
- **Resistencia secundaria:** Aparece en pacientes que han recibido tratamiento previo para tuberculosis, debido a la incorrecta administración de la quimioterapia o a esquemas terapéuticos inadecuados o incompletos. Es importante conocer su prevalencia para evaluar la calidad de la aplicación del tratamiento y la eficiencia del programa de control de tuberculosis en un país. (30, 40, 41)
- **Tosedor:** Toda persona que tiene tos con expectoración o hemoptisis y puede producir una muestra de esputo.
- **Tratamiento autoadministrado:** El que se aplica el paciente por sí mismo o vigilado por otra persona, utilizando los medicamentos que le entrega la unidad de salud.
- **Tratamiento primario:** El que se instituye por primera vez a un caso de tuberculosis.
- **Tratamiento regular:** Cuando el paciente cumple el 90% o más de las citas programadas para la administración de los medicamentos.
- **Tratamiento supervisado:** El que se aplica en los establecimientos de salud proporcionado y vigilado por el personal que presta el servicio garantizando la toma total de dosis del medicamento al enfermo tuberculoso.
- **Tuberculosis:** Enfermedad infecciosa generalmente crónica causada por las especies del género *Mycobacterium*, *M. tuberculosis* y *M. bovis* que se transmite del enfermo al sujeto sano por la inhalación de material infectante o a través de la ingestión de leche de vaca contaminada, respectivamente.
- **Vacunado con BCG:** La persona a quien se ha aplicado BCG y presenta una cicatriz atribuible a la vacuna en el sitio de la inoculación.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. SECRETARIA DE SALUD. Norma Oficial Mexicana NOM-006-55A2-1993. para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud. Publicado en el diario Oficial de la Federación el día 26 de Enero de 1995.
2. Crofton John, Chaulet Pierre, Maher Dermont. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. WHO/TB/96.210 (Rev.1)S. Organización Mundial de la Salud, 1997
3. Navarro-Reynoso FP, Pérez-Romo A, Cicero Sabido Raúl. Cirugía de la Tuberculosis pulmonar. Conceptos actuales. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx. 1997; 10(3): 203-209.
4. Chávez Sánchez F, Báez Saldaña R, Montañó Estrada LF, Lascurain Ledesma R, Gorocica Rosete P, Zenteno Galindo E. Respuesta Inmune en la Tuberculosis. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx. 1997; 10 (3): 195-202.
5. Landeta GJ, Álvarez y Pérez V, Alcalá MF, Rodea H, Fernández HE, Gutiérrez-Vega R. Vólvo de sigmoides asociado a tuberculosis peritoneal. Revista medica del Hospital General de México S.S. 1999; 62(1): 54-59.
6. Feeman Bob A., Tratado de Microbiología de Burrows. 21ª. edición. Nueva Editorial Interamericana. 1984.
7. Navarro-Reynoso FP, Pérez-Romo A, Ramos Sandoval F, Camarillo Felipe, Cicero Sabido Raúl. Tratamiento quirúrgico de los procesos de columna dorsal por vía trasitorácica. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx. 1997; 10(1): 24-31.
8. Tuberculosis, Num3 Jul-Sept1997. Tratamientos - archivo <http://www.intercom.es/sidastud/español/arca/a3/tratam3.htm>  
Imagen <http://www.diariomedico.com/saludpublica/n040698.html>
9. Pulmonary tuberculosis, Disseminated tuberculosis (infectious), Atypical mycobacterial infection. <http://www.allhealth.com/ahtools/encyclopedia/article/0.8895.000077.00.html>  
<http://www.allhealth.com/ahtools/encyclopedia/article/0.8895.000624.00.html>  
<http://www.allhealth.com/ahtools/encyclopedia/article/0.8895.000640.00.html>
10. Ambriz-López Roberto, Figueroa-Damian Ricardo, Villagrana-López Zesati Roberto. Conceptos actuales sobre la evolución de los embarazos complicados con tuberculosis. Ginecología y Obstetricia de México. 1996; 64(jun): 272-277.
11. Smith Donald R., Urología General, 6ª. edición. El Manual Moderno. 1980

12. Kids Health at the American Medical Association. Childhood Infections. Tuberculosis. <http://www.ama-assn.org/insight/focus/nemours/infectio/childhd/tb.htm>
13. Galván MA, Ake C. AL, Robles D JI, Flores NG, Reyes CMM. Tuberculosis peritoneal en los niños: A propósito de un caso. *Revista Mexicana de Pediatría*. 1998; 65(1): 19-22.
14. Schroder Steven A., Krupp Marcus A., Tierney Lawrence M. Jr., McPhee Stephen J. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 26ª. edición. El Manual Moderno. 1991.
15. Tenorio Guadalupe, Martínez-Castro Francisco. Uveitis Secundaria a Tuberculosis. *Revista Medica del Hospital General de México S.S.* 1997; 60(1): 37-40
16. Karam-Bechara José, Aldana Ruth, Sánchez Vernardo. Tuberculosis en el niño. *Bol. Med. Hosp Infant. Méx.* 1996; 53(12): 638-645.
17. Torrea G., Offredo C., Somonet M., Gicquel B., Berche P. and Pierre-Audigier C. Evaluation of Tuberculosis Transmission in a Community by 1 year of Systematic Typing of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996; 34: 1043-1049.
18. Balandrano C. Susana, Anzaldo F. Georgina, Peña F.G. Patricia, Betancourt Xiomara. Manual de Procedimientos de laboratorio INDRE/SAGAR: 18. Tuberculosis. 1ª Edición. Alejandro Escobar Gutiérrez editor. 1996.
19. Brian Pace MA. Tuberculosis: a global threat. *JAMA* 1999; 282(7): 704
20. Tb Resources. Acerca de la Tuberculosis. Lo que usted necesita saber acerca de la Tuberculosis. <http://www.cpmc.columbia.edu/tbcpp/about/bs.html>
21. Figueroa Granados V, González M, Uribe N, Saleme LP, Ruiz Palacios G, Gabilondo Navarro F. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en la detección de micobacterias de la próstata. *Revista Mexicana de Urología*. 1997; 57(2): 48-50.
22. The University of Queensland, Department of Orthopaedics. Tuberculosis. <http://gasbonc.hcrston.uq.edu.au/~ortho/rgsum/genorth/02INFECT/TB.html>
23. Terán Escandón David. La Tuberculosis en los tiempos del SIDA. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Méx.* 1996; 9(3): 203-205.
24. Góngora Bianchi RA, Castro Sansores CJ, González Martínez P, Guerrero Flores A, Rodríguez Sánchez R, Pavia Ruz N, Lara Perera DM, Flores Abuxapqui J, Puc Franco M. Infección por Mycobacterium avium en pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida en la Península de Yucatán. *Rev. Biomed.* 1997; 8: 139-147.

25. Fandinho FCO, Grinsztejn B, Veloso VG, Lourenco MCS, Werneck Barroso E, Joao E, Nogueira SA y Fonseca LdeS. Diagnóstico de la infección Micobacteriana diseminada: Evaluación de un método sencillo y barato para países en desarrollo. Rev. Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 1998; 4(1): 43-47.
26. Brewer Timothy F. Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV infection. JAMA. 1999; 281 (10): 881-882.
27. MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-eighth edition, The Pharmaceutical Press. Edited by James E.F. Reynolds. London 1982.
28. Wilkinson R.J., Haslow K., Rappuoli R., Giovannoni F., Narayanan P.R., et al. Evaluation of the Recombinant 38-Kilodalton Antigen of *Mycobacterium tuberculosis* as a Potential Immunodiagnostic Reagent. Journal of Clinical Microbiology, 1997; 35: 553-557.
29. Muñoz Barret JM, Macías Hernández AE, Hernández Ramos I, Durán Martínez E, Martínez Magdaleno RM, Medina Valdovinos H, Cortés Gallo G. Comparative tuberculin reactivity to two protein derivatives. Rev. Invest. Clin. 1996; 48: 377-381.
30. Casal M., Guerrero A., Martín N., Moreno S., Nogales Ma. C. Procedimientos en Microbiología Clínica. Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones por Micobacterias 1999. <http://www.seimc.es/Protocolos/cap9.htm#2>.
31. Collins C.H., Lyne, Patricia M. Métodos Microbiológicos, 5ª. Edición, Ed. Acribia S.A. España 1989. Pág. 114-115.
32. Bergmann John S. and Woods Gail L. Clinical Evaluation of the Roche AMPLICOR PCR *Mycobacterium tuberculosis* Test for Detection of *M. tuberculosis* in Respiratory Specimens. Journal on Clinical Microbiology, 1996; 34: 1083-1085.
33. Wilkins E.G.L., Ivanyi Juraj. Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis, The Lancet 1990; 336: 641-644.
34. Gleason Beavis Kathleen, Lichty Mary Beth, Jungking Donald L. and Giger Olarae. Evaluation of Amplifier PCR for Direct Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from Sputum Specimens. Journal of Clinical Microbiology. 1995; 33: 2582-2586.
35. Telenti Amalio, Marchesi Francine, Balz Marianne, Bally Frank, Bottger Erik C. and Bodmer Thomas. Rapid Identification on Mycobacteria to the Species Level by Polymerase Chain Reaction and Restriction Enzyme Analysis. Journal of Clinical Microbiology. 1993; 31: 175-178.
36. Genewein Agnes, Telenti Amalio, Barnasconi Claudia, et al. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. The Lancet. 1993; 342: 841-844.

37. Jereb John A., Burwen Dale R., Dooley Samuel W., et al. Nosocomial Outbreak of Tuberculosis in a Renal Transplant Unit: Application of a New Technique for Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis on *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *The Journal of Infection Diseases* 1993; 168: 1219-1224.
38. Small Peter M., McClenny Nancy B., Singh Samir P., Schoolnik Gary K., Tompkins Lucy S. and Mickelsen Patricia A. Molecular Strain Typing of *Mycobacterium tuberculosis* To Confirm Cross-contamination in the Mycobacteriology Laboratory and Modification of Procedures To Minimize Occurrence on False-Positive Cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993; 31: 1677-1682.
39. Bishai WR, Graham NMH, Harrington S, Pope DS, Hooper N, Astemboski J, Sheely L, Vlahov D, Glass GE, Chaisson RE. Molecular and Geographic Patterns of Tuberculosis Transmission after 15 years of Directly Observed Therapy. *JAMA*. 1998; 280(19): 1679-1684
40. Irwin Lisa L., Rickman Leland S. New, Unfamiliar Drugs for Drug-Resistant Tuberculosis. *Infect. Med.* 1995; 12(1): 32-39.  
<http://www.medscape.com/SCP/IIM/1995/v12.n01/m001.irwin/m001.irwin.html>
41. Heym Beate, Honoré Nadine, Truffot-Pernot Chantal, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *The Lancet*, 1994; 344: 293-298..
42. Stoeckle Mark Y., Guan Lei, Riegler Nitai, Weitzman Irene, et al. Catalase-Peroxidase Gene Sequences in Isoniazid-sensitive and -resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis* from New York City. *The Journal of Infection Diseases* 1993; 168: 1063-1065.
43. Ristow Michael, Möhlig Matthias, Rifai Mohammed, Schatz Helmut, Feldmann Knut and Pfeiffer Andreas. New isoniazid/ethionamide resistance gene mutation and screening for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *The Lancet*, 1995; 346: 502-503.
44. Telenti Amalio, Imboden Paul, Marchesi Francine, Lowrie Douglas, Cole Stewart, Colston M. Joseph, Matter Lukas, Schopfer Kurt and Bodmer Thomas. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet*, 1993; 341: 647-650.
45. Telenti A., Honero N., Bernasconi C., March J., Ortega A., Heym B., Takiff H.E. and Cole S.T. Genotypic Assessment of Isoniazid and Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind Study at Referenci Laboratory level. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997; 35: 719 – 723.



46. Graham Susan M., Phyllis E., Prevention and Control of Tuberculosis in Correctional Facilities. MMWR 1989; 83: 313-320, 325.  
<http://www.medscape.com/govmt/CDC/MMWR/1996/jun/rr4508/rr4508.html>
47. Rico Méndez F, Massey Reynaud LF, Múgica Hernández JJ. El problema de la multiresistencia en tuberculosis pulmonar. Problema de ayer y hoy. Rev. Inst. Enf. Resp. Méx. 1997; 10(1): 50-53.
48. Casas García Silvia. Perfil Sociocultural del paciente Tuberculoso. Rev. Med. IMSS (Méx) 1996; 34(3): 229-232.
49. Bustamante Montes LP, Bellido Barcenas F, Rioja Rodríguez H, Borja Aburto VH, Yáñez Velasco L, Becerra Posada F. Características sociodemográficas de personas que murieron por Tuberculosis Pulmonar en Veracruz, México, 1993. Salud Pública de México. 1996; 38 (5): 323-331
50. Nguyen Hoang Long, Eva Johansson, Vinod K. Diwan, Anna Winkvist. Different tuberculosis in men and women: beliefs from focus groups in Vietnam. Social science and medicine. 1999; 49:815-822.
51. Said Fernández Salvador. Ponencia 076: Investigación integral de las causas que favorecen la prevalencia de la tuberculosis pulmonar en México. Una estrategia para abatirla. Foro de Consulta Ciudadana sobre enseñanza e investigación en Salud. 27 Marzo 2001. <http://www.ssa.gob.mx/unidades/cgins/informacion.htm>
52. Dr. U. Fruth. Tuberculosis Vaccine Research.
53. Health risk and their avoidance: tuberculosis. [www.who.int/english/tubercl.htm](http://www.who.int/english/tubercl.htm)
54. Weis Stephen E, Foresman Brian, Cook Peggy E, Matty Keith J. Public Health Briefs. Universal HIV Screening at a major Metropolitan TB Clinic: HIV Prevalence and High-Risk Behaviors among TB patients. American Journal of Public Health. 1999; 89 (1): 73-75.
55. Bellin Eran Y. MD, Fletcher David D. MPH, Safyer Steven M. MD. Association of Tuberculosis infection with increased time in or admission to the New York City Jail system. JAMA, 1993; 269: 2228-2231.
56. Organización Panamericana de la Salud. El Control de la TB en Condiciones de Desastres Naturales. [http://www.paho.org/spanish/PED/te\\_tube.htm](http://www.paho.org/spanish/PED/te_tube.htm)
57. DeAngelis Catherine D. editor. Genital tuberculosis in an Adolescent Male. The Pediatric Forum. Letter, May. Arch. Pediat. 1997 AMA 199: 526-527.  
[http://www.ama-assn.org/sci-pubs/journals/archive/ajdc/vol\\_151/no\\_5/letter\\_1.htm](http://www.ama-assn.org/sci-pubs/journals/archive/ajdc/vol_151/no_5/letter_1.htm)

58. Soto Ramirez Luis Enrique. Tratamiento de la Tuberculosis. Gac. Méd. Méx. 133(6): 613-616.
59. WHO Report on The Tuberculosis Epidemic 1997. GTB Annual Report 1997. Introduction. <http://www.who.int/gtb/dots>
60. Dye Christopher, Garnnet Geoffrey P, Sleeman Karen, Williams Brian G. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. The Lancet. 1998; 352: 1886-1891.
61. Rodriguez Romero, Alejandro. ¿Resurge la tuberculosis? Editorial. Medico General, Febrero 2000.
62. Letters to the Editor. American Journal of Public health. 1999; 89(4): 600-605.
63. Editorials. Reducing Ongoing Transmission of Tuberculosis. JAMA. 1998; 280 (19): 1702.
64. Reyna PR, Aráuz PE, Castañeda SJJ, Reyes GMA, Rosas RA, Blanco GJ. Fistula pieloduodenal. Comunicación de un caso. Revista Mexicana de Urologia. 1997; 57(2): 71-74.
65. Nathan M.C. Guidelines for antimicrobial prophylaxis. Journal of Clinical Pharmacy and therapeutics. 1996; 21: 255-260.
66. Goodman Louis S., Gilman Alfred, Koelle George B. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5ª edición, Editorial Interamericana. 1975.
67. Wiktor SZ, Sassan Morokro M, Grant AD, Abouya I, Karon JM, Maurice C, Djomand G, Ackah A, Domoua K, Kadio A, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. The Lancet. 1999; 353(1): 1469-1475.
68. Impact of HIV Protease inhibitors and HIV-infected Tuberculosis Patients with Rifampin. Morbidity and Mortality Weekly Report, vol.45, no. 42 pags 921-925. <http://www.cdc.gov/USERS/fpardo/vihprim.htm>
69. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (DEF) Edición 41. 1995 PLM
70. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated with Isoniazid Preventive Therapy. JAMA 1999; 281(11): 1014-1018.

71. Coronado Víctor G., Beck-Sague Consuelo M., Hutton Mary D. et al. Transmission of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection in an Urban Hospital: Epidemiologic and Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 1993; 168: 1052-1055.
72. García García Ma. De Lourdes, Valdespino Gómez José Luis, Palacios Martínez Manuel, Mayar-Maya María Eugenia, García Sancho Cecilia, Sepúlveda Amor Jaime. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Pública de México*, noviembre-diciembre, 1995 Vol.37 No.6 p. 539-548. <http://www.ssa.gob.mx/unidades/conasida/arts/spm/garcial.htm>
73. Yañez Velasco Lucía B. Programa de Micobacteriosis. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA. Boletín no. 39 vol. 14, Semana 39, del 21 al 27 de septiembre de 1997
74. Infecciones respiratorias. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE). <http://www.ssa.gob.mx/unidades/indrc/irs.htm#tuberculosis>
75. Santaella Sólis Adalberto, Balandrano Campos Susana, Anzaldo Flores Georgina. La farmacorresistencia de la Tuberculosis en México. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA. Boletín no. 2 vol. 14, Semana 2, del 5 al 1 de enero de 1997.