



11262

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Ciencias Odontológicas
y de la Salud

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTO DE UNA DIETA RICA EN COLESTEROL EN
COMPARACIÓN CON UNA DIETA NORMAL EN LA
EVOLUCION BACTERIOLÓGICA DE PACIENTES
MEXICANOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA
BAJO TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO ACORTADO
ESTRICTAMENTE SUPERVISADO**

T E S I S

que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas

presenta

CARLOS PEREZ GUZMAN

TUTOR: MC MARIO H. VARGAS BECERRA

CO-TUTORA: DRA. IRIS ESTRADA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las personas que han sido fundamentales para que haya logrado obtener este importante paso en mi vida.

A mi maravillosa madre Carmen Guzmán Salinas, a mis queridas tías Juana, Florencia y María Guzmán Salinas.

A mi hermano Juan Manuel Pérez Guzmán que fue la persona que me inspiró para estudiar medicina, que aunque falleció siempre me ha acompañado.

A mi hijo adorado Carlos David y a mi esposa Virginia Malagón Ramírez por apoyarme con el tiempo que les he robado a lo largo de todo este tiempo.

Agradezco al Dr. Rogelio Pérez Padilla, al Dr. Julio Sandoval, a la Dra. María Elena Furuya y al Dr. José Sifuentes por su gran colaboración como mis sinodales.

También agradezco infinitamente al Dr. Mario Humberto Vargas Becerra quien ha sido mi maestro y parte fundamental en la orientación y en el desempeño en cuestiones de investigación que he realizado y que espero seguir realizando.

INDICE

	páginas
Titulo	4
Lista de autores	4
Resumen	6
Abstract	8
Antecedentes	10
Justificación	18
Planteamiento del problema	18
Objetivo	19
Hipótesis	19
Material y Métodos	20
Diseño	20
Variables	24
Maniobra experimental	25
Elementos de estudio	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	27
Criterios de eliminación	27
Consideraciones éticas	28
Tamaño de la muestra	28
Análisis estadístico	29
Resultados	30

Discusión	37
Conclusiones	43
Comentarios adicionales	43
Referencias	44
Figura 1	54
Figura 2	55
Cuadro 1	56
Cuadro 2	57
Figura 3	58
Figura 4	59
Figura 5	60

ABREVIATURAS

ALT = alanino aminotransferasa

AST = aspartato aminotransferasa

ATS = *American Thoracic Society*

CFU = unidades formadoras de colonias

ELISA = análisis inmunoenzimático ligado a enzimas

HDL = lipoproteínas de alta densidad

ICC = coeficiente de correlación intraclase

IFN- γ = interferón gamma

IL-10 = interleucina 10

LDL = lipoproteínas de baja densidad

MHC-II = complejo principal de histocompatibilidad II

NOM = Norma Oficial Mexicana

OMS = Organización Mundial de la Salud

PPD = derivado proteínico purificado

SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TAES = tratamiento acortado estrictamente supervisado

TGF- β = factor de crecimiento transformante beta

VIH = virus de la inmunodeficiencia humana

TITULO

Efecto de una dieta rica en colesterol en comparación con una dieta normal en el tiempo de negativización bacteriológica de pacientes mexicanos con tuberculosis pulmonar activa bajo tratamiento antituberculoso acortado estrictamente supervisado

LISTA DE AUTORES

Alumno de Maestría

Carlos Pérez Guzmán

Médico Neumólogo. Hospital General "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza. Av. Vallejo y Río Consulado s/n, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco. Teléfono 5724-5900, extensión 2313, Correo electrónico: carperguz1@hotmail.com

Tutor de Maestría

MC Mario H. Vargas Becerra

Investigador Titular A. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. Teléfono 5627-6900, extensión 22486. Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx

Co-tutora de Maestría

Dra. Iris Estrada García

Jefe del Departamento de Inmunología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional

Investigadores asociados

Dra. Andrea García Cruz Médico adscrito a la Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Lic. Norma Bazavilvazo Departamento de Nutrición, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dtta. Adriana Aguilar Millán Departamento de Nutrición, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Héctor Villarreal Velarde Médico adscrito a la Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

RESUMEN

Antecedentes. La tuberculosis pulmonar es un grave problema de salud pública. En estudios previos encontramos que en los pacientes con tuberculosis pulmonar frecuentemente tienen hipocolesterolemia, y que esta condición se asocia a una mayor mortalidad en los casos con diseminación miliar. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que el colesterol es necesario para el buen funcionamiento de los macrófagos y linfocitos. Por lo anterior, decidimos determinar si una dieta rica en colesterol podría acelerar la negativización bacteriológica en pacientes con tuberculosis pulmonar. **Métodos.** Se hospitalizaron pacientes adultos con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar durante 8 semanas y se distribuyeron aleatoriamente para recibir una dieta rica en colesterol (800 mg/día de colesterol, grupo experimental) o una dieta normal (250 mg/día de colesterol, grupo control). Todos los pacientes recibieron un régimen antituberculoso de cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Cada semana se les realizaron cultivos de expectoración, otras pruebas de laboratorio y el registro de los síntomas respiratorios. **Resultados.** Todos los pacientes del grupo experimental ($n=10$) y los del grupo control ($n=11$) fueron VIH negativos y tenían *Mycobacterium tuberculosis* sensible a los antituberculosos. La negativización del esputo fue más rápida en el grupo experimental, demostrándose mediante el porcentaje de cultivos negativos en las cuatro primeras semanas (20, 80, 90 y 90% vs control 0, 9**, 45* y 73%, ** $p=0.0019$, * $p=0.063$), utilizando la prueba de Gehan-Breslow para las curvas de Kaplan-Meier ($p=0.0037$), y por una menor

mediana del grupo experimental (14 días, extremos 7 a 49 días) en comparación con el control (28 días, extremos 14 a 35 días, $p<0.006$). De la misma manera, en los cultivos cuantitativos se observó que la población bacilar disminuyó más rápido ($p=0.0002$) en el grupo experimental. Los síntomas respiratorios mejoraron en ambos grupos, pero la producción de expectoración disminuyó más pronto en el grupo experimental ($p<0.05$). Los estudios de laboratorio no fueron diferentes en ambos grupos. **Conclusiones.** Una dieta rica en colesterol aceleró la negativización bacteriológica en la expectoración de los pacientes con tuberculosis pulmonar, lo que sugiere que el colesterol podría ser usado como medida complementaria en el tratamiento antituberculoso.

ABSTRACT

Background. Pulmonary tuberculosis is a serious public health problem. In previous studies we have found that pulmonary tuberculous patients have hypocholesterolemia, which is associated to a higher mortality in military cases. On the other hand some *in vitro* studies showed that cholesterol is necessary for a good functioning of macrophages and lymphocytes. We developed this clinical trial in order to determine whether a cholesterol-rich diet could accelerate the bacteriological sterilization in sputum of patients with pulmonary tuberculosis.

Methods. Adult patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis were hospitalized during 8 weeks and randomly assigned to receive a cholesterol-rich (800 mg/day cholesterol, experimental group) or normal (250 mg/day cholesterol, control group) diet. All patients received the same four antitubercular-drugs daily (isoniazid, rifampin, pirazinamide and ethambutol). Weekly sputum culture and other laboratory tests were done, as well as respiratory symptoms were registered.

Results. Patients in the experimental ($n=10$) and control ($n=11$) groups were HIV negative and harbored *Mycobacterium tuberculosis* fully sensitive to antitubercular drugs. Our results showed that sterilization of sputum culture was faster in the experimental group, either demonstrated by the percentage of negative cultures during the four initial weeks (20, 80, 90 y 90% vs control 0, 9**, 45* y 73%, ** $p=0.0019$, * $p=0.063$), by the Gehan-Breslow test for Kaplan-Meier curves ($p=0.0037$), or by a smaller median in the experimental group (14 days, 7-49 days, $p<0.006$). Likewise, bacillary population decreased faster ($p=0.0002$) in the

experimental group. Laboratory tests did not differ between both groups.

Conclusions A cholesterol-rich diet accelerated the sterilization rate of sputum culture in pulmonary tuberculous patients, suggesting that cholesterol should be used as a complementary measure in the antitubercular treatment.

ANTECEDENTES

La tuberculosis pulmonar continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más letales que afecta a la raza humana desde la antigüedad. La Organización mundial de la salud (OMS) estima que 10 millones de casos nuevos se presentan cada año y aproximadamente 3.5 millones mueren a causa de esta enfermedad. Noventa y cinco por ciento de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, donde los recursos disponibles son escasos, además donde la presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es común. Se estima que entre 19 y 43% de la población mundial se encuentra infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* y es actualmente la principal causa de muerte ocasionada por un solo agente microbiano.^{1,2,3} En estados Unidos de Norteamérica se estima que existen 15 millones de individuos infectados por este organismo. Esta enfermedad tiene implicaciones sociales, y siempre se presenta de manera desproporcionada en las poblaciones con mayores desventajas socioeconómicas como son los desnutridos, indigentes y aquellos que viven en hacinamiento. En los últimos 5 años en México (1998-2002) se observó una incidencia anual promedio de 18.1 x 100 000 habitantes, siendo diferente para cada uno de los estados de la república, desde 4.2 en Zacatecas hasta 41.5 x 100 000 habitantes en Baja California Norte, cifra que parece estar subestimada.⁴ Se ha descrito que la presentación clínica y radiológica en los ancianos es algo diferente a la de los adultos jóvenes.^{5,6} La infecto-contagiosidad de esta enfermedad se debe a la expulsión de microgotas (1-5 µm) que realizan los

pacientes al toser conteniendo bacilos de la tuberculosis, microgotas que pueden ser inhaladas por otros individuos al permanecer sostenidas en el aire.⁷ Después de la inhalación, los núcleos de las gotas son llevados al árbol bronquial y se implantan en los bronquiolos respiratorios o en los alvéolos. El grado de la infección depende de la virulencia bacteriana y de la habilidad microbicida de los macrófagos alveolares.^{8,9} Si el bacilo sobrevive a las defensas iniciales, éste se puede multiplicar dentro del macrófago alveolar y provocar la enfermedad.

Se ha calculado que cada individuo enfermo de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva es capaz de infectar y enfermar a otros 20 individuos en un periodo de 2 años.¹⁰

En personas con la inmunidad celular intacta, grupos de linfocitos T activados y macrófagos forman granulomas con la finalidad de limitar la multiplicación y la propagación de la bacteria. En los individuos con función inmune normal, la proliferación de *M.tb* se detiene en cuanto se desarrolla la inmunidad mediada por células, aun cuando pocos bacilos viables logren permanecer dentro del granuloma.

La capacidad del huésped para responder al organismo parece estar reducida por ciertas enfermedades tales como silicosis, diabetes mellitus y aquellas asociadas con inmunosupresión (infección por VIH, tratamiento con corticosteroides o con fármacos inmunosupresores). En estas circunstancias, la posibilidad de desarrollar tuberculosis es mayor y la presentación clínica y radiológica en estos casos puede ser poco clara, produciendo retrasos en el diagnóstico, especialmente en aquellos sujetos infectados por el VIH.¹¹

Para que sea posible la detección de la bacteria en las tinciones de esputo, muchos estudios cuantitativos han mostrado que debe haber entre 5.000 y 10.000 bacilos por mililitro de muestra.^{12,13} En contraste, para el cultivo sea positivo se requieren solamente de 10 a 100 microorganismos.¹⁴ En general, la sensibilidad del cultivo es entre 80% y 85%, con una especificidad de aproximadamente 98%.^{14,15}

Las pruebas de fármaco-sensibilidad deberían ser realizadas en los cultivos iniciales de todos los pacientes, con la finalidad de identificar las resistencias posibles y brindar un buen esquema antituberculoso. Situación poco viable en todos los países del mundo.

La tuberculosis pulmonar es en la actualidad una enfermedad curable, ha podido ser tratada con la conjunción de diferentes fármacos con actividad antimicobacteriana. El logro más importante se produjo en 1944 con el aislamiento del primer antituberculoso, la estreptomycin¹, lo cual permitió el desarrollo de otros fármacos. Aunque la eficacia final del tratamiento depende de diversos factores como los fármacos antituberculosos empleados, la adherencia terapéutica del paciente, la sensibilidad del bacilo a los fármacos antituberculosos, y del control de posibles enfermedades asociadas.

La Organización mundial de la salud (OMS) y la Sociedad americana de tórax (ATS) han establecido una clasificación para los casos de tuberculosis, dividiéndolos en las categorías y clases que se muestran en las **Tablas 1 y 2**.^{16,17}

Tabla 1. Clasificación de la tuberculosis de acuerdo a la OMS.¹⁶

<i>Categoría I</i>	<i>Categoría II</i>	<i>Categoría III</i>	<i>Categoría IV</i>
Casos nuevos de tuberculosis pulmonar, bacteriológicamente positivos y/o formas graves	Recaída o fracaso	Tuberculosis extrapulmonar o tuberculosis pulmonar bacteriológicamente negativa	Caso crónico bacteriológicamente positivos

Tabla 2. Clasificación de la tuberculosis de acuerdo a la ATS.¹⁷

<i>Clase 0</i>	<i>Clase 1</i>	<i>Clase 2</i>	<i>Clase 3</i>	<i>Clase 4</i>	<i>Clase 5</i>
No contacto con micobacteria	Contacto sin infección	Contacto con infección, sin enfermedad	Enfermo bacteriológicamente positivo y bacilífero	Historia de tuberculosis, bacteriológicamente negativo	Sospecha de tuberculosis

La categoría I de la OMS se refiere a los casos nuevos, o sea, vírgenes al tratamiento antituberculoso, mientras que la clase 3 de la ATS se utiliza para los pacientes con tuberculosis pulmonar con actividad bacteriológica comprobada con baciloscopia y/o cultivo positivos. Para estos pacientes, la Norma Oficial Mexicana (NOM)¹⁸ apegándose a lo sugerido por la OMS y la ATS, indica que se debe usar un esquema antituberculoso acortado que consiste en 6 meses de tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycin), dividido en dos fases, una intensiva (conocida como fase bactericida), y otra de sostén (también llamada esterilizante).^{16,17,18} Durante la fase intensiva se indican dosis diarias de isoniacida (300 mg), rifampicina (600 mg), pirazinamida (1.5-2 g) y etambutol (1200 mg) o

bien estreptomicina (1 g) durante 60 días. Durante la fase de sostén se sugiere administrar isoniacida (800 mg) y rifampicina (900 mg) dos veces por semana durante los 4 meses restantes. Al utilizar este esquema antituberculoso se alcanza una curación de hasta el 94.6% de los casos con un 85% de negativización del cultivo a los 2 meses de tratamiento, es decir, al concluir la fase intensiva. Es importante señalar que la negativización del cultivo se puede presentar a partir de las 2 semanas de tratamiento.¹⁹

La respuesta al tratamiento antituberculoso también depende del funcionamiento de las defensas inespecíficas del huésped y del buen funcionamiento del sistema inmunológico, en especial de los linfocitos T.^{9,20} La función del sistema inmunológico se ve favorecida por una amplia gama de nutrientes específicos que elevan su capacidad de defensa^{21,22} y podrían existir nutrientes cuya relevancia aún no se haya determinado en la respuesta inmunológica del huésped.

Un estudio realizado por nosotros²³ en pacientes con tuberculosis nos hizo sospechar que el colesterol podría ser uno de los nutrientes cuya deficiencia podría ocasionar un mal pronóstico. En 1998 observamos que el 95.8% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tenían niveles de colesterol de 220 mg/dl o menores, y que en más de la mitad (55.9%) de los casos los niveles estaban por debajo de 141 mg/dl. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en sujetos africanos con tuberculosis pulmonar²⁴ En otro estudio que realizamos²⁵ encontramos que la hipocolesterolemia de 90 mg/dl o menos se asoció a una mayor mortalidad en pacientes con tuberculosis miliar. Por otro lado, Kozarevic y

col.²⁶ en Yugoslavia, encontraron que los promedios del colesterol sérico en los individuos que murieron por enfermedades no cardiovasculares, tales como cáncer, tuberculosis y *cor pulmonale*, fueron significativamente menores en relación a los individuos que sobrevivían. Harris y col.²⁷ también describieron un estudio que mostró una asociación entre hipocolesterolemia y mortalidad en pacientes con enfermedades no cardiovasculares, entre ellas la tuberculosis. En un estudio realizado por Dunham y col.²⁸ en pacientes de una unidad de cuidados intensivos, se observó hipocolesterolemia en aquellos pacientes con daño orgánico severo, siendo la disminución del colesterol mayor cuando se asoció a mortalidad. También se encontró que los cambios en el colesterol fueron más sensibles que en la cuenta total leucocitaria, Fraunberger²⁹ y col. también describieron que los niveles bajos de colesterol en sangre se asociaron frecuentemente a enfermedades infecciosas, y se vio su utilidad como marcador pronóstico en pacientes hospitalizados, es decir, a mayores niveles de colesterol mejor pronóstico. Estos autores consideraron a la liberación de citocinas inflamatorias como las responsables parciales de estos cambios en el colesterol.³⁰ En este sentido Bentz y Magnette³⁰ en 1988 mencionaron en su artículo que se ha observado que la disminución en los niveles del colesterol se asocia a la de los linfocitos, situación que se ha considerado factor de mal pronóstico en infecciones bacterianas. Los autores propusieron que esta correlación podría ser debida a los mediadores o efectores de la inflamación que se presentan durante la fase aguda. Verdery en 1991 hace mención en su publicación que el riesgo de muerte en relación a los niveles de colesterol tiene una forma de U, ya que la

hipocolesterolemia se asoció a mayor mortalidad en los casos de desnutrición e infección.³¹

En estudios en niños con desnutrición, se ha observado que existe una disminución en los niveles de colesterol total, de lipoproteínas de alta y baja densidad. Esta disminución fue más marcada en las formas graves de desnutrición.³² Das y col.³³ también advirtieron que en los sujetos desnutridos existen niveles bajos de lípidos. Situación confirmada por Zamenhof y Van Marthens quienes en ratas, el grupo de sujetos con niveles de colesterol bajo presentaron desnutrición y mayor incidencia de tumores en comparación a los controles.³⁴

La presencia de hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis, nos permiten suponer que el colesterol participa activamente en el ser humano durante la infección tuberculosa y su efecto podría ser a nivel de algunas células del sistema inmunológico, como son el linfocito y el macrófago.

La membrana citoplasmática de las diferentes células tiene un alto contenido de lípidos, entre ellos el colesterol, constituyendo el 30% del total en estas estructuras. La concentración de este elemento en la membrana celular es un factor que determina la fluidez de la misma.³⁵ Dentro de este contexto, Drabowsky y col.³⁶ en 1980 demostraron que el contenido del colesterol en la membrana de los linfocitos en el ser humano es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica. Además, Heiniger y Marshall³⁷ en 1982 encontraron que el colesterol es un elemento indispensable en la diferenciación y en los ciclos proliferativos que hacen del linfocito no citotóxico una célula con

efecto citotóxico. Estos hallazgos son importantes, debido a que en la patogénesis de la tuberculosis existe una interacción estrecha entre los linfocitos T, tanto CD4⁺ (cooperadores) como CD8⁺ (citotóxicos) y el *Mycobacterium tuberculosis*.² En este sentido, una vez que los linfocitos CD4⁺ han sido comprometidos y activados por las células presentadoras de antígenos, éstos se encargan de reclutar y hacer más eficientes a los macrófagos para matar a la micobacteria. Por su parte, los linfocitos CD8⁺ tienen un efecto citotóxico directo sobre estas bacterias y pueden fagocitar a los macrófagos que han fagocitado a micobacterias previamente.²

Por otro lado, un estudio muy detallado publicado en junio de 2000 por Gatfield y Pieters³⁸ describieron el efecto del colesterol sobre la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. En este estudio se observó *in vitro* que cuando los macrófagos son depletados de colesterol, su capacidad para fagocitar micobacterias se redujo drásticamente en más del 85%. Este efecto fue específico para micobacterias, ya que no se presentó con otros organismos como *Escherichia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Lactobacillus*. Tomando en consideración que el macrófago es la principal célula efectora, encargada de la destrucción final de la micobacteria, este estudio enfatiza fuertemente la posibilidad de que en el terreno clínico una disminución del colesterol sérico podría tener consecuencias desfavorables para la destrucción de las micobacterias por el organismo.

De manera contrastante, en las últimas décadas se ha dado mucha importancia a los niveles elevados de colesterol, sobre todo por su efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular^{39,40} y es casi un conocimiento del dominio público que la elevación del colesterol es dañina a la salud. Sin embargo,

ha habido muy pocos estudios que investiguen el efecto que los niveles bajos de colesterol tienen sobre la salud, como son los estudios que se describieron previamente, y que son los únicos que se encontraron después de hacer una revisión extensa en bases de datos bibliográficos como MedLine y LILACS.

JUSTIFICACION

Frecuentemente se ha observado que los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen hipocolesterolemia, alteración asociada a mayor mortalidad en enfermedades no cardiovasculares,^{26,27} y a tuberculosis miliar.²⁵ Por lo tanto, es probable que el colesterol participe en la evolución de los pacientes con tuberculosis y que el suministrarlo en la dieta pueda favorecer una mejoría más rápida de la enfermedad, incluyendo mayor rapidez en la negativización bacteriológica del cultivo, disminuyendo el periodo de infecto-contagiosidad, evitando de esta manera la propagación del bacilo a otros individuos con lo que se podría disminuir el número de casos nuevos de tuberculosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública en todo el mundo¹⁰ incluyendo nuestro país.⁴ En esta enfermedad las defensas naturales y específicas del huésped desempeñan un papel importante en su control. Aunque el tratamiento farmacológico^{16,17} suele ser curativo la, se requiere administrar

cuatro o más fármacos al menos durante 6 meses. Una adecuada nutrición también forma parte esencial del tratamiento. Los resultados de algunos estudios, incluyendo estudios *in vitro*³⁴⁻³⁶ parecen sugerir que el colesterol podría ser un elemento que modifica la evolución de la tuberculosis y demuestran que la capacidad funcional del linfocito y la actividad fagocítica del macrófago se ven alteradas ante una disminución de este elemento. Sin embargo, no existen estudios clínicos que comprueben esta sospecha.

Por lo anterior, en este estudio nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Es la dieta rica en colesterol capaz de favorecer una negativización bacteriológica más rápida del esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar que se encuentran bajo tratamiento antituberculoso, en comparación con aquellos que tienen una dieta normal?

OBJETIVO

Comparar el tiempo que tarda la negativización bacteriológica del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar que inician por primera vez su tratamiento antituberculoso y que reciben una dieta normal o una dieta rica en colesterol.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

En pacientes con tuberculosis pulmonar activa que se encuentran con tratamiento antituberculoso acortado en su fase intensiva, la negativización bacteriológica del

cultivo de esputo ocurrirá en promedio 1.5 semanas más rápidamente al recibir una dieta rica en colesterol, en comparación con pacientes que reciben una dieta normal.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico controlado, ciego para el personal de laboratorio que evaluó los estudios hematológicos o los cultivos de esputo, y para los investigadores que evaluaron las radiografías.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, situado en la Ciudad de México, durante el periodo comprendido entre marzo 2001 a enero 2002. El protocolo fue aprobado por los Comités Científico y Ético del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con el número 00-22, y se obtuvo voluntariamente un consentimiento informado de cada paciente previo a la entrada al estudio.

Se captó a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar categoría I (casos nuevos) de la OMS, clase 3 de la ATS (bacteriológicamente positivos), que asistieron a la consulta externa del instituto, donde fueron captados por alguno de los médicos participantes en el protocolo (CPG, ATC, y AGC), y aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión fueron invitados a participar voluntariamente en el proyecto de investigación. Los pacientes que aceptaron fueron hospitalizados durante 8 semanas en el Servicio Clínico número 2 del

mismo instituto, en un cuarto aislado para evitar tanto la propagación de su enfermedad como la sobreinfección con alguna otra micobacteria. A su ingreso se recabaron los datos clínicos señalados en la hoja de recolección de datos, se les realizó una valoración nutricional por las dietólogas (NB y AAM). Semanalmente se solicitaron los exámenes paraclínicos descritos en la sección correspondiente. Todos los pacientes ingresados al estudio recibieron el mismo tratamiento antituberculoso mediante la estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), siendo las enfermeras del servicio clínico las encargadas de corroborar la ingestión de los fármacos. El tratamiento consistió de cuatro fármacos antituberculosos a dosis estándar (isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1600 mg y etambutol 1200 mg) vía oral en una sola toma diaria (matutina) en ayuno o, en caso de intolerancia gástrica manifestada por náuseas, vómitos posprandiales y/o pirosis, dividida en varias tomas al día. La asignación de los pacientes a alguno de los dos grupos (experimental o control) se hizo de manera aleatoria usando una tabla de números aleatorios. Todos los pacientes recibieron diariamente una dieta de 2500 calorías distribuidas en tres alimentos que satisficieran los requerimientos mínimos dietéticos de los principales nutrientes.²¹ Las calorías fueron distribuidas de la siguiente manera: proteínas 16%, carbohidratos 54% y lípidos 30%. La dieta del grupo experimental fue rica en colesterol (800 mg/día), mientras que la del grupo control contenía la ración recomendada de colesterol (250 mg/día). Ambas dietas fueron supervisadas por las dietólogas participantes en el estudio. Las dietas fueron calculadas en cuanto a la cantidad de calorías y en cuanto a sus nutrimentos diarios (carbohidratos,

lípidos, proteínas, colesterol, etc.) mediante el programa computacional Nutripac.

41

Al inicio del estudio, y cada semana después, se les realizó baciloscopia y cultivo de esputo, cuantificación de leucocitos, hemoglobina y hematocrito en sangre periférica, así como determinación de niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, glucosa, albúmina y globulinas en suero. Se consideró como una muestra de esputo adecuada para realizar el cultivo aquella en la que había menos de 12 células de epitelio estratificado (bucal) y más de 20 polimorfonucleares. Para los cultivos se colectó la primera muestra de esputo de la mañana en un frasco estéril de plástico con boca ancha, el medio utilizado fue Middlebrook 7H11 (Difco code 0838) suplementado con ácido oleico-albúmina catalasa (OADC; Difco Code 0722). Los medios de cultivo fueron almacenados a una temperatura de 4 grados centígrados por un periodo no mayor de 4 semanas y se secaron por 1 hora antes de usarse.

La muestra de esputo fue homogenizada y se le agregaron bolas de vidrio (15 mm de diámetro) al recipiente de vidrio, el cual fue sellado en una bolsa de plástico y agitado mecánicamente por 10 minutos. Un ml. de la muestra de esputo homogenizado fue colocado en un frasco de vidrio y se mezcló con 2 ml. de hidróxido de sodio al 4 % y de n-acetilcisteína y después se mezcló por 30 segundos. La mezcla de esputo y ditiotreitól se colocó verticalmente 15 minutos y se mezcló nuevamente. Se hizo una serie de 5 a 10 diluciones y se agregó 0.5 ml. de la mezcla de esputo a 4.5 ml. de agua destilada estéril. Se esparció un

inóculo de 0.05 ml de cada dilución en un tercio del plato de agar 7H11. Los platos se sellaron en bolsas de polietileno e se incubaron a 37 grados centígrados durante 4 semanas en la oscuridad y ventilados. Después de la incubación las colonias se contaron en cada una de las diferentes diluciones. El conteo de colonias se realizó con cámara contadora de manera manual y se analizó como logaritmo de unidades formadoras de colonias (CFU/ml).⁴²

Los síntomas respiratorios (tos, producción de esputo y disnea) fueron evaluados mediante una escala análoga-visual⁴³⁻⁴⁶ de 0 (sin síntoma) a 10 (síntoma excesivo), de 10 cm. con la asistencia de uno de nosotros (CPG). La vigilancia de posibles efectos secundarios de los fármacos antituberculosos fue hecha mediante los datos clínicos y de laboratorio usuales. Las pruebas de sensibilidad de *M. tb.* a los fármacos antituberculosos (método de las proporciones) fueron realizadas al principio del estudio, con la primera muestra de cultivo de esputo. El índice de masa corporal, prueba cutánea a la tuberculina (PPD, 2 IU), y radiografías postero-anterior y lateral izquierdas fueron obtenidas al inicio y al final del estudio. Las radiografías fueron evaluadas por dos de los participantes del estudio de manera independiente (CPG y HWV), y en ellas se determinó el porcentaje de mejoría radiológica alcanzado por cada paciente, basándose principalmente en la extensión de las lesiones. Los evaluadores ignoraban a qué paciente pertenecía cada radiografía.

Si durante el estudio se obtenía una prueba de ELISA positiva para VIH o se establecía el diagnóstico de diabetes mellitus (hiperglucemia >126 mg/dl en 2 días separados)⁴⁷ el paciente era eliminado del estudio.

VARIABLES

Variable independiente

Nuestra variable independiente fue la dieta, definida como los alimentos que el individuo ingiere diariamente para mantener las funciones corporales en forma adecuada. Su definición operacional se consideró como la ración de alimentos y bebidas que ingirió diariamente el paciente, corroborado por una dietóloga mediante inspección visual de la charola de alimentos y, en el caso de la cena, mediante inspección visual e interrogatorio directo al paciente a la mañana siguiente. Su escala de medición fue categórica, dicotómica (una dieta control con 250 mg diarios de colesterol, o dieta rica en colesterol con 800 mg diarios de colesterol).

Variable dependiente

Nuestra variable dependiente fue el tiempo de negativización del cultivo de esputo, definido como el tiempo que transcurre desde que se inició el tratamiento con fármacos antituberculosos y la desaparición de micobacterias en el cultivo de la expectoración del paciente. Su definición operacional se consideró como las semanas que tardó el cultivo de esputo para micobacterias en ser negativo después de iniciado el tratamiento antituberculoso. Su escala de medición fue numérica discreta debido a que se utilizaron las semanas como unidad de medición.

Variables confusoras

Debido a la escasa cantidad de estudios clínicos previos que relacionen los niveles de colesterol total y tuberculosis pulmonar, se desconocía si habría variables confusoras. Sin embargo consideramos a la edad y al género variables de confusión.

La definición conceptual de la edad es la duración de la existencia de un individuo a partir de su nacimiento, medida en unidades de tiempo, se evaluó mediante el interrogatorio al paciente y de acuerdo a su fecha de nacimiento, su escala de medición es numérica continua cuya unidad de medición es en años.

El sexo o género es el que se le asigna a un individuo de acuerdo al fenotipo y genotipo. Se evaluaron mediante interrogatorio y exploración física. El tipo de variable es categórica dicotómica y la unidad de medición en masculino o femenino.

MANIOBRA EXPERIMENTAL

A cada paciente se le aportaron diariamente diferentes elementos nutricionales en las dietas de acuerdo al grupo que le correspondió, cuyos elementos se distribuyeron en sus tres alimentos:

Grupo experimental: Dieta normal de 2500 calorías con un alto contenido de colesterol (800 mg/día).

Dieta normal: Dieta normal de 2500 calorías con contenido normal de colesterol (250 mg/día).

Tabla 4. El cálculo de la distribución calórica y del valor nutricional de ambas dietas fue el que se muestra

Nutriente	Dieta rica en colesterol			Dieta normal		
	Porcentaje	Calorías	Gramos de nutrientes	Porcentaje	Calorías	Gramos de nutrientes
Hidratos de carbono	52	1328	331.9	54	1368	342.1
Proteínas	16	396	99.1	16	414	103.4
Lípidos	32	818	90.9	30	761	84.5
Colesterol	0.800					0.250
AG saturados	34.6 g			31.6 g		
AG monoinsaturados	33.1 mg			30.7 mg		
AG poliinsaturados	22.4 g			22.0 g		
Calorías	2542 Kcal			2543 Kcal		
Calcio	1217.0 mg			1191.6 mg		
Fibra	26.9 g			27.7 g		
Hierro	20.9 g			20.1 g		
Magnesio	314.6 mg			328.9 mg		
Potasio	3853.7 mg			4164 mg		
Sodio	3085.1 mg			3122.8 mg		
Zinc	9.2 mg			8.3 mg		
Vitaminas						
A	1661.6 mg			1528.5 mg		
B1	1.6 mg			1.6 mg		
B2	2.0 mg			2.1 mg		
B6	2.3 mg			2.4 mg		
B12	5.7 mg			4.3 mg		
C	175.6 mg			211.1 mg		
Niacina	18.2 mg			20.7 mg		
Acido fólico	217.0 mg			223.7 mg		

ELEMENTOS DE ESTUDIO

Incluimos a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar categoría I (OMS), Clase 3 (ATS) con baciloscopia de esputo positiva, con edad entre 18 y 65 años de edad, previa conformidad por escrito del paciente, en la que se manifestó su deseo de participar en el estudio con previo conocimiento de las características del estudio de investigación.

Excluimos a los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o tener SIDA, aquellos con neumoconiosis, a los portadores de insuficiencia hepática (valorada por antecedentes, cuadro clínico y mediante pruebas de funcionamiento hepático), de insuficiencia renal, o de diabetes mellitus. También a los pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, con hipercolesterolemia >250 mg/dl en su primera determinación. A aquellos que presentasen datos electrocardiográficos de isquemia, lesión o infarto del miocardio. Así como a los pacientes que presentasen una infección bacteriana pulmonar no tuberculosa agregada a nivel pulmonar antes de su ingreso

Eliminamos del estudio a pacientes con primer cultivo negativo, ya que el resultado se obtuvo tardíamente. A los que una vez conocido el resultado del cultivo de expectoración, hayan presentado fármaco-resistencia primaria a alguno de los antituberculosos y a los pacientes que durante el estudio se les diagnosticó diabetes mellitus.

También a los que presentaron efectos adversos para alguno de los medicamentos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol), empleados en el tratamiento acortado estrictamente supervisado que ameritaron

la suspensión del tratamiento, como hepatitis medicamentosa valorada por clínica (ictericia) y laboratorio con elevación de las aminotransferasas (ALT y AST) 3 ó más veces su valor basal). Haber presentado intolerancia a los fármacos (náusea, vómito), haber abandonado los pacientes el estudio una vez iniciado. Pacientes que hayan solicitado abandonar su manejo intrahospitalario. Pacientes que hayan desarrollado una infección bacteriana no tuberculosa pulmonar durante su estancia hospitalaria.

CONSIDERACIONES ETICAS

En este estudio no se esperaban complicaciones agudas de ningún tipo producidas por el colesterol, en especial considerando que los pacientes tuberculosos suelen tener niveles bajos o muy bajos de colesterol, y que era muy posible que ninguno sobrepasara más allá de los 250 mg/dl al final del estudio, ya que algunos estudios indican que la regulación del colesterol es debida a los mecanismos homeostáticos que mantienen los niveles de colesterol normales. Estudios recientes muestran que la conversión enzimática del colesterol a ácidos biliares es regulada mediante retroalimentación en la activación de oxisteroles y de la represión de ácidos biliares.^{48,49}

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La variable de desenlace fue el cultivo. En la literatura médica se describe que los pacientes que inician tratamiento antituberculoso se vuelven bacteriológicamente negativos en su baciloscopia de expectoración en alrededor de 6-7 semanas. Se

consideró como significativa una diferencia del promedio de negativización bacteriológica de 1.5 semanas (valor δ) entre el grupo control y el grupo experimental. De acuerdo a nuestra experiencia, consideramos un valor de desviación estándar (σ) de 1.7 semanas (datos no publicados), y valor alfa (α) de 0.05 bimarginal y un valor beta (β) de 0.20 unimarginal, respectivamente, con lo cual se realizaron los cálculos de la muestra de acuerdo a la fórmula mencionada por Steel y Torrie.⁵⁰

$$n = 2 * (\alpha + \beta)^2 * (\sigma / \delta)^2$$

n (por grupo) = 20.2 pacientes por grupo.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la estadística descriptiva utilizamos promedio y desviación estándar en caso de variables continuas de distribución normal. En caso de distribución no normal se usó mediana y límites. Las diferencias entre el grupo experimental y el control fueron evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher en el caso de variables categóricas, así como con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney en caso de variables de intervalo con distribución normal o no normal, respectivamente. La correlación entre los dos observadores de la radiografía de tórax fue evaluada mediante el coeficiente de correlación intraclase y el promedio de ambas evaluaciones fue comparado entre ambos grupos mediante la U de Mann-

Whitney. La diferencia en la velocidad de conversión del esputo entre ambos grupos durante las 8 semanas fue evaluada mediante la prueba de Gehan-Breslow para las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La mayoría de las pruebas del análisis estadístico se realizó utilizando Prophet v5.0 (BBN Technologies, USA). La significancia estadística se fijó a un nivel de $p < 0.05$ bimarinal. Los datos en el texto y tablas son expresados con promedio $\pm$ error estándar.

RESULTADOS

Aunque la muestra calculada inicial para nuestro estudio fue de 20 pacientes por grupo, al realizar un análisis intermedio observamos diferencias estadísticamente significativas en nuestra variable dependiente entre ambos grupos, por lo que decidimos concluir el estudio tomando en consideración el alto costo y la complejidad del estudio. De esta manera, incluimos en el estudio a 24 pacientes, todos ellos hospitalizados de manera voluntaria previa aceptación por escrito. Sin embargo, se eliminaron 3 pacientes por los siguientes motivos: en un sujeto del grupo control todos sus cultivos fueron negativos, y no fue posible confirmar la presencia de *M. tuberculosis*, a pesar de ser positivo en la baciloscopia de esputo; a un paciente del grupo experimental se le diagnosticó diabetes mellitus durante su estancia, y otra paciente de ese mismo grupo presentó hepatotoxicidad a la pirazinamida, manifestada por náusea y vómito con incremento de los niveles de AST y ALT por encima de 5 veces su valor basal, por

lo que se tuvo que suspender el esquema antituberculoso y modificarlo. Los 21 pacientes restantes continuaron hospitalizados durante las 8 semanas del estudio sin complicaciones, y constituyeron la población de estudio.

Todos los pacientes fueron VIH negativos en el estudio de ELISA. En los estudios de fármaco-sensibilidad todas las cepas aisladas de *M. tb.* fueron sensibles a los antituberculosos. Los electrocardiogramas en reposo no mostraron datos sugestivos de cardiopatía isquémica.

Características basales

En la **Tabla 5** se muestran las características de los pacientes al inicio del estudio. En general, no hubo diferencias con respecto al estado basal entre los pacientes del grupo experimental y los del grupo control. Así, el grupo experimental fue integrado por 10 sujetos (8 mujeres) con edad promedio de 37.9 ± 5.2 años (promedio $\pm$ error estándar), mientras el grupo control incluyó 11 pacientes (6 mujeres, $p=0.36$) con edad promedio de 43.2 ± 4.4 años ($p=0.44$). El peso corporal, la estatura y el índice de masa corporal no fueron diferentes. En todos los pacientes las radiografías de tórax solo mostraron lesiones pulmonares por la tuberculosis, es decir, no había lesión pleural, ni ninguna otra complicación. La proporción de pacientes con lesiones cavitarias en la radiografía de tórax fue mayor en el grupo experimental (90% vs grupo control 36%, $p=0.02$).

Tabla 5. Características basales de los pacientes al inicio del estudio.

Variable	Grupo experimental (dieta rica en colesterol) (n=10)	Grupo control (dieta normal) (n=11)	P
Sexo (H/M)	2/8	5/6	0.36
Edad (años)	37.9 ± 5.2	43.2 ± 4.4	0.44
Peso (Kg)	50.2 ± 2.0	47.9 ± 1.7	0.38
Estatura (cm)	159.8 ± 3.2	158.3 ± 2.5	0.71
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	19.9 ± 1.2	19.2 ± 0.8	0.65
Pacientes con lesiones cavitadas	9/10	4/11	0.02
Albúmina (g/dl)	3.7±0.2	3.4±0.1	0.24
Globulinas (g/dl)	4.4±0.2	4.5±0.2	0.62
Hematócrito (%)	37.5±2	38±1.4	0.85
Hemoglobina (g/dl)	12.8±0.7	13±0.5	0.74
Glucosa (mg/dl)	90.4±3.9	92.9±4	0.52
Colesterol total (mg/dl)	136.7±10	157.9±11.6	0.19
Triglicéridos (mg/dl)	100.2±7	115.1±15.5	0.41
HDL (mg/dl)	39.3±3.1	41.7±4.1	0.66
LDL (mg/dl)	86.2±9.1	94.4±11.9	0.60
Índices aterogénicos			
Colesterol/HDL	3.58±0.24	4.28±0.27	0.07
LDL/HDL	2.19±0.14	2.48±0.231	0.32
ALT (U/l)	20.7±3.3	21.5±4.7	0.90
AST (U/l)	17.1±2.4	20.2±2.4	0.38
Bilirrubina total (mg/dl)	0.6±0.1	0.5±0.1	0.23
Leucocitos (células/mm ³)	9110±973.8	8900±1456.6	0.91
Linfocitos (células/mm ³)	2043.7±225.4	1478.5±207.4	0.08
Creatinina (mg/dl)	0.9±0	1±0.1	0.19
Urea (mg/dl)	26.8±2	29±3.2	0.57
PPD (mm induración)	15.9±2.8	12.5±2.6	0.38

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con relación a los parámetros de laboratorio tales como colesterol total sanguíneo, albúmina sérica, hemoglobina, triglicéridos séricos, HDL, LDL, leucocitos totales, linfocitos totales, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, creatinina sérica, globulinas séricas, glucosa sanguínea, urea sérica, así como la reacción cutánea a la tuberculina (PPD).

Aunque al inicio del estudio los niveles promedio de colesterol en el grupo experimental (136.7 ± 10.0 mg/dl) fueron 21.2 mg (13.4%) menores que en el grupo control (157.9 ± 11.6 mg/dl), y no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.19$) entre ellos. En ambos grupos los niveles estaban por debajo de los reportados en población mexicana (~ 190 mg/dl).⁵¹⁻⁵³ Es importante señalar que el hecho de tener niveles de colesterol más bajos en el grupo experimental, permite descartar que la negativización más acelerada en este grupo fue debida a esta diferencia entre ambos grupos al iniciar el estudio.

Bacteriología

Como puede observarse en la **Figura 1A**, la velocidad de conversión del cultivo de esputo en el grupo que recibió una dieta rica en colesterol fue más rápida (20, 80, 90, 90% en las primeras 4 semanas de tratamiento) que en el grupo control (0, 9, 45, 73%). Así, la proporción de pacientes en el grupo experimental cuyo cultivo de esputo se volvió negativo al final de la segunda semana (8/10) fue mayor que en el grupo control (1/11, $p=0.0019$), y esta diferencia se acercó a la significancia

estadística en la tercera semana (9/10 vs. 5/11, respectivamente, $p=0.063$). Más aun, la prueba de Gehan-Breslow produjo una $p=0.0037$, corroborando así que la velocidad de negativización fue diferente entre ambos grupos. Utilizando un enfoque estadístico diferente fue posible comprobar que el grupo control necesitó una mediana de 28 días (extremos de 14 a 35 días) para la conversión del esputo, mientras los pacientes con una dieta rica en colesterol necesitaron 14 días (extremos de 7 a 49 días, $p<0.006$). (**cuadro 1**)

Por otro lado, los cultivos cuantitativos de esputo permitieron demostrar que la concentración de bacilos disminuyó más rápidamente en el grupo experimental que en el control (**Figura 1B, Figura 2 y cuadro 1**), alcanzando significancia estadística en la segunda semana. Así, en esa semana la población bacilar en el grupo experimental fue de $(-\log) 0.508 \pm 0.348$ CF/ml, mientras que en el grupo control fue de 2.743 ± 0.332 CFU/ml ($p=0.0018$).

Finalmente, los resultados de las baciloscopias mostraron una tendencia del grupo experimental a la mejoría más temprana, en comparación con el grupo experimental (**Figura 1C y cuadro 2**), si bien estas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Síntomas

Como se puede ver en la **Figura 3**, la tos y la disnea mejoraron a la misma velocidad en ambos grupos, mientras que la producción de esputo disminuyó más rápidamente en los pacientes con dieta rica en colesterol. Esta diferencia fue estadísticamente significativa al final de la séptima semana ($p<0.05$).

Ingestas

La ingesta diaria durante las 8 semanas del estudio fue casi la misma entre los dos grupos para todos los elementos, con excepción del colesterol total (**Figura 4**). Así, la comparación de calorías y carbohidratos entre ambos grupos no mostraron diferencias, y aunque las proteínas y otros lípidos diferentes al colesterol alcanzaron significancia estadística ($p < 0.05$), la diferencia absoluta fue muy poca, además de que la ingesta diaria fue mayor a la recomendada.²¹ Como se esperaba, la ingesta diaria de colesterol fue notablemente mayor en el grupo experimental ($p < 10^{-20}$). La dieta en ambos grupos fue tolerada adecuadamente. Aunque hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para proteínas y lípidos, la diferencia en gramos fue pequeña, proteínas (4.3g, 17.2 calorías) y lípidos (6.4g, 57.6 calorías).

Exámenes de laboratorio

Como se comentó anteriormente, al inicio del estudio los resultados de laboratorio en sangre o suero carecieron de diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A lo largo de las 8 semanas de hospitalización los cambios progresivos que se observaron en estas pruebas clínicas también fueron similares en ambos grupos, es decir, no hubo diferencia estadística al comparar los resultados obtenidos en sujetos que recibieron dieta rica en colesterol y los que tuvieron dieta normal (los cambios en los principales exámenes se muestran en la **Figura 5**). Así, en los niveles de colesterol total, LDL y HDL se observó un incremento inicial durante las primeras 2 semanas en ambos grupos, seguido de

una meseta. La albúmina también mostró este patrón, pero la meseta se alcanzó hasta la semana 5. Los triglicéridos no mostraron aparentemente modificación durante el estudio. Finalmente la cuenta total de leucocitos disminuyó después de haber iniciado el tratamiento en ambos grupos.

PPD

La reacción cutánea a la tuberculina, prueba que orienta hacia el estado de la inmunidad celular de los linfocitos mostró al inicio del estudio una respuesta cutánea a las tuberculinas (proteínas pequeñas con masas moleculares de aproximadamente 10.000 Da, con polisacáridos y algunos lípidos)⁵⁴ similar en ambos grupos, y tampoco mostró diferencia al final de estudio.

Radiografías

Al valorar los cambios en las radiografías de tórax al final del estudio, en comparación con las imágenes basales, el promedio de mejoría en el grupo experimental observada por el primer evaluador (CPG) fue de 50%, mientras que el segundo evaluador (HVV) observó un 59.5%, con un promedio de 54.8%. En el grupo control la mejoría observada por los evaluadores fue de 41% y 35%, con un promedio de 44.3%. El análisis intergrupo entre ambos evaluadores se realizó mediante el coeficiente de correlación intraclass el cual mostró una buena correlación ($ICC=0.82$). Al comparar los promedios de mejoría no mostraron diferencia estadística significativa ($p=0.32$) entre ambos grupos.

DISCUSION

El régimen terapéutico más utilizado para los casos nuevos de tuberculosis pulmonar es la combinación de hasta cuatro fármacos antituberculosos.^{16,17,18} Se ha comprobado que este tratamiento disminuye la población bacilar en solo unas cuantas semanas, y que cura a más del 90% de los pacientes al final de los 6 meses de tratamiento.⁵⁵ Por lo tanto, cualquier intento de mejora a este régimen dispone de un estrecho margen para demostrar su eficacia. A pesar de ello, en nuestro estudio encontramos que una dieta rica en colesterol acelera la velocidad de negativización del cultivo de esputo. Este efecto benéfico de la dieta rica en colesterol pudo ser demostrado por varios métodos estadísticos, y fue evidente aun cuando el grupo experimental tuvo una mayor proporción de pacientes con lesiones cavitarias y una tendencia a albergar mayor cantidad de bacilos en el cultivo, dos condiciones que se han descrito como causas de retraso en la negativización del cultivo.⁵⁶

Los pacientes del grupo control siguieron una evolución clínica y bacteriológica similar a la descrita en diversos estudios. En estos pacientes el tiempo promedio para obtener el primer cultivo negativo fue de 28 días, el cual fue muy similar a los 26 días obtenidos por Telzak y col.⁵⁶⁻⁵⁸ De la misma forma, el cultivo de esputo se volvió negativo en el 73% de los sujetos después del primer mes de tratamiento, porcentaje comparable al 69% encontrado por el *British Medical Research Council*.⁵⁹ Por lo tanto, podemos razonablemente descartar que

la diferencia en la evolución entre ambos grupos haya sido debida a una respuesta disminuida del grupo control en nuestro estudio.

Aunque no intentamos buscar cuáles eran los mecanismos por los cuales la dieta rica en colesterol aceleró la negativización del cultivo de esputo, hay algunos datos que sugieren que este efecto podría deberse principalmente a una mejoría en la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. Entre los argumentos a favor de esta posibilidad se encuentran los siguientes:

1) Para que los macrófagos puedan fagocitar micobacterias se necesita antes que nada que éstas últimas se unan a receptores específicos para complemento, manosa o Fc presentes en la membrana celular de los macrófagos.⁶⁰ Se ha demostrado que, al menos para algunas de estas uniones micobacteria-receptor, es indispensable la presencia de colesterol en la membrana del macrófago. El papel del colesterol en dicha unión podría ser a través del anclaje directo con componentes de la pared celular de la micobacteria, fracción celular rica en glicolípidos, o bien a través de modulación de señales para la fagocitosis.⁶⁰ En este contexto, Gatfield y Pieters³⁸ publicaron recientemente un trabajo muy detallado acerca del papel del colesterol en la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias y otros microorganismos. En ese estudio los autores encontraron que los macrófagos murinos depletados de colesterol perdían más del 85% de su capacidad para fagocitar *M. tuberculosis*. De manera interesante, este efecto fue claramente específico contra la micobacteria, ya que no se presentó para otros gérmenes como *Escherichia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Lactobacillus*.

De manera contrastante, en estudios realizados por Diansani y col.⁶¹ y por Feo y col.⁶² en modelos animales, se observó que una dieta rica en colesterol produjo disminución significativa de la fagocitosis de partículas de látex, en este estudio no se realizó contra el *Mycobacterium tuberculosis*.

2) La generación de una respuesta inmune eficiente es esencial para el control de la infección por *M. tb.*, sin embargo, en los pacientes que desarrollan tuberculosis los macrófagos que logran fagocitar a este microorganismo tienen poca capacidad para presentar eficazmente sus antígenos a las células (linfocitos) T. Entre los mecanismos causantes de esta deficiencia están los siguientes:⁶³ a) la micobacteria evita la unión del fagosoma con el lisosoma e inhibe a la ATPasa de protones, evadiendo así su destrucción; esto permite su multiplicación dentro del macrófago, hasta que este último se desintegra y libera la carga bacilar al medio, b) la micobacteria induce al macrófago a producir citocinas, tales como IL-10 y TGF- β , que inhiben la función de las células T, y c) la micobacteria interfiere con la maduración de las moléculas MHC-II y con las señales intracelulares necesarias para que el IFN- γ promueva la activación del macrófago.

Por lo tanto, aparentemente el macrófago es poco capaz de lidiar con las micobacterias, ya que casi no las puede fagocitar, y cuando las fagocita no puede destruirlas ni realizar la presentación antigénica a las células T y, por el contrario, permite que sobrevivan y se repliquen en su interior. Es muy probable que esta relativa incapacidad del macrófago haya sido la que motivó el concepto de que la fagocitosis de micobacterias por parte del macrófago es un elemento negativo en

la enfermedad, e incluso recientemente algunos autores sugieren que deberían desarrollarse estrategias para interferir con dicha fagocitosis.⁶⁰ Sin embargo, esta es una noción con la cual no estamos de acuerdo, en especial por dos importantes motivos: 1) El macrófago, una vez que es activado por el sistema inmune, adquiere la capacidad para destruir a las micobacterias y se convierte en la principal arma en contra el bacilo. De nada serviría esa capacidad de destrucción si su posibilidad de fagocitar a los bacilos fuera poca. 2) Recientemente se describió un mecanismo por el cual se puede llevar a cabo la presentación antigénica a las células T.⁶⁴ Dicho mecanismo consiste en que el macrófago infectado sufre apoptosis y libera vesículas apoptóticas cargadas de antígenos micobacterianos. Estas vesículas son captadas por células dendríticas, las cuales procesan los antígenos y los presentan a las células T. Por lo tanto, incluso la muerte de aquellos macrófagos que fagocitaron micobacterias resulta de utilidad para combatir la infección, en especial en las etapas tempranas de la misma.

Debido a lo anterior, consideramos que un aumento de la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias sería una explicación plausible para el efecto positivo de la dieta rica en colesterol que observamos en nuestro estudio.

Podría argumentarse también que una explicación alterna para la negativización más rápida del esputo del grupo experimental es que el colesterol podría inducir una absorción mayor de los fármacos. Sin embargo, se sabe que la absorción de la pirazinamida y del etambutol⁶⁵ es pobremente influida por los alimentos, mientras que la concentración sérica de la rifampicina y de la

isoniacida se reducen por las dietas grasas.¹ Por lo tanto, el conocimiento acerca de las propiedades farmacocinéticas de los fármacos antituberculosos no apoyan e incluso están en contra de esta explicación alternativa, pero no tuvimos manera de comprobar o descartar esta posibilidad.

Posibles alternativas es que otros elementos nutricionales hayan contribuido al efecto bacteriológico obtenido, entre los que se encuentran las vitaminas A, D y C, el calcio, el magnesio, elementos en los que se han observado efectos inmunomoduladores, aunque las ingestas de estos elementos en ambos grupos no fue exactamente la misma, las pequeñas diferencias ingeridas por los pacientes de ambos grupos no parecen ser suficientes para haber sido la causa en la modificación en la respuesta bacteriológica entre ambos grupos. Situación similar se presentó para las proteínas y lípidos, en este caso la diferencia en gramos fue mínima, por lo que creemos que tampoco la diferencia observada haya sido el factor determinante.⁶⁶⁻⁶⁸

Al inicio del estudio los pacientes de ambos grupos tuvieron niveles de colesterol por debajo del promedio encontrado en tres encuestas nacionales en población mexicana, hechas en alrededor de 50,000 sujetos,⁵¹⁻⁵³ un hallazgo que coincide con nuestras observaciones previas acerca de la alta frecuencia de hipocolesterolemia en pacientes tuberculosos.^{23,69} Es importante hacer notar que los niveles de colesterol en el grupo experimental incrementó en la misma proporción que en el grupo control, a pesar de haber tenido una ingesta de colesterol de alrededor de 3.6 veces más que en ese último grupo, y que una tendencia similar pudo observarse para LDL y HDL. El hecho de que en ambos

grupos el incremento inicial de los niveles de colesterol en las dos primeras semanas fue seguido de una meseta en las siguientes 6 semanas. Los avances en las investigaciones de la homeostasis del colesterol, muestran que la conversión enzimática del colesterol en ácidos biliares esta regulada por los sistemas de regulación de los oxisteroles y por la represión en la retroalimentación de ácidos biliares. En nuestros pacientes el colesterol de la dieta pudo haber sido utilizado para abastecer los depósitos de colesterol (es decir, las membranas celulares), para la transformación en otros productos como hormonas, vitaminas A y D, o bien catabolizados en ácidos biliares. Así, es razonable especular que el abastecimiento de los depósitos de colesterol se presentó más rápido en los pacientes que tuvieron una dieta rica en colesterol en comparación con los de la dieta normal, lo que se podría reflejar en los niveles sanguíneos en los que no hubo diferencia entre ambos grupos debido al catabolismo a ácidos biliares.^{48,49}

El hecho de que en ambos grupos el incremento inicial en los niveles de colesterol durante las 2 primeras semanas seguido de una meseta durante el resto del estudio sugiere que existen otros factores que regulan eficientemente los niveles de colesterol en sangre.

Más aún, de acuerdo a los lineamientos actuales,^{70,71} los niveles de LDL no alcanzaron niveles considerados como factor de riesgo para enfermedad cardiaca coronaria y, por el contrario, la concentración de HDL alcanzó niveles protectores considerados como "factor de riesgo negativo".⁷¹ Por otro lado, los índices de colesterol total/HDL y de LDL/HDL (dos índices aterogénicos^{70,72}) mejoraron

progresivamente en ambos grupos durante todo el estudio, por lo que la preocupación de que una dieta rica en colesterol pudiera promover un mayor riesgo cardiovascular en pacientes tuberculosos, al menos durante las primeras 8 semanas, parece no estar apoyado por nuestro estudio.

CONCLUSIONES

Nuestra principal conclusión es que una dieta rica en colesterol acelera la negativización bacteriológica del cultivo de expectoración en pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada y que inician la fase intensiva del tratamiento farmacológico. Estos resultados son muy alentadores y establecen las bases para el uso potencial del colesterol como parte importante del tratamiento antituberculoso.

COMENTARIOS ADICIONALES

Es importante señalar que nuestro estudio parece corroborar que al elevar los niveles de colesterol a valores "normales" mejoran los mecanismos naturales de defensa contra la tuberculosis. Quizá los bajos niveles de colesterol que habitualmente se observan en los pacientes con tuberculosis pulmonar sean los que predispusieron a estos sujetos a desarrollar la enfermedad, es decir, que una deficiencia en colesterol podría ser el "factor predisponente" que tan vagamente

se ha especulado. Dicho factor podría ser fácilmente detectable y sencillo de eliminar entre los contactos.

REFERENCIAS

1. Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. 2002. p. 15-93.
2. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 679-691.
3. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of tuberculosis in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000; 161: 1376-1395
4. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 1984-2002. Disponible en URL <http://www.epi.org.mx>. Accesada 17 de Diciembre 2003.
5. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Villarreal H, Torres A. Does aging modify pulmonary tuberculosis. A meta-analytical review. *Chest* 1999; 116: 961-967.
6. Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1738-1740.
7. Rich EA, Ellner JJ. Pathogenesis of tuberculosis. En: Friedman LN, editor. *Tuberculosis, current concepts and treatment*. Boca Raton: CRC Press. 1994. p. 27-51.

8. Edwards D, Kirkpatrick CH. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-1071.
9. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S369-S378.
10. Jereb JA, Cauthen GM, Kelly GD, Geiter LJ. The epidemiology of tuberculosis. En: Friedman LN, editor. *Tuberculosis, current concepts and treatment*. Boca Raton: CRC Press. 1994. p. 1-26.
11. Kramer FT, Modelewsky AR, Walinay AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89: 451-456.
12. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones J. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 94-104.
13. Yeager HJ Jr, Lacy J, Smith L, LeMaistre C. Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95: 998-1004.
14. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Robers GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 384-388.
15. Ichiyama S, Shimokata K, Takeuchi J, the AMR Group. Comparative study of a biphasic culture system (Roche MB check system) with a conventional egg medium for recovery of mycobacteria. *Tuberc Lung Dis* 1993; 74: 338-341.
16. Tratamiento antituberculoso. WHO/TB/96 210 (rev 1) S. 1997

17. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud. *Diario Oficial de la Federación*, CDXCVI 19, 26 ene. 1995, México, p. 20-29
19. British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984; 78 : 330-336
20. Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: host-parasite interactions, cell-mediated immunity, and delayed-type hypersensitivity. En: Schlossberg, editor. *Basic principles in tuberculosis*. 3a ed. New York: Springer-Verlag. 1992. 34-56
21. Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's food, nutrition & diet therapy*, 9a. ed. Philadelphia: Saunders. 1996. 21-43
22. Martin TR. The relationship between malnutrition and lung infections. *Clin Chest Med* 1987; 8: 359-372.
23. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. La hipocolesterolemia. Un hallazgo frecuente en tuberculosis. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 2002; 12: 19-28
24. Taylor GO, Bamgboye AE. Serum cholesterol and diseases in Nigerians. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2540-2545.
25. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. Tuberculosis miliar en tuberculosis de reactivación. Informe de 36 pacientes y comparación con formas puras. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 1999; 12: 19-28.

26. Kozarevic D, Mc Gee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, Dawber T. Serum cholesterol and mortality. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 21-28.
27. Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 595-601.
28. Dunham CM, Fealk MH, Sever WE 3rd. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection. *Crit Care*. 2003; 7: R145-153.
29. Fraunberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med*. 2002 ; 40: 304-307.
30. Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases. *Rev Med Interne*. 1998; 19:168-172.
31. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. *J Gerontol*. 1991 ;46: M84-90.
32. Carvajal I, Malave I, Correa C, Castillo C, Perez M, Hammar S, Camejo G. Changes in the serum lipid fractions of malnourished children with and without clinical infection. Paradoxical hypertriglyceridemia in malnutrition. *Arch Latinoam Nutr*. 1992 ;42: 250-258.
33. Das S, Tripathy BB, Samal KC, Panda NC. Plasma lipids and lipoprotein cholesterol in undernourished diabetic subjects and adults with protein energy malnutrition. *Diabetes Care*. 1984; 7: 579-586.

34. Zamenhof S, Van Marthens E. Effects of prenatal and chronic undernutrition on aging and survival in rats. *J Nutr.* 1982; 112: 972-977
35. Devlin TM. Biological membranes: Structure and membrane transport. En: Devlin TM, editor. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 3^a ed. New York: John Wiley & Sons. 1992: p. 226-236.
36. Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. *Eur J Immunol* 1980; 10: 821-827
37. Heiniger HJ, Marshall JD. Cholesterol synthesis in polyclonally activated cytotoxic lymphocytes and its requirements for differentiation and proliferation. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 3823-3827
38. Gatfield J, Pieters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science* 2000; 288: 1647-1650.
39. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol and mortality. The Whitehall study. *JAMA* 1992; 267: 70-76.
40. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.
41. 27^a.-programa computacional Nutripac (versión 1.5, 1992-1993 J Angel Ledesma, Alejandra Chaparro, Sonia Hernández, Apdo. postal 85-252, DF 14391, 55 54 58 51, 55 47 27 78 del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México).

42. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-961
43. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades R, Aguar MC, Khalaf A, Anto JM. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1160-1166.
44. Carolyn B. Wilson, Paul W. Jones, Catherine J. O'leary, Peter J. Cole, And Robert Wilson Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in Bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 536-541
45. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Sullivan M. Reliability and validity of a Swedish version of the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J*. 1998; 11: 61-66.
46. Heijdra YF, Pinto-Plata VM, Kenney LA, Rassulo J, Celli BR. Cough and phlegm are important predictors of health status in smokers without COPD. *Chest*. 2002 ;121: 1427-1433.
47. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: S4-S19.
48. Redinger RN. Nuclear receptors in cholesterol catabolism: molecular biology of the enterohepatic circulation of bile salts and its role in cholesterol homeostasis. *J Lab Clin Med* 2003; 142: 7-20.

49. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999; 284: 1362-1365.
50. Steel RGD, Torrie JH. Principles and procedures of statistics. A biometrical approach. 2^a ed. Auckland: McGraw-Hill. 1989. p. 117.
51. González-Villalpando C, Stern MP, Valdez R, Mitchell B, Haffner S. Niveles de lípidos sanguíneos y riesgo aterogénico en población abierta urbana. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 127-132.
52. Dirección General de Epidemiología. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993. México: Secretaría de salud, 1993.
53. Posadas-Romero C, Sepulveda J, Tapia-Conyer R, Magos C, Cardoso-Saldana G, Zamora-Gonzalez J, Lerman-Garber I. Valores de colesterol sérico en la población mexicana. *Salud Pública Mex* 1992; 34: 157-167.
54. Daniel TM. The immunology of tuberculosis. *Clin. Chest Med.* 1980; 1: 189-201
55. Friedman LN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV related, and non-HIV related. In: Friedman LN, editor. *Tuberculosis. Current concepts and treatment*. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 93-112.
56. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, Turret GS, Justman JE, Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 666-670.
57. Singla R, Osman MM, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MO, Shaikh MA. Factors predicting persistent sputum smear positivity among pulmonary

- tuberculosis patients 2 months after treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 58-64.
58. Domínguez-Castellano A, Muniain MA, Rodríguez-Baño J, García M, Ríos MJ, Gálvez J, Pérez-Cano R. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 432-438.
59. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6 month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 700-708.
60. Pieters J, Gatfield J. Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages. *Trends Microbiol* 2002; 110: 142-146.
61. Dianzani MU, Torrielli MV, Canuto RA, Garcea R, Feo F. The influence of enrichment with cholesterol on the phagocytic activity of rat macrophages. *J Pathol*. 1976 ;118: 193-199.
62. Feo F, Canuto RA, Torrielli MV, Garcea R, Dianzani MU. Effect of a cholesterol-rich diet on cholesterol content and phagocytic activity of rat macrophages. *Agents Actions*. 1976; 6: 135-142.
63. Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. Human immunity to *M. tuberculosis*: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis* 2003; 83: 98-106.

64. Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, Modlin RL, Brinkmann V, Kaufmann SHE. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nature Med* 2003; 9: 1039-1046.
65. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Childs JM, Nix DE. Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:568-572
66. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *Assoc Physicians India.* 2002; 50: 554-558,
67. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, Schiebusch H, van der Meer JW. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 720-727. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status.
68. Chan TY. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int.* 2000 ; 66: 476-478.
69. Villarreal H, Vargas MH, Torres A, Urueta J, Pérez-Guzmán C. Tuberculosis pleuropulmonar en el anciano. Estudio comparativo con otras edades. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 1998; 11: 111-116.
70. American Heart Association. Cholesterol ratio. Available from: URL: <http://216.185.112.5> accessed on August 21, 2002.
71. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National

Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

72. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men. The Quebec Cardiovascular Study. Arch Intern Med 2001; 161: 2685-2692.

Figura 1. Estado bacteriológico semanal, evaluado como porcentaje de pacientes con micobacterias en el cultivo de expectoración (A), cantidad (promedio $\pm$ error estándar) de unidades formadoras de colonias (CFU) por mililitro de expectoración (B), y cantidad (mediana) de bacilos ácido-alcohol resistentes en el frotis de expectoración (C). * $p=0.0019$ y ** $p=0.00018$.

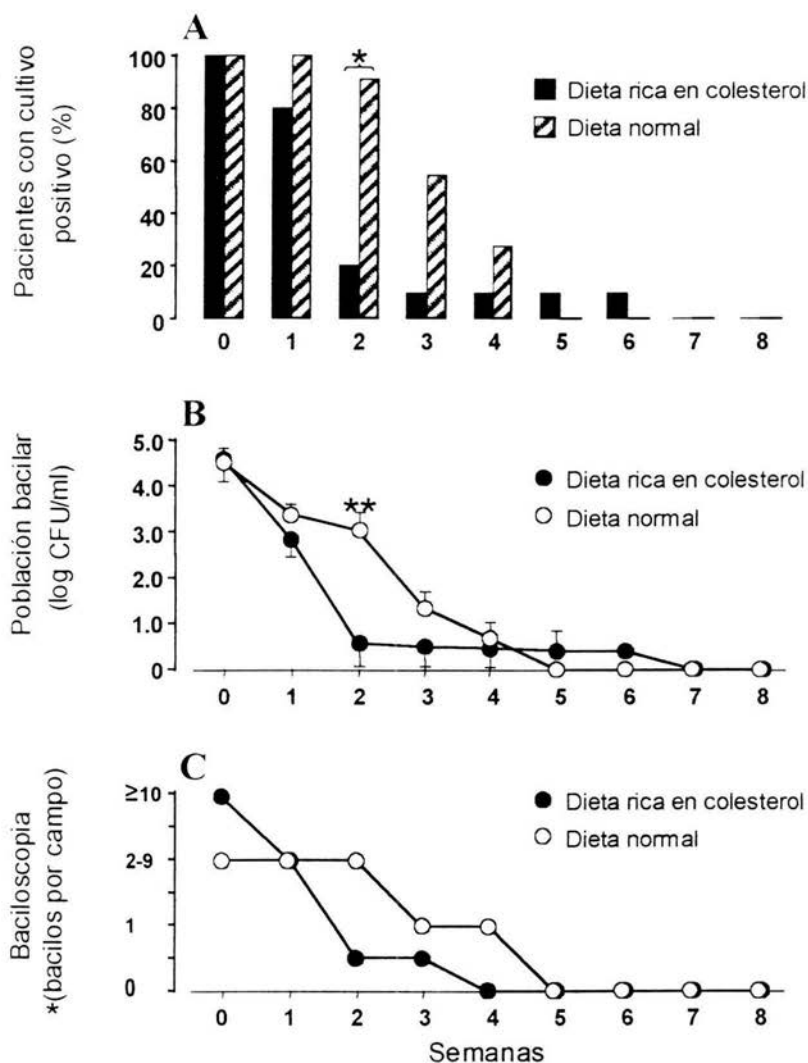
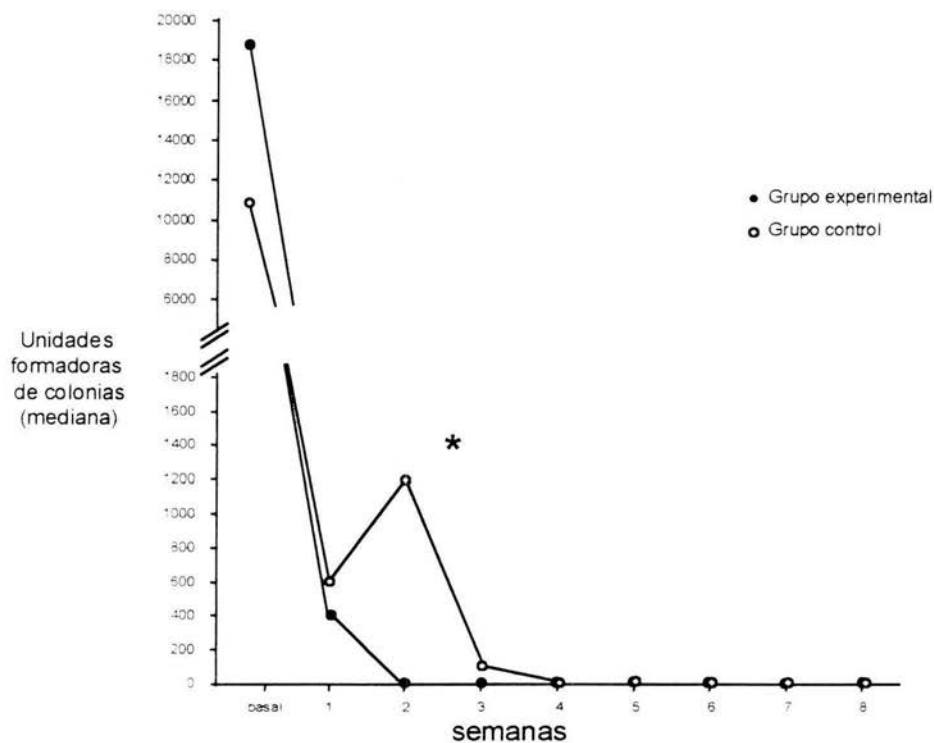


Figura 2. Evolución de la población de micobacterias en los cultivos de expectoración de los pacientes, Cantidad (mediana) de unidades formadoras de colonias (CFU) por mililitro de expectoración. *p=0.006.



Cuadro 1.- Población bacilar cuantificada en los cultivos de esputo de cada paciente en cada grupo estudiado. * (Unidades formadoras de colonias)

Dieta rica en colesterol*

<i>basal</i>	<i>Sem 1</i>	<i>Sem 2</i>	<i>Sem 3</i>	<i>Sem 4</i>	<i>Sem 5</i>	<i>Sem 6</i>	<i>Sem 7</i>	<i>Sem 8</i>
3700	0	0	0	0	0	0	0	0
15000	400	0	0	0	0	0	0	0
30500	400	0	0	0	0	0	0	0
10300	100	0	0	0	0	0	0	0
22500	6200	0	0	0	0	0	0	0
32800	13100	0	0	0	0	0	0	0
171800	11700	1200	30000	11000	4700	5000	0	0
8000	7000	100	0	0	0	0	0	0
300000	300	0	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0	0	0

Dieta normal *

<i>basal</i>	<i>Sem 1</i>	<i>Sem 2</i>	<i>Sem 3</i>	<i>Sem 4</i>	<i>Sem 5</i>	<i>Sem 6</i>	<i>Sem 7</i>	<i>Sem 8</i>
10900	3000	1200	800	400	0	0	0	0
1100	13200	1300	100	0	0	0	0	0
700	100	100	100	100	0	0	0	0
2100	2100	600	0	0	0	0	0	0
32400	200	5000	100	100	0	0	0	0
7600	400	0	0	0	0	0	0	0
50000	5400	5000	100	0	0	0	0	0
155000	10000	500	0	0	0	0	0	0
5300	600	6000	0	0	0	0	0	0
34800	300	2100	0	0	0	0	0	0
125000	300	100	100	0	0	0	0	0

Cuadro 2.- Población bacilar cuantificada en las baciloscopias de esputo de cada paciente en cada grupo estudiado.

Dieta rica en colesterol

basal	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
3	2	0	1	10	0	0	0	0
3	2	0	0	0	0	0	0	0
3	1	1	0	0	0	0	0	0
1	3	3	2	0	0	0	0	0
3	2	0	1	3	1	0	1	0
2	1	0	0	2	0	0	0	0
3	3	2	3	3	3	3	3	3
3	3	2	0	0	0	1	0	0
1	1	0	0	0	0	0	0	0
3	0	2	2	0	0	0	0	0

Dieta normal

basal	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8
3	3		1		0	1	0	0
2	3	2	2	0	0	0	0	0
0	2	2	2	2	3	2	1	0
1	3	2	0	0	2	0	0	0
2	2	2	1	1	0	0	0	0
3	2	2	1	0	0	0	0	0
2	2	0	2	2	1	0	0	0
3	2	2	0	0	0	0	0	0
2	2	3	1	1	1	1	0	1
2	2	2	1	1	0	0	0	0
2	2	2	1	1	0	0	0	0

3= 10 o mas bacilos por campo. 2= 2-9 bacilos por campo. 1= 1 bacilo por campo. 0= ningun bacilo cada uno en 10 campos

Figura 3. Síntomas respiratorios, evaluados por los pacientes en una escala de 0-10. Los símbolos representan la mediana de calificación entre pacientes que recibieron dieta rica en colesterol (círculos llenos) o dieta normal (círculos vacíos). * $p < 0.05$.

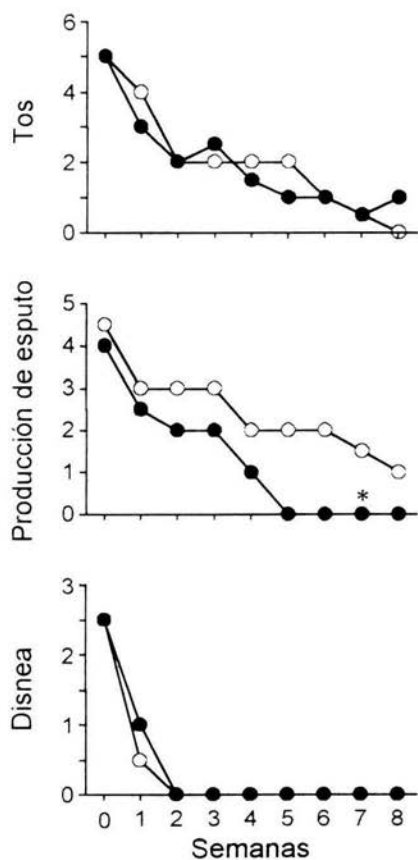


Figura 4. Ingestas diarias promedio en los pacientes. * $p < 0.05$. ** $p < 10^{-20}$.

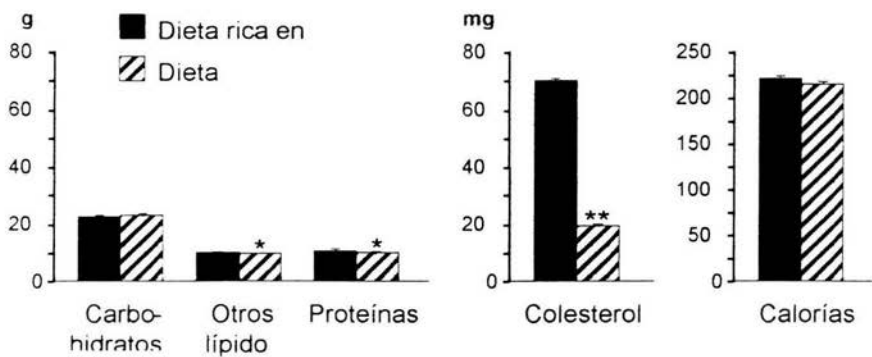


Figura 5. Evolución de las principales pruebas de laboratorio en suero o sangre. Los símbolos representan promedio $\pm$ error estándar en pacientes que recibieron dieta rica en colesterol (círculos llenos) o dieta normal (círculos vacíos). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

