

Nº 4
265



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ALGUNOS ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS
SOBRE LA TUBERCULOSIS
PULMONAR EN MEXICO, D. F.

TRABAJO ESCRITO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
CECILIA CAMELIA ALPIZAR BASURTO



MEXICO, D. F.



1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	pág
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
I. DATOS GENERALES SOBRE LA TUBERCULOSIS	3
i. Antecedentes epidemiológicos	3
ii. Desarrollo de estrategias asociadas a la prevención de la TB	7
iii. Tratamiento	15
II. LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REPUBLICA MEXICANA	35
III. ALGUNOS ASPECTOS DE LA TBP EN MEXICO, D.F. EN 1989	43
IV. DISCUSION	52
V. CONCLUSIONES	55
VI. BIBLIOGRAFIA	57

INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que se transmite por diversas vías pudiendo involucrar a prácticamente cualquier tejido del organismo humano. No obstante, la entidad pulmonar (TBP) es la más frecuente y se asocia a la inhalación de los agentes causales provenientes de los individuos afectados, quienes comúnmente los liberan al ambiente a través de sus numerosos accesos tusígenos.

Por definición, la TB es el padecimiento ocasionado por Mycobacterium tuberculosis, aunque también se acepta que reciba el mismo nombre la afectación debida a Mycobacterium bovis. Sin embargo, existen otras micobacterias, tales como M. kansasii, M. scrofulaceum y M. avium - intracellulare -entre algunas otras-, que provocan una enfermedad clínica, radiológica y patológicamente idéntica a la generada por M. tuberculosis y que por lo regular se diagnostica como TB, sobre todo cuando no se aísla al microorganismo o, en su defecto, su identificación no se realiza -como debiera hacerse- hasta la determinación de especie.

De cualquier manera, la TB continúa afectando gravemente a las poblaciones socio-económicamente menos favorecidas, desde que en los siglos XVII y XVIII se les conocía como "capitana de la

muerte" por las desastrosas epidemias ocurridas en Europa Occidental. En la actualidad, sigue mostrando elevados índices de morbi-mortalidad entre los individuos de bajos niveles que habitan en los países desarrollados, aunque las zonas endémicas más críticas son África, Asia, Oceanía, México, Centro y Sudamérica.

El presente trabajo establece un breve análisis del fenómeno epidemiológico asociado a la tuberculosis pulmonar (TBP) en la ciudad de México, considerando los casos confirmados y registrados en la institución más especializada de nuestro país.

OBJETIVOS

Establecer y analizar los índices 1989 de morbi-mortalidad asociados a TBP en México, D.F., de acuerdo a los expedientes del INER.

Mencionar los aspectos más relevantes del tratamiento de la TBP en México, en el año de 1989.

I. DATOS GENERALES SOBRE LA TUBERCULOSIS

i. Antecedentes epidemiológicos

A nivel mundial, la tuberculosis se reconoce como una enfermedad antigua que se ha venido significando como todo un azote para la humanidad. Actualmente, se reportan 22 000 nuevos casos activos cada año en los Estados Unidos, si bien existen varias circunstancias que han contribuido para que ello sea ignorado por parte del público, destacando el hecho de que la enfermedad sólo afecta a ciertos grupos de población -en áreas geográficas con patrones demográficos particulares- y el de que ocurre con mayor frecuencia en el hogar y, sobre todo, en los hispanos, negros, asiáticos y otros inmigrantes, presidiarios, habitantes de casas para ancianos, etc. Consultar la Tabla 1 (1, 2, 3, 4, 5).

De hecho, entre los blancos no hispanos, en E.U.A. la TB sólo es de considerable interés en los ancianos, aunque existe cierta acentuación en los adultos jóvenes, por causa de la progresiva epidemia del síndrome de la inmunodeficiencia humana, pero también debido a la sobrepoblación y a las bajas condiciones socioeconómicas de algunos núcleos de la población. Sin embargo, aún se acepta que los individuos de raza negra son afectadas más fácilmente por el bacilo tuberculoso y que ésto

constituye un factor decisivo en la prevalencia de la enfermedad (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

En 1989 y 1990, la Unidad de TB de la Organización Mundial de la Salud (WHO) emprendió un estudio muy completo para determinar la naturaleza y magnitud del problema mundial. Las cifras obtenidas se encuentran resueltas en la Tabla 2, en la cual se observa que más de 1 700 millones de habitantes, cantidad equivalente a la tercera parte de la población mundial, se encuentran infectados por M. tuberculosis y que la proporción de individuos afectados tiende a igualarse en las naciones industrializadas y las que se encuentran en vías de desarrollo. No obstante, es preciso subrayar que el 80% de las personas afectadas en los países industrializados se ubica entre los 50 años y mayores, mientras que el 75% de las que lo están en los países en vías de desarrollo son menores de los 50 años. Lógicamente, la distribución anterior es el resultado de las diferencias en las estructuras poblacionales de cada región (3, 13, 14, 15).

En 1990 ocurrieron 8 millones de casos nuevos de TB en el mundo, correspondiendo su mayor frecuencia a la región Oeste del Pacífico (2.6 millones), a las zonas Sur-Este de Asia (2.5 millones) y a África (1.4 millones), detectándose en esta última la tasa de morbilidad más elevada: 272 casos por cada

100 000 habitantes. Asimismo, en ese mismo año, la TB originó 2.9 millones de muertes siendo, en el mundo, la principal causa de mortalidad relacionada con un solo microorganismo patógeno. El mayor número de defunciones ocurrió en la región Sur-Este de Asia (940 000), en el Oeste del Pacífico (890 000) y en Africa (660 000); cabe señalar, por otra parte, que se presentan anualmente más de 40 000 muertes en las naciones industrializadas (3, 16).

En este contexto, se coincide en establecer que, con un plan de ayuda que se proyecta, se espera lograr el total control de la TB, eliminándola de los Estados Unidos para el año 2010 (17).

TABLA 1. GRUPOS DE ALTO RIESGO PARA TB EN E.U.A.

INDIVIDUOS SOCIOECONOMICAMENTE EN DESVENTAJA
EXTRANJEROS
EIDADES EXTREMAS (NIÑOS Y ANCIANOS)
HIJOS DE PADRES EXTRANJEROS
PERSONAS QUE HABITAN EN INSTITUCIONES TALES COMO:
PRISIONES, HOSPITALES Y CLINICAS
INDIVIDUOS INFECTADOS POR HIV, O BIEN QUE SE
ENCUENTREN CON PREDISPOSICION A SERLO
PROVEEDORES DEL CUIDADO DE LA SALUD, ESPECIALMENTE
AQUELLOS QUE TRABAJAN CON TB O PACIENTES INFECTADOS CON HIV

**TABLA 2. EL FENOMENO EPIDEMIOLOGICO MUNDIAL DE LA TB EN EL
 PERIODO 1989 - 1990**

REGIONES	No. ESTIMADO DE NUEVOS CASOS ANUALES	TASA POR 10 ⁵ HABI- TANTES	MUERTES
AFRICA	1 400 000	270	660 000
AMERICA*	560 000	50 - 150	220 000
ESTE DEL MEDITERRANEO	594 000		160 000
SUR-ESTE DE ASIA	2 480 000	35.4-400	940 000
OESTE DEL PACIFICO+	2 560 000	10 - 220	890 000
EUROPA Y OTROS PAISES-	410 000		40 000
TOTAL	8 004 000		2 910 000

* Excluyendo E.U.A. y CANADA

+ Excluyendo JAPON, AUSTRIA, NUEVA ZELANDA Y TAIWAN

- Incluyendo E.U.A., JAPON, AUSTRALIA y NUEVA ZELANDA

ii. Desarrollo de estrategias asociadas a la prevención de la TB

Dada la situación actual de la TB en el mundo, es imperativo desarrollar nuevas estrategias para lograr su control y eliminación, mismas que deben basarse en la aplicación de técnicas relativamente sencillas que resulten muy efectivas. Los objetivos deben incluir la eliminación de los focos infecciosos por medios físicos o terapéuticos y la modificación tanto del ambiente en el que se lleva a cabo el contacto, como de la susceptibilidad del hospedador expuesto y de su relación con el parásito: para ello, es necesario monitorear la transmisión e infección (3, 18).

La prevención de la TB contempla métodos primarios y secundarios. Los primeros previenen la infección inicial de la TB y los eventos inmunológicos subsecuentes, en tanto que los segundos evitan el progreso de la enfermedad o de la infección establecida (18).

Lógicamente, el éxito de la prevención depende de varios factores: 1) la efectividad de los métodos empleados; 2) la incidencia y prevalencia de la infección tuberculosa en cada población; 3) el riesgo relativo de que los individuos infectados se transformen en enfermos; 4) la edad de la

población; 5) las reacciones adversas de cada método utilizado; 6) la responsabilidad de los pacientes y 7) el costo y disponibilidad de los recursos necesarios (7).

En cualquier programa de control de TB es prioritaria la búsqueda de los casos y la implantación de su tratamiento, para lograr interrumpir la transmisión de la infección. En otras palabras, el contagio se puede evitar a través de un rápido diagnóstico y la oportuna iniciación de la quimioterapia antituberculosa (7).

El método más efectivo para encontrar individuos con infección y/o enfermedad tuberculosa se relaciona con la investigación de las fuentes. Este estudio se debe iniciar desde que se ha realizado un diagnóstico sospechoso de TB, estableciéndose prioridades y la estimación de riesgos, lo cual significa valorar los 3 componentes del proceso: la fuente o foco infeccioso, el medio ambiente o las vías de transmisión y las características de los contactos, para determinar probabilidades de la infección (8, 18, 19, 20).

Entre las medidas que reducen el número de "núcleos" o gotas en el aire de la habitación y que, por ende, son efectivas en la prevención de la TB, figuran las siguientes: los pacientes deben cubrir su nariz y boca cuando tosen y estornudan, y la

ventilación de aire fresco con cambios frecuentes debe ser adecuada, principalmente cuando las instalaciones y las condiciones climatológicas lo permiten. Lógicamente, las habitaciones irradiadas con luz UV y las que contemplan gradientes de presiones tipo "flujo laminar" se consideran entre las más efectivas (18, 19, 21, 22, 23,).

Paralelamente, los frotis de esputo deben utilizarse como guía para decidir acerca de la necesidad de aislar al enfermo, alejándolo de su lugar de trabajo y de quienes comparten la habitación con él (18).

La inmunización presenta algunos inconvenientes importantes, dado que la eficacia de la vacuna BCG en la prevención de la TB aún se encuentra sujeta a debate. De hecho, se han reportado una considerable variedad de factores que influyen en los resultados obtenidos con la vacunación (5, 7, 8, 20).

La mayoría de las investigaciones relacionadas con la inmunidad y la protección inducida por la vacuna BCG se han concentrado en el estudio de la variabilidad dependiente del tipo y dosis del inmunógeno empleado, de su vía de administración, de la reactividad tuberculínica previa en los vacunados y del papel de la inmunidad asociada a la infección por micobacterias diferentes del bacilo tuberculoso (24, 25).

Si bien en muchas naciones se ha recomendado la vacunación rutinaria de BCG para la prevención de TB, los programas difieren notablemente entre las diferentes regiones en las cuales se proponen: una sola dosis al nacer, una sola dosis en la adolescencia, o la aplicación de dosis repetidas durante la niñez. Lógicamente, los diferentes programas derivan de las distintas opiniones existentes acerca del mecanismo de acción, la eficacia de la vacuna y las características epidemiológicas locales de la TB (26, 27, 28, 29, 30).

La variación observada en la eficacia protectora de la vacuna BCG se ha debatido durante más de 30 años sin haberse obtenido consenso acerca de las razones asociadas a su origen. No obstante, las explicaciones más aceptadas involucran a las distintas cepas que existen de la BCG, a las diferencias regionales en la prevalencia de infecciones causadas por "micobacterias ambientales" y a los diversos mecanismos inmunológicos dependientes de cada etapa, tanto de la infección micobacteriana como de la enfermedad, y a las diferencias fisiológicas y/o genéticas de las poblaciones estudiadas (25, 26, 30, 31, 32).

En general, se coincide en que la actual vacuna BCG posee una eficacia de 80 a 90% contra las TB diseminada y meningítica, pero también en que dichas cifras son menores en otras formas

de TB primaria y en que su efecto preventivo es limitado en los adultos, los cuales representan la principal fuente de infección dentro de la comunidad (3, 18, 25, 26, 30, 33).

Por ello, la inmunización sólo se recomienda para los niños o neonatos con riesgo de exposición íntima y prolongada a la TB o para quienes se exponen continuamente a TB resistente a isoniacida (INH) y rifamicina (RIF). La BCG no debe proporcionarse a niños inmunocomprometidos, incluyendo a los que se encuentran infectados por el HIV (2, 11, 18, 19, 25, 34).

Numerosos estudios sugieren que la terapia preventiva con INH puede reducir el riesgo de TB casi en 70%. No obstante, existen numerosas razones de peso por las cuales aún no se ha logrado aplicarla universalmente, destacando por ejemplo: el hecho de que muchas personas -tanto enfermas como sanas- se encuentran completamente fuera de los sistemas de salud, al menos hasta que manifiestan alguna enfermedad sintomática; que la asistencia médica subestima el número de personas infectadas en todos los niveles socioeconómicos; que el éxito de esa terapia preventiva depende considerablemente del cumplimiento por parte del paciente; que la INH no es un medicamento inocuo (7, 35).

La decisión de aplicar la terapia preventiva a cada candidato

se basa en la previa evaluación de la relación riesgo-beneficio. La Sociedad Toracica Americana recomienda su implantación en los siguientes grupos, mismos que se mencionan en orden de prioridad, de acuerdo a su probabilidad de experimentar enfermedad tuberculosa (7).

1. Miembros de la familia y otras personas que mantienen contacto cercano con pacientes que padecen TB, independientemente de la edad de los primeros, en quienes una prueba cutánea de 5 mm o más se considera reactiva. Cabe señalar que en este grupo también se encuentran niños o adultos inmunocomprometidos, que generalmente no muestran reacciones cutáneas significativas (7, 35).

2. Individuos con infecciones por HIV o con alto riesgo de adquirirla y que manifiestan una reacción significativa a la prueba de la tuberculina (7).

3. Personas con antecedentes de TB que hayan recibido un tratamiento inadecuado (7).

4. Individuos con positividad en la prueba de la tuberculina y que resultan con roentgenograma de pecho anormal aunque estable (7, 35).

5. Personas con cutirreacción que pasan por situaciones clínicas especiales, incluyendo silicosis, diabetes mellitus, terapias inmunosupresivas y/o con adrenocorticosteroides, malignidad hematológica, enfermedad renal o condiciones asociadas a una severa malnutrición (10).

6. Individuos tuberculina positivos menores de 35 años (7, 35).

Por lo que se refiere a las contraindicaciones de la terapia preventiva con INH, éstas incluyen individuos con reacciones adversas documentadas, los que padecen TB activa y los afectados por enfermedad del hígado (35).

Sin lugar a dudas, la hepatotoxicidad constituye el principal efecto colateral de la terapia con INH y, por ello, los signos y síntomas de hepatitis aguda deben conducir a suspender inmediatamente el medicamento mientras se realiza la evaluación clínica correspondiente. En este sentido, las pruebas de funcionamiento hepático deben efectuarse antes de instituir la terapia, en todos los individuos mayores de 35 años, incorporándose también el monitoreo intermitente de las pruebas de funcionamiento hepático a los pacientes quienes emplean sustancias potencialmente hepatotóxicas (incluyendo alcohol) y en los que padecen enfermedad hepática estable (35).

La neuropatía periférica, las parestesias, fiebre, erupción cutánea, pérdida del apetito y otros problemas relacionados, también pueden reflejar reacciones adversas a la INH. El tratamiento profiláctico debe diferirse en mujeres embarazadas hasta después de llevarse a cabo el parto (18).

El régimen de la terapia preventiva contempla la administración de 5 a 10 mg de INH/kg de peso, sin exceder los 300 mg/día en cada dosis oral diaria durante 9 - 12 meses. Lo anterior depende de que los bacilos tuberculosos sean INH - sensibles, ya que si ello es cuestionable se deben emplear INH y RIF (7, 35).

Actualmente se están estudiando algunos regimenes más potentes para aplicarse durante 2 meses, destacando la RIF y la pirazinamida (PZA), ya que se piensa que esta última tomará el lugar de la INH en el futuro (2, 7, 35).

iii. Tratamiento

El tratamiento de la TB ha evolucionado notablemente durante este siglo, pero los cambios se han manifestado aún más en los últimos 25 años, concretamente desde que se introdujo la estreptomina hasta el establecimiento de los regímenes de medicamentos sofisticados cuyos lapsos de administración son cada vez menores (36).

Las primeras investigaciones clínicas de la terapia dieron lugar a 2 importantes principios: 1) El éxito de la terapia requiere de la administración de al menos 2 medicamentos activos, uno de los cuales debe ser bactericida; en este sentido, cabe subrayar la aparición espontánea de un número cada vez mayor de bacilos tuberculosos resistentes al medicamento. 2) La TB debe tratarse aún después del mejoramiento clínico de la enfermedad; en otras palabras, son necesarias las terapias prolongadas para eliminar bacilos "persistentes" (37).

Con base en ambos principios, el tratamiento de la TB se puede dividir en una fase bactericida inicial y otra "esterilizante" subsecuente. Entre los medicamentos empleados, la INH se considera el bactericida más potente, en tanto que la RIF y la PZA son los "esterilizantes" más efectivos (35, 38).

En la actualidad existen 10 medicamentos antituberculosos, divididos en 2 grupos: las drogas de 1a y 2a líneas. Las tablas 3 y 4 resumen la información correspondiente (36, 37).

En general, los medicamentos de primera línea -INH, RIF, PZA, Etambutol (EMB) y Estreptomina (SM)- son relativamente de menor toxicidad (a pesar de su potencia), de fácil administración y se adaptan convenientemente a terapias intermitentes (37).

En cuanto a los de segunda línea -cicloserina, etionamida, kanamicina, capreomocina y ácido p-amino salicílico (PAS)-, éstos son más tóxicos y menos tolerables. A continuación se describen algunas de las principales características de los agentes antituberculosos de ambos grupos (37).

Medicamentos de 1a. línea

Isoniacida (INH)

La INH es el medicamento fundamental, por tratarse del más eficaz y porque su acción es bactericida contra los bacilos de Koch, ubicados tanto intra como extracelularmente. Aunque aún se desconoce su mecanismo de acción, se ha postulado que ejerce sus efectos a nivel de lípidos, glucólisis y biosíntesis de ácidos nucleicos, implicando como acción primaria la inhibición

TABLE 3. MEDICAMENTOS RECOMENDADOS PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE TB EN NIÑOS Y ADULTOS

Medicamento	Dosis Niños	Dosis Diaria Adultos	*Dosis Máxima Diaria	*Dosis por semana niños	2 Veces adultos	Principales Reacciones Adversas
ISONIA-CIDA	10-20 mg/kg oral, IM	5mg/kg oral o IM	300mg	20-40 mg/kg máx 900mg	15mg/kg máx 900mg	Elevación de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, hipersensibilidad hepática.
RIFAMPINA	10-20 mg/kg oral	10mg/kg oral	600mg	10-20 mg/kg, máx 600mg	10mg/kg, máx 600mg	Coloración naranja de secreciones y orina; náusea, vómito, hepatitis, reacción febril, rara vez púrpura
PIRAZINAMIDA	15-30 mg/kg oral	15-30 mg/kg oral	2g	50-70 mg/kg	50-70 mg/kg	Hepatotoxicidad, hiperuricemia
ESTREPTOMICINA	20-40 mg/kg IM	15mg/kg IM	1g	25-30 mg/kg	25-30 mg/kg	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
ETAMBUTOL	15-25 mg/kg oral	15-25 mg/kg oral	2.5g	50mg/kg	50 mg/kg	Neuritis óptica (erupción cutánea).

* Fase intensiva o inicial

† Fase de sosten o de continuación

TABLA 4. FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA

Medicamento	Dosis Diaria en niños y - adultos	Dosis Máxima Diaria	Principales Reacciones Adversas
CAPREONICINA	15-30 mg/kg, intramuscular	1 g	Toxicidad auditiva, vestibular y renal
KANAMICINA	15-30 mg/kg, intramuscular	1 g	Toxicidad auditiva y renal, rara vez toxicidad vestibular
ETIONAMIDA ó PROTIONAMIDA	15-20 mg/kg, oral	1 g	Hipersensibilidad - hepatotóxica, trastorno gastrointestinal
ACIDO PARAAHINO SALICILICO	150 mg/kg, oral	12 g	Hipersensibilidad a transtornos gastro-intestinales
CICLOSERINA	15-20 mg/kg, oral	1 g	Psicosis, convulsiones, erupción cutánea

Nota: Estos medicamentos son más tóxicos que los medicamentos enlistados en la tabla 3. Por ello, sólo se deben emplear cuando sea estrictamente necesario, administrándose y monitoreándose por profesionales experimentados en su utilización.

de la síntesis del ácido micólico, constituyente importante de la pared micobacteriana. Por lo que se refiere a sus reacciones adversas, esta droga es generalmente bien tolerada, pero se debe considerar que puede originar una hepatitis, la cual es reversible cuando se suspende el medicamento al iniciarse los síntomas. Cabe señalar que también se asocia a neuritis periférica en caso de coincidir con la deficiencia de vitamina B6 (4, 11, 37, 39, 40).

Rifampina (RIF)

Es un antibiótico semisintético derivado de la fermentación natural de la rifamicina B. La RIF, junto con la INH, constituye la base de la terapia contra TB de corta duración y es particularmente efectiva frente a bacilos intracelulares que se encuentran inactivos pero manifiestan estallidos periódicos de actividad (36, 37, 39).

El efecto bactericida de la RIF radica en la inhibición de la síntesis del RNA, misma que se origina al interaccionar el medicamento con la RNA polimerasa dependiente del DNA (40).

Sus reacciones adversas son poco frecuentes, destacando el daño gastrointestinal, erupciones cutáneas, hepatitis, coloración naranja de las secreciones, reacción febril similar a la de la gripe y trombocitopenia (37).

La RIF es un potente inductor de enzimas hepáticas y puede causar importantes alteraciones cuando su empleo coincide con el de otros medicamentos tales como los derivados de warfarina, anticonceptivos orales, digoxina, metadona, corticoesteroides, quinidina, sulfonilureas, barbitúricos, fenitoín, hipoglucemiantes orales, ciclofosfamida, ketoconazol, bloqueadores B-adrenérgicos, verapamil, tiofilina, etc. (36, 41).

Pirazinamida (PZA)

Este se sintetiza a partir de nicotinamida, a través de modificaciones químicas de los núcleos heterocíclicos. La PZA es un medicamento potente que actúa contra microorganismos localizados en ambientes ácidos y especialmente dentro de los macrófagos; esta propiedad aumenta su eficacia y su principal efecto adverso es el daño hepático dependiente de la dosis, aunque también puede originar intolerancia gástrica, hiperuricemia, artralgia y erupciones cutáneas (37, 39).

Etanbutol (EMB)

Fue descubierto como resultado de las modificaciones químicas practicadas a la estructura del N,N-dialquiletilenodiamino, al cual se le demostró actividad antituberculosa (39).

El EMB manifiesta acción bactericida contra M. tuberculosis

y se usa principalmente para complementar a la INH o la RIF, en especial cuando existe sospecha de resistencia a alguno de ellos o cuando uno o ambos no se emplea(n) debido a su toxicidad o a sus efectos colaterales (37, 42, 43, 44, 45).

Aunque su mecanismo de acción se desconoce, se sabe que los cultivos de micobacterias -en fase de multiplicación exponencial- lo incorporan rápidamente, inhibiéndose su crecimiento después de las 24 horas (37).

Su efecto adverso más frecuente es la neuritis retrobulbar, responsable de la disminución de la agudeza visual, de la visión borrosa, de la ceguera para los colores rojo-verde y del escotoma central. La frecuencia de estas alteraciones se relaciona directamente con la dosis diaria utilizada (36, 40, 43, 46).

Estreptomina (SM)

Es un medicamento especialmente activo contra bacilos extracelulares localizados en ambientes alcalinos (38, 39, 41).

De acuerdo a su concentración, puede ser bactericida o bacteriostática: en ambos casos, sus efectos se relacionan con un mecanismo de transporte activo dependiente de oxígeno -que introduce el fármaco a la célula- y con la unión de la SM a la

subunidad 30S del ribosoma -que inhibe el inicio de la síntesis de proteínas- (40).

Sus reacciones adversas más comunes son la erupción cutánea y el daño al octavo par craneal; este último se asocia a la pérdida de la agudeza auditiva y al daño vestibular. Cabe subrayar que también es común la afección renal y la ototoxicidad en el feto, por lo cual su uso está contraindicado durante el embarazo (37, 45).

La SM rara vez debe asociarse a la PZA, la etionamida, la cicloserina, la kanamicina o a la viomicina, para evitar alteraciones mayores; es importante mencionar que la ototoxicidad de las 2 últimas es adicicionable a la de la SM (11).

Medicamentos antituberculosos de 2a. línea

Acido p-amino salicilico (PAS)

El PAS es bacteriostático y actúa interfiriendo la conversión del p-amino benzoato en ácido fólico. Sus efectos indeseables incluyen trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y, con menor frecuencia, hepatitis (4, 40).

Etionamida

Es un derivado del ácido isonicotínico que muestra efectos bacteriostáticos; su eficacia se considera intermedia, entre la de la SM y la de la INH, pero actúa sobre las cepas de bacilos resistentes a ésta y a varios tuberculostáticos. Su acción primaria radica en la inhibición de la síntesis de ácidos micólicos y sus efectos colaterales son los trastornos gastrointestinales, hipersensibilidad, artralgia y hepatotoxicidad (11, 36).

Cicloserina

Es otro bacteriostático menos activo que la INH y la etionamida, pero su empleo se basa en su acción sobre cepas resistentes a las drogas mayores. La cicloserina inhibe reacciones en las que interviene la D-alanina asociada a la síntesis de pared celular (4, 5, 11).

Sus efectos contrarios afectan de manera importante al SNC, generando alteraciones neurológicas y psíquicas, por lo cual ello representa el principal factor limitante para su uso (37).

Otra restricción consiste en que la INH y la etionamida no deben administrarse en combinación con la cicloserina, dado que sus efectos sobre el SNC resultan aditivos (39).

Capreomicina

Al igual que la kanamicina y viomicina, se descubrió durante el desarrollo de nuevos antibióticos. De hecho, presenta resistencia cruzada con ellos y se les asemeja en su oto y nefrotoxicidad (11, 36, 39).

Kanamicina

Es bacteriostática y su mecanismo de acción se encuentra relacionada con la inhibición de la síntesis proteica en las bacterias susceptibles, actuando directamente sobre las unidades 30S ribosomales e induciendo, por ende, alteraciones en la traducción del código genético (11, 40).

Su uso es limitado debido a que su toxicidad es mayor que la de la SM y sólo está indicada en casos de TB resistente a INH y SM. Cabe señalar que el uso parenteral de la kanamicina puede ocasionar ototoxicidad y nefrotoxicidad (41).

Tioacetazona

Corresponde a una modificación de la estructura de la tiosemicarbazona y también es bacteriostática, aunque más tóxica que la INH. Su mecanismo de acción es aún desconocido, aunque se ha sugerido que sus efectos antimicrobianos se deben a sus propiedades quelantes (36, 39).

Sus reacciones adversas más comunes son los trastornos

gastrointestinales, las erupciones cutáneas severas, la afectación de la médula ósea y la hepatotoxicidad (40).

Protionamida

La protionamida es un agente tuberculostático con acciones y usos semejantes a la etionamida. Su empleo está restringido al tratamiento de infecciones que resultan resistentes a otros medicamentos, administrándose de manera simultánea con algún otro agente tuberculostático, con el objeto de evitar el desarrollo de resistencia. Cabe señalar que la mencionada restricción se debe a la frecuencia de sus reacciones adversas, tales como los trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad e hipersensibilidad (40).

Regímenes quimioterapéuticos

Dado que el tratamiento antituberculoso es básicamente de índole antimicrobiana, el primer paso para elegir una combinación efectiva de medicamentos consiste en obtener un registro del perfil del paciente. La edad y peso determinan las dosis; la etnicidad y el origen nacional ayudan a predecir la probabilidad de resistencia a las drogas primarias; la situación económica se relaciona con la capacidad para cubrir gastos de medicamentos, exámenes y visitas; la concomitancia con enfermedades hepáticas, renales u otras afecciones debilitantes son relevantes porque pueden modificar la

respuesta a la terapia; el estilo de vida y ciertos hábitos -consumo de estupefacientes, alcoholismo, etc.- se asocian a la tolerancia de los medicamentos, pudiéndose incrementar la toxicidad de las drogas; la situación acerca de si el sujeto ya se ha tratado -de manera correcta o irregular- o si nunca lo ha hecho, resulta determinante en la elección de los fármacos, etc. (11, 36, 47, 48).

Una vez seleccionados los medicamentos, el tratamiento debe ser inmediato, intenso y combinado, ya que el empleo de varios fármacos -en una sola presentación- ha demostrado ser de utilidad, tanto por factores económicos como desde el punto de vista de la cooperación del paciente (11, 48).

Finalmente, la terapia debe ser continuada y actualizada, de acuerdo a la evolución clínica, radiológica, bacteriológica y funcional de las lesiones (11).

Terapia estándar

Una terapia aceptable es la que se basa en regímenes de medicamentos bien tolerados -con una baja proporción de reacciones adversas- y da lugar a la rápida conversión del esputo hacia un estado de cultivos negativos y a una baja proporción de recaídas (16, 36).

Actualmente, los regimenes disponibles son altamente efectivos, bien tolerados y, aunque relativamente, resultan de fácil administración. La Sociedad Torácica Americana y el Centro para el Control de Enfermedades (ATS y CDC) recomiendan 2 regimenes para el tratamiento de pacientes afectados por microorganismos drogo-sensibles, siendo la INH y la RIF los componentes principales; éstas se administran durante un periodo de 6 a 9 meses, ocurriendo una baja probabilidad de resistencia y una proporción de cura de aproximadamente 95%. Cuando se sospecha de resistencia primaria a la INH, ésta se sustituye por EMB o SM, hasta que los estudios de sensibilidad se completan, o bien, durante los primeros 2 meses. Cabe subrayar que 6 meses de tratamiento con RIF e INH, complementado con PZA durante los 2 primeros meses, resultan altamente efectivos; de hecho, es posible adicionar una cuarta droga -generalmente EMB o SM- durante los 2 primeros meses, para incrementar la eficacia (10, 34, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52).

Regimenes alternativos

En el caso de que la INH y la RIF sean inefectivas o manifiesten intolerancia, toxicidad o resistencia, el EMB puede reemplazar a cualquiera de ellas; sin embargo, ello reditúa frecuentemente un régimen menos efectivo, cuya aplicación debe contemplar un periodo de tiempo más prolongado (36, 37).

El esquema INH-EMB requiere de 18 a 24 meses para proporcionar resultados aceptables, sobre todo cuando se complementa con SM durante los 2 ó 3 primeros meses. Por otro lado, la combinación EMB-RIF es más efectiva, en períodos de administración de 12 a 18 meses, principalmente cuando la PZA se incorpora durante los 2 primeros meses; de hecho, en este último caso, el lapso de tratamiento se puede reducir. De cualquier manera, la terapia se debe evaluar con estudios de droga sensibilidad (51).

Corticoesteroides

La asociación entre tuberculostáticos y corticoides se ha discutido extensamente, aceptándose hoy en día que los corticoesteroides pueden ser de utilidad para los medicamentos antituberculosos, siempre que su empleo contemple un constante y metucioso examen al paciente; por lo regular, contribuyen a mejorar rápidamente el estado general del individuo y a eliminar algunas de las intolerancias hacia los diversos tuberculostáticos, dada su efectiva acción antiinflamatoria (2, 5, 9, 11, 36).

Reacciones adversas

El control de los efectos adversos constituye uno de los objetivos a lograr durante el tratamiento de la TB. En este sentido, los estudios de las funciones renal y hepática, así como los análisis de sangre completa, representan una necesidad

en todos los adultos enfermos que inician su terapia. Lógicamente, otras pruebas adicionales están indicadas dependiendo de cada régimen elegido. En otras palabras, los fármacos utilizados causan daño hepático, afección renal y reacciones hematológicas (36, 37).

La posibilidad de reacciones adversas adicionales o sinérgicas en los pacientes que toman múltiples fármacos, sobre todo la de la hepatotoxicidad, ha constituido un incuestionable motivo de preocupación. La INH es la que produce con mayor frecuencia lesión hepática y, de hecho, existen numerosas evidencias de que la adición de RIF o PZA puede potenciar dicha lesión. Los factores de riesgo que incrementan la incidencia de hepatitis incluyen la edad avanzada, el alcoholismo y las afecciones hepáticas o biliares previas (11, 36, 37, 47, 48, 53).

Con respecto al daño renal, los fármacos pueden producir insuficiencia renal, glomerulonefritis y síndrome nefrótico, sobre todo en los sujetos de edad avanzada en quienes además existe daño renal; por ello, todos los medicamentos deben administrarse con suma precaución (40).

Por su parte, las reacciones hematológicas incluyen agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia, anomalías que pueden presentarse con los tratamientos

prolongados (40).

Adherencia a la terapia

Una vez seleccionados los medicamentos en los cuales se basará el tratamiento, es difícil predecir si el paciente se adherirá al régimen terapéutico prescrito: de hecho, varios médicos y profesionales de la salud sobreestiman el cumplimiento del paciente, sin considerar que ello depende del perfil de cada individuo, mismo que incluye su estado socio-económico, nivel educacional, edad, comportamiento social, estado civil, enfermedades mentales y uso de sustancias estimulantes (36).

Lógicamente, el éxito de la quimioterapia se encuentra ligado a 2 factores: el primero consiste en la aplicación del régimen farmacológico adecuado a cada enfermo en particular y, el segundo, radica en la buena colaboración del paciente. En este sentido la medicación debe programarse considerando un mínimo de aplicaciones al día, para facilitar que el enfermo adecúe el régimen terapéutico a su actividad rutinaria diaria; respecto al segundo factor, es conveniente que el médico informe al paciente que pueden ocurrir algunas reacciones adversas que éste debe asumir sin interrumpir su protocolo. En otras palabras, algunos individuos dejan de administrarse los medicamentos irresponsablemente, para evitar sus malestares. Cabe señalar que, generalmente, los pacientes de mayor edad son

más cumplidos en el tratamiento que los jóvenes (15 - 29 años), sobre todo cuando no se sienten afectados clínicamente (36, 47, 54, 55, 56).

Evaluación de la respuesta al tratamiento

El parámetro más importante para valorar la eficacia quimioterapéutica es la respuesta bacteriológica asociada a los exámenes de laboratorio. Idealmente, las muestras se recolectan cada 2 semanas, hasta que los frotis de esputo para bacilos ácido - resistentes resultan negativos. Después, las muestras se obtienen y analizan mensualmente hasta finalizar la terapia o, al menos, hasta la negativización de los cultivos de esputo. Sin embargo, los estudios también deben realizarse cuando se sospecha de que el tratamiento ha fracasado (36, 37).

La respuesta a la terapia también se valora tomando en cuenta los cambios en el estado clínico del individuo: disminución en la frecuencia e intensidad de la tos, recuperación del peso, aumento del apetito, etc. y la falta de mejoramiento clínico puede indicar fracaso del tratamiento o la ocurrencia de alguna otra condición médica (36, 37).

Cabe señalar que las revisiones radiográficas del pecho se consideran de menor importancia que los análisis bacteriológicos de la expectoración (36, 37).

La terapia antituberculosa corta, fundamentada en el consumo de tabletas que incluyen hasta 2 ó 3 combinaciones de fármacos -por ejemplo: Rifamate y Rifater que contienen, respectivamente, INH y RIF e INH, RIF y PZA- proporciona conversiones significativamente más altas que las que se basan en los medicamentos por separado. La adición de EMB al Rifater también se asocia a buenos resultados, aunque el suministro de éste último provoca mayores reacciones adversas que los componentes individuales (2, 50, 56, 57).

En general, los regímenes terapéuticos de corta duración aportan las siguientes ventajas: disminución de los abandonos, aceleración de la negativización bacteriológica y disminución de las recaídas, de la aparición de mutantes resistentes en la población bacilar, de la intolerancia a las drogas y de los costos de operación (49, 50, 58).

Futuras perspectivas para la terapia

El desarrollo de nuevos agentes antituberculosos es necesario para simplificar la terapia, mejorar el cumplimiento del paciente y combatir eficazmente a las micobacterias resistentes. De hecho, ello ha conducido a reducir la duración del tratamiento, el número de medicamentos empleados y su frecuencia de administración, principalmente en la terapia de la TB drogo-resistente; en este contexto destacan la

spiropiperidil rifamicina, las fluoroquinolonas y las combinaciones de agentes β -lactámicos con inhibidores de las β -lactamasas (57).

En cuanto a las rifamicinas, varias de ellas han demostrado actividad efectiva in vitro, vida media larga en suero y elevados niveles en los tejidos, manifestándose como fármacos esterilizantes más potentes que la RIF, al mismo tiempo de que permiten un espacio de dosificación más amplio durante la terapia intermitente y resultan muy eficaces en la prevención. Los más importantes son: Rifapentine, GCP 29861, FCE 22250, CGP 7040 y FCE 22807, los cuales se clasifican como LLRS (rifamicinas de larga duración) (37, 57, 59, 60).

Por lo que se refiere a las quinolonas, éstas son derivados de la 4-fluoroquinolona, figurando principalmente el ciprofloxacín, norfloxacín y perfloxacín, en el tratamiento de la TB drogo-resistente múltiple (37, 57, 59, 61).

Otros agentes activos contra el bacilo de Koch son: el Roxithromocin (RU-28965), derivado sintético de la eritromicina, el cual tiene una vida larga y aporta mejores niveles, tanto séricos como tisulares y, por otra parte, una doble vitamina K - coenzima Q - conocida como CQQ o gangamicina-, la dihidromicoplanecida A y el ácido fusídico (59).

Inmunomoduladores

El uso de agentes inmunomoduladores o sustancias que influyen directa o indirectamente en alguna función inanespecifica, aumenta la eficacia del macrófago y la de otros defensores involucrados en la respuesta del hospedador a la infección micobacteriana; entre ellos, el interferón gamma, la interleucina 2, los factores necrosante, estimulante del granulocito monocito y de transferencia (59, 62, 63).

Sistema de entrega de los medicamentos

La encapsulación de liposomas con agentes antibacterianos proporciona una notable eficacia terapéutica. Algunos estudios realizados in vitro, han mostrado que los macrófagos engloban a los liposomas y, por ende, a los agentes antimicrobianos contenidos (estreptomocina, amikacina, anfotericina B, etc.), reduciendo una mayor destrucción de las bacterias intracelulares. En este contexto, se espera que investigaciones futuras den lugar a quimioterapias de corta duración, asociadas a inmunoterapias, para elevar la eficacia del tratamiento (59).

II. LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REPUBLICA MEXICANA

En México, la TB ha constituido un problema de gran magnitud desde que se asientan los primeros registros de enfermedad y muerte. Su primera descripción es anterior a la era cristiana y, desde el siglo II a.c., la terapia prescrita incluía reposo y emplastos en el torax (53, 64).

Hacia el primer tercio del siglo XX, este padecimiento ocupaba uno de los primeros lugares en la lista de las 10 principales causas de morbilidad y mortalidad: a fines de los años veinte morían por TB cerca de 11 000 mexicanos. Sin embargo, el dato más confiable para seguir la evolución histórica del padecimiento en nuestro país es el referente a la mortalidad (64, 65).

En este sentido, la curva correspondiente muestra una declinación lenta hasta 1930, un decremento súbito de 18 puntos porcentuales entre ese año y 1935, una nueva estabilización que dura una década y otro nuevo descenso, mucho más marcado que el anterior, que tiene lugar en el siguiente decenio -entre 1945 y 1955-, relacionado con el advenimiento de quimioterapéuticos eficaces, y que desplaza a este indicador hasta una tasa de la mitad con respecto a la registrada en 1945 y a una tercera parte de la de 1922. A partir de 1955 el declive continúa,

II. LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN LA REPUBLICA MEXICANA

En México, la TB ha constituido un problema de gran magnitud desde que se asientan los primeros registros de enfermedad y muerte. Su primera descripción es anterior a la era cristiana y, desde el siglo II a.c., la terapia prescrita incluía reposo y emplastos en el torax (53, 64).

Hacia el primer tercio del siglo XX, este padecimiento ocupaba uno de los primeros lugares en la lista de las 10 principales causas de morbilidad y mortalidad: a fines de los años veinte morían por TB cerca de 11 000 mexicanos. Sin embargo, el dato más confiable para seguir la evolución histórica del padecimiento en nuestro país es el referente a la mortalidad (64, 65).

En este sentido, la curva correspondiente muestra una declinación lenta hasta 1930, un decremento súbito de 18 puntos porcentuales entre ese año y 1935, una nueva estabilización que dura una década y otro nuevo descenso, mucho más marcado que el anterior, que tiene lugar en el siguiente decenio -entre 1945 y 1955-, relacionado con el advenimiento de quimioterapéuticos eficaces, y que desplaza a este indicador hasta una tasa de la mitad con respecto a la registrada en 1945 y a una tercera parte de la de 1922. A partir de 1955 el declive continúa,

aunque en forma paulatina -prácticamente en línea recta-, de 25.6 en ese año a 8.6 en 1985, lo que representa un descenso de 0.56 puntos por año en las tasas correspondientes. Sin embargo, cabe subrayar que el trazo es un tanto menos pronunciado en los últimos años y que la tendencia podría demorar, hasta más allá de 1995, la expectativa de caer a una tasa por debajo de 5 por 100 000, con la cual podría considerarse que nuestro país se habría colocado en el grupo de naciones con bajo problema de TB (64).

No obstante, es un hecho conocido que la mortalidad general por TB puede no representar la situación actual de la actividad y dinámica de la enfermedad en una comunidad, región o país, dado que en ella tiene un impacto importante el acúmulo de casos producidos por afecciones que aparecieron varias décadas atrás (64, 66).

Como puede apreciarse en la tabla 5, en el período de 17 años, de 1968 a 1985, la reducción de la mortalidad por TB -en todas sus formas- es de 8.2%: de 6.8 a 1.2 por 100 000, en tanto que las tasas en la población mayor de 15 años, descendieron 56%: de 31.3 a 13.9. Por lo que toca a la mortalidad por TB meningítica y del SNC, el descenso en los menores de 15 es aún más marcado: 88% (de 3.2 a 0.4 por 100 000), mientras que en los mayores de 15 este porcentaje es de 56% (0.9 a 0.4), lo que

TABLA 5. MORTALIDAD POR TB EN TODAS SUS FORMAS, CONSIDERANDO 2 GRUPOS ETARIOS. ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 1968 a 1985.

Años	Todas Formas	
	<15 años	≥15 años
1968	6.8	31.3
1969	6.0	30.6
1970	6.3	31.5
1971	5.4	28.6
1972	5.5	27.4
1973	4.4	26.5
1974	3.8	24.3
1975	3.3	23.9
1976	3.1	21.8
1977	3.3	21.1
1978	2.6	18.9
1979	2.1	18.3
1980	2.0	17.6
1981	1.6	16.2
1982	1.4	14.6
1983	1.5	15.1
1984	1.4	14.5
1985	1.2	13.9

Tasas por 100 000 habitantes

Fuente: Dirección General de Epidemiología

bien puede atribuirse a la vacunación con BCG (64).

De acuerdo con la información disponible, de 1952 a 1983, la tasa de mortalidad descendió de 36.2 a 9.3 defunciones por 100 000 habitantes, lo que equivale a una reducción de 74.3% (65).

En cuanto al número de casos registrados por año, también se puede afirmar que existe un descenso significativo, ya que de los casi 30 000 existentes en 1971 -para una tasa de 35 por 100 000-, la cifra baja a 16 547 en 1989 y a una tasa de 19.4, lo que representa un descenso de casi la mitad, hasta ocupar actualmente el duodécimo lugar de mortalidad, con 5 999 casos y una tasa de 7.7 por cada 100 000 habitantes, reportándose más de 20 000 casos nuevos cada año (56, 64, 67).

En números absolutos, los casos detectados en los Estados Unidos Mexicanos entre 1971 y 1989 se encuentran en la tabla 6. La incidencia de TBP notificada se ha reducido considerablemente desde 1982, aunque gran parte de la disminución puede atribuirse al establecimiento de criterios de diagnóstico más estrictos (66).

Las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad en 1987 y 1988 fueron: Chiapas, Oaxaca, Veracruz, Baja California

**TABLA 6. CASOS NOTIFICADOS DE TBP. ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
1971 - 1989**

Años	Casos notificados	Tasa por 10⁵
1971	29 510	58.9
1972	29 174	56.0
1973	31 287	57.0
1974	28 676	49.3
1975	29 105	43.2
1976	28 688	46.1
1977	29 847	47.0
1978	24 149	39.6
1979	22 957	34.1
1980	27 499	39.6
1981	29 452	41.3
1982	21 521	29.4
1983	19 629	26.2
1984	20 145	26.2
1985	17 785	22.6
1986	18 412	30.0
1987	17 603	
1988	16 573	
1989	16 547	19.4

Fuente: D.G.E./ S.S.A.

Norte, Hidalgo, Tabasco y SLP (67, 68).

México es un país con marcados contrastes regionales en todos sentidos, destacando sus notables diferencias en cuanto a características geográficas, climas, composición demográfica, proporción urbano/rural, condiciones socioeconómicas de la población, desarrollo de los servicios de salud, etc., por tales motivos, la incidencia de la TB varía enormemente, no sólo de una a otra zona, sino también dentro de cada entidad federativa. Por lógica, existen focos tradicionalmente activos que suman un considerable número de casos a la contabilidad nacional, tales como los de algunas zonas húmedas subtropicales en los estados de Veracruz y Chiapas, en las costas del Océano Pacífico, en las Huastecas y en las regiones Tarahumara y Tzetzaltotzil; sin embargo, también son importantes algunas áreas urbanas como Tijuana, Tampico, La Paz y la ciudad de México, en donde se concentran poblaciones de muy diversa procedencia -incluyendo a las del medio rural- cuya ignorancia y falta de información les asocia a otros factores que favorecen la adquisición de los microorganismos aerotransportados tales como Mycobacterium tuberculosis (5, 64, 69, 70).

La política actual del gobierno contempla la meta de que todo niño cumpla su primer aniversario habiendo completado su

esquema de inmunizaciones. En el quinquenio 1983-1988, se vacunó contra la TB a 7 183 490 niños, alcanzándose el 69% de la meta operativa. Las entidades federativas con mejores logros -en cuanto a cobertura- fueron: SLP (112%), Morelos (97%) y Zacatecas (93%), y las que manifestaron porcentajes más bajos fueron: Chiapas (40%), Aguascalientes (48%) y Chihuahua (49%). Es importante destacar que la meta operativa fijada para el lapso mencionado fue la de lograr una cobertura del 80% y por ello, los porcentajes reportados pueden rebasar el 100%. En otras palabras, los porcentajes 112 y 97, en realidad corresponden a 89.6 y 77.6, respectivamente (64).

Una de las políticas más recomendadas para mejorar el programa de control de la TB radica en incrementar al máximo la terapia supervisada de corta duración, reduciendo a 20% o menos el tratamiento autoadministrado (64).

De 1983 a 1987 se redujo la proporción de tratamientos autoadministrados de 38% a 20% y los tratamientos supervisados largos: de 47% a 15%. Recíprocamente, aumentó la tasa de enfermos que iniciaron tratamiento supervisado de corta duración: del 15% a 65%. En 1988, ascendió esta última cifra a 81%, apareciendo algunos estados que sólo manejaron esta clase de terapia (Baja California Sur y Morelos), si bien persistieron otros en emplear una proporción muy importante de

tratamientos autoadministrados: Chiapas (65%), Querétaro (64%)
y Tabasco (50%) (64).

A través del incremento de la pesquisa y el tratamiento correspondiente y mediante la ampliación de la cobertura con BCG en los niños, se logró disminuir la mortalidad por todas las formas de TB en un 29% -entre 1933 y 1985-, particularmente en menores de 15 años: reducir las hospitalizaciones de casos complicados y de formas de diseminación linfohematógena; y abatir la incidencia de los casos nuevos (64).

III. ALGUNOS ASPECTOS DE TSP EN MEXICO, D.F. EN 1989

Sin lugar a dudas, la institución que cuenta con los informes más representativos sobre la incidencia de la TBP en el D.F., es el INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias), de cuyos expedientes se obtuvieron precisamente los datos mencionados y discutidos a continuación.

De los 726 casos de TB registrados durante 1989, 403 correspondieron a TBP como entidad inicial y los restantes fueron de otras formas de la enfermedad que no implicaron pulmones: por ejemplo, TB de los huesos, las articulaciones, del aparato genito-urinario y pleuresía tuberculosa etc.

Considerando sólo a los primeros 403 casos mencionados, 232 incidieron en varones y 171 en mujeres. Cabe mencionar que el mayor número de ellos se detectó en pacientes de los 15 años de edad en adelante -sobre todo entre los 25 y 64 años-, tal como lo muestra la tabla 7.

Por lo que respecta a mortalidad, de los 403 casos, 43 correspondieron a defunciones ocurridas en 27 varones y 16 mujeres (tabla 8), destacando el hecho de que dichos totales se encontraron de los 25 años de edad en adelante.

La tabla 9 pone de manifiesto la ocupación y escolaridad de los 403 pacientes con TBP, y destaca que la mayor morbilidad se detecta entre quienes se dedican al hogar o se encuentran desempleados y entre los campesinos, principalmente en los casos con menor escolaridad.

TABLA 7. CASOS DE TBP EN 1989, CON RELACION A LA EDAD Y SEXO.
El reporte sólo se refiere al INER

Edad Años	Sexo Masculino No. de casos	Sexo Femenino No. de casos	Total	Porcentaje
- 1	1	1	2	0.49
1 - 4	5	6	11	2.73
5 - 14	1	5	6	1.49
15 - 24	20	19	39	9.68
25 - 44	88	64	152	37.72
45 - 64	79	59	138	34.24
+ 65	39	17	55	13.64
Total	232	171	403	100.00

TABLA 8. MORTALIDAD POR TBP EN RELACION A LA EDAD Y SEXO
Datos de pacientes registrados en el INER

Edad Años	Sexo Masculino No. de casos	Sexo Femenino No. de casos	Total
- 1	0	0	0
1 - 4	0	0	0
5 - 14	0	0	0
15 - 24	0	0	0
25 - 44	10	6	16
45 - 64	11	7	18
+ 65	6	3	9
Total	27	16	43

En otro orden de ideas, de los 360 pacientes que sobrevivieron a la TBP durante 1989, los meses de mayor ingreso fueron: enero, febrero y junio, seguidos por abril, mayo, julio y agosto (tabla 10). Es importante hacer notar que la baciloscopia sólo resultó positiva para 229 de los 360 enfermos, y que los cultivos logrados alcanzaron la cifra de 32.

TABLA 9. No. DE CASOS DE TBP EN FUNCION DE LA OCUPACION Y ESCOLARIDAD DEL PACIENTE. Datos asociados al INER (1989).

Ocupación	Primaria			Secundaria			Sin
	Sin	1e a 3e	4e a 6e	Incom	Comp	Prep/Comer	Infor
Hogar	50	40	20	4	2	2	26
Campe- sino	23	25	5	0		0	17
Desem- pleado	8	14	5	4		1	8
Comer- ciante	1	5	3	2		5	3
Albañil	5	9	4	1		0	3
Obrero	2	4	1	3		0	2
Estu- diante	1	2	0	2		1	0
Varios	1	15	19	12		4	27
Total	92	114	57	28	2	13	86

Otros casos: Lactantes: 2 casos

Profesionales: 2 casos

Varios, incluyen: zapateros, mecánicos, panaderos, carpinteros, soldadores, choferes, etc.

TABLA 10. MORBILIDAD ASOCIADA A TBP Y SU RELACION CON EL SEXO Y LAS BACILOSCOPIAS POSITIVAS, DE ENERO A DICIEMBRE DE 1989. Datos asociados al INER

Mes	Baciloscopia Positiva					
	Masc	Fem	Total	Masc	Fem	Total
Enero	28	15	43	18	11	29
Febrero	27	18	45	17	13	30
Marzo	15	13	28	9	7	16
Abril	16	17	33	13	10	23
Mayo	25	12	37	16	7	23
Junio	22	27	49	10	15	25
Julio	21	13	34	15	11	26
Agosto	15	17	32	11	10	21
Sep	13	8	21	7	5	12
Octubre	12	7	19	8	6	14
Nov	10	6	16	5	3	8
Dic	1	2	3	1	1	2
Total	205	155	360	130	99	229

En cuanto a las 43 defunciones, los meses con mayor frecuencia fueron junio, agosto y octubre y, los de menor incidencia, enero, febrero y abril (tabla 11).

TABLA 11. MORTALIDAD ASOCIADA A TBP EN EL INER (1989)

Mes	Sexo Masc No.de casos	Sexo Fem No. de casos	Total
Enero	1	0	1
Febrero	0	0	0
Marzo	2	1	3
Abril	1	1	2
Mayo	4	0	4
Junio	6	1	7
Julio	3	1	4
Agosto	4	2	6
Septiembre	1	2	3
Octubre	3	3	6
Noviembre	1	2	3
Diciembre	1	3	4
Total	27	16	43

Como es sabido, se denomina "Signo de Coabe" a la detección de TB activa entre los familiares, desde la madre hasta parientes lejanos, niñeras y otros sirvientes que comparten el hogar. En este sentido, la tabla 12 demuestra que son los padres y hermanos quienes más comúnmente transmiten el padecimiento dentro del hogar, y la tabla 13 señala que las personas con mayor afectación son las que cuentan con 15 a 64 años de edad.

TABLA 12. FUENTES DE INFECCION EN FUNCION DEL PARENTESCO
Pacientes registrados en el INER (1989)

Parentesco	No. de casos	Porcentaje
Padre	15	16.9
Madre	21	23.6
Tíos/as	4	4.5
Abuelos/as	9	10.1
Hermanos/as	15	16.9
Conyuges	6	6.7
Otras personas	13	14.6
No lo mencionan	0	5.7
Total	89	100.0

Nota: Otras personas, incluyen: nuercas, primas, sobrinos, amigos, cuñados e hijos.

TABLA 13. COMBE EN FUNCION DE LA EDAD Y SEXO

Edad Años.	Sexo Masc No. de casos	Sexo Fem No. de casos	Total
- 1	1	1	2
1 - 4	3	5	8
5 - 14	0	2	2
15 - 24	5	6	11
25 - 44	23	17	40
45 - 64	11	9	20
+ 65	4	2	6
Total	47	42	89

Otros datos de relevancia que señalan los expedientes del INER son los relacionados con los regímenes de tratamiento administrados a los enfermos durante 1989. En cuanto a este particular, destaca el empleo de las combinaciones INH-RIF-PZA-SM y la INH-RIF-PZA, así como la constancia en la utilización de la INH en la gran mayoría de los esquemas (tabla 14).

TABLA 14. REGIMENES DE TRATAMIENTO

Fase Intensiva	No. de casos
INH - RIF - PZA - SM	85
INH - RIF - PZA	72
INH - RIF	37
INH - EMB - SM	20
INH - RIF - EMB - PZA	12
INH - RIF - EMB	10
INH - RIF - PZA - Prednisona	10
INH	7
INH - RIF - SM	6
INH - RIF - EMB - SM	6
INH - RIF - PZA - Kanamicina	6
INH - EMB	5
INH - RIF - PZA - Amikacina	5
AMIKACINA	4
Otros tratamientos antifímicos	41
Otros tratamientos no antifímicos	49
Sin tratamiento	28

Nota: Otros tratamientos antifímicos:

INH - RIF - EMB - Kanamicina
 INH - RIF - SM - Prednisona
 INH - RIF - PZA - Protionamida
 INH - PZA - EMB - Kanamicina
 INH - RIF - Kanamicina
 INH - RIF - PZA - EMB - Protionamida
 RIF - PZA - SM - Kanamicina
 EMB - Protionamida - Kanamicina
 PZA - Protionamida - Kanamicina

DISCUSION

Incuestionablemente, la TBP representa el padecimiento más frecuente asociado a la TB, sin que ello pueda soslayar la importancia de otras formas de esta enfermedad. Lógicamente, su predominio se relaciona directamente con la transmisión aérea del microorganismo, vía que resulta prácticamente imposible de controlar, afectando sobre todo a las notables concentraciones de personas que se dan en las grandes metrópolis, sin que ello deponga por completo a las zonas de poblaciones menores.

La información obtenida mediante la revisión de los expedientes 1989 del INER, demuestran lo antes mencionado y generan los comentarios citados a continuación.

En relación a la edad, la mayor incidencia de TBP en la ciudad de México se presentó en individuos de los 25 a los 64 años (71.96%), si bien no debe despreciarse su frecuencia en otros grupos etarios. Lógicamente, los datos sugieren que esta entidad clínica afecta principalmente a los adultos, aunque subrayan que la población infantil no está exenta de adquirirla.

Por lo que se refiere al sexo de los enfermos, al parecer los

varones son afectados con mayor frecuencia (57.6%), aunque en los adultos jóvenes las diferencias no son tan significativas.

Por otro lado, la ocupación aparenta gravitar como un factor predisponente de gran relevancia; sin embargo, los 144 casos asociados al hogar correspondieron al sexo femenino y ello refleja únicamente, que la mujer mexicana -en su mayor parte- continúa dedicándose a sus labores domésticas.

Obviamente, las líneas anteriores no deben soslayar el hecho de que el "Signo de Combe" alcanza cifras significativas de hasta 22.1%.

En cuanto a los meses de mayor morbilidad, al parecer, los más críticos son enero, febrero y junio; no obstante, es preciso recordar que la enfermedad depende en mayor grado de la virulencia de la cepa que se ha establecido en los pulmones y, sobre todo, de las condiciones en que se encuentran los mecanismos de resistencia de la persona infectada. Esto último, se relaciona más directamente con el nivel de nutrición, los tratamientos con corticoesteroides -que abaten la inmunidad celular-, alcoholismo, tabaquismo y la coincidencia de otras enfermedades clasificadas como debilitantes -leucemias, diabetes, silicosis, SIDA, etc.- que con los climas asociados

a los meses del año.

Por lo que hace a la mortalidad por TBP en la ciudad de México, los datos obtenidos en el INER demuestran que aquella es mayor en el varón (67%), y que ocurre principalmente a partir de los 25 años. Cabe señalar que aunque en 1989 los índices más elevados se localizaron en junio, agosto y octubre, también aplica en este renglón lo mencionado en la parte final del párrafo anterior.

Otro componente importante de la TBP lo constituyen los regímenes terapéuticos. En este sentido, cobra una notable trascendencia el empleo de INH como base de los esquemas combinados que se aplican al paciente, en los que también destacan la RIF, la PZA y el EMB, a fin de prevenir posibles cepas resistentes a uno o más de los anteriores. Cabe mencionar que la toxicidad y el elevado costo de los anteriores provocan con frecuencia elevados índices de carencia y abandono de los regímenes terapéuticos por parte de numerosos enfermos, lo cual deberá neutralizarse a través de una mejor distribución de los fármacos en el territorio nacional y de intensificar los estudios tendientes a lograr fórmulas menos tóxicas y de menor duración -sin sacrificar eficacia-.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de la TB es aún muy elevada a nivel mundial, si bien las cifras máximas continúan obteniéndose en los países subdesarrollados; esto último se debe a que la enfermedad se asocia íntimamente a varios factores predisponentes, entre los que destaca el bajo nivel socioeconómico y educacional.
2. La TBP es la entidad clínica más frecuente, considerando a todas las afecciones relacionadas con M. tuberculosis.
3. En la Ciudad de México, las tasas más importantes de morbi-mortalidad por TBP se encuentran distribuidas desde los 15 años hasta las edades más avanzadas; no obstante, parece existir un mayor predominio entre los 25 y 64 años, edades en las que, por cierto, resulta un tanto notable la "mayor" vulnerabilidad a la enfermedad del sexo masculino.
4. En caso de demostrarse posteriormente su eficacia, es necesario que la vacunación alcance el 100% de cobertura en la República Mexicana, y que se trabaje más a fondo en algunos estados en los que a este problema no se le está concediendo la relevancia que merece.

- 5- Dada la frecuencia con la que los enfermos no acceden a los medicamentos y/o abandonan su tratamiento, es indispensable lograr el establecimiento de regimenes terapéuticos cortos, que adicionalmente resulten menos costosos y más efectivos.

IV. BIBLIOGRAFIA

1. Dutt A.K.: Update in tuberculosis: An overview, *Semin Respir Infect*, 1989; 4(3): 155-156.
2. Smith M.H.D.: Tuberculosis in children and adolescents, *Clin Chest Med*, 1989; 10(3): 381-395.
3. WHO. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the world health organization, *Tubercle*. 1991; 72: 1-6.
4. Davis B.D., Dulbeco R., Eisen H.N. and Ginsberg H.S.
TRATADO DE MICROBIOLOGIA.
Editorial Salvat
3a. Edición
Barcelona, 1985
5. Alarcón D.G.
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Editorial Salvat
1a. Edición
México, 1980
6. Bloch A.B., Rieder H.L., Kelly G.D., Cauthen G.M., Hayden C.H. and Snider D.E.: The epidemiology of tuberculosis in the United States, *Semin Respir Infect*, 1989; 4(3): 157-

170.

7. Starke J.R.: Prevention of tuberculosis, Semin Respir Infect, 1989; 4(4): 318-325.
8. Resumen, conclusiones y recomendaciones del taller internacional sobre " Investigaciones relativas al control y prevención de la tuberculosis a nivel mundial: con énfasis en la elaboración de una vacuna eficaz, BUICTER, 1988 63(4): 7-11.
9. Nisar M. and Davies P.D.: Tuberculosis-on the increase ?, Respir Med, 1991; 85: 175-176.
10. Stead W.W. and Dutt A.K.: Tuberculosis in the elderly, Semin Respir Infect, 1989; 4(3): 189-197.
11. Farreras V.P. and Rozman C.
MEDICINA INTERNA
Editorial Marin
8a. Edición
Barcelona - Bogotá - Buenos Aires, 1976
12. Freeman B.A.
BURROWS. TEXTBOOK OF MICROBIOLOGY
Saunders Company
22nd Edition
Philadelphia, 1985

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

13. Styblo K.: Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries, Rev Infect Dis, 1989; 11 (Suppl 2): S339-S346.
14. Enarson D.A.: Prevention of travel-associated illness: indications for BCG vaccination, Rev Inst Enf Res Mex, 1990, 3(1): 62-63.
15. Allen E.A.: Global view of tuberculosis, Rev Inst Nal Enf Resp Mex, 1990; 3(1): 51-54.
16. Villar Y.A.: La tuberculosis en la década de 1990, Bol Of Sanit Panam, 1991; 111 (5): 461-469.
17. ACET. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States, MMWR, 1989; 38(16): 268-272.
18. Glassroth J.: The physician's role in tuberculosis prevention, Clin Chest Med, 1989; 10(3): 365-374.
19. ACIP. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis a joint statement by the ACIP and the advisory committee for elimination of tuberculosis, MMWR, 1988; 37(43): 665-675.
20. Bass B.J. Jr.: Tuberculin test, preventive therapy and

- elimination of tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 1990;
141: 812-813.
21. American Thoracic Society. Diagnostic standar and
classification of tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 1990;
142: 725-735.
22. Braude I.A., Davis E.C. and Fierer J.
INFECTIOUS DISEASES AND MEDICAL MICROBIOLOGY
Saunders Company
2nd Edition
Philadelphia, 1986
23. ATS/CDC. Prevention and control of tuberculosis in
correctional institutions: recommendations of the
advisory commitee for the elimination of tuberculosis,
MMWR, 1989; 38(18): 313-325.
24. Sorensen R., González B. and Sepúlveda R.: Aspectos
inmunológicos de la vacunación BCG, Enf Respir Cir Torac,
1990; 6: 32-37.
25. Milstien J.B. and Gibson J.J.: Quality control of BCG
vaccine by WHO: a review of factors that may influence
vaccine effectiveness and safety, Bull WHO, 1990; 68(1):
93-108.
26. Fine P.E.M. and Rodríguez L.C.: Moder vaccines, Lancet,

1990; 335: 1016-1020.

27. Kelly P., Stinson J. and Clancy L.: Neonatal BCG its protective effect against childhood tuberculosis, *Thorax*, 1990; 45(4): 344.
28. Kassimi F.A., Abdullah K.A., Orainey O.I., Lambourne A., Bener A.B. and Hajja M. S.: Tuberculin survey in the eastern province of Saudi Arabia, *Respir Med*, 1991; 85: 111-116.
29. Springett V.H. and Sutherland I.: BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales, *Torax*, 1990; 45(2): 83-88.
30. Fine P.E.M.: The BCG story: lessons from the past and implications for the future, *Rev Infect Dis*, 1989; 11 (Suppl 2): S353-S359.
31. Grenberg D.P., Lax K.G. and Schechter C.B.: A decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with the BCG vaccination, *Am Rev Respir Dis*, 1991; 143: 490-495.
32. Barrera R.R., Montaño L.f.: Antigenos recombinantes: una alternativa de vacunación en la prevención de la tuberculosis, *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, 1991; 4(2): 63-66.

33. Kaufmann S.H.E.: Vaccines against tuberculosis: the impact of modern biotechnology, Scand J Infect Dis, 1990; Suppl 76: 54-59.
34. Wilkinson P.: Treatment of pulmonary tuberculosis in England and Wales, Thorax, 1990; 45(5): 334.
35. Hanson C.A. and Reichman L.B.: Tuberculosis skin testing and preventive therapy Semin Respir Infect, 1989; 4(3): 182-188.
36. Perez-Stable E.J. and Hopewell P.C.: Current tuberculosis treatment regimens. Choosing the right one for your patient. Clin Chest Med, 1989; 10(3): 303-338.
37. O'Brien R.J.: Present chemotherapy of tuberculosis, Semin Respir Infect, 1989; 4(3): 216-224.
38. Groosset J.H.: Present status of chemotherapy for tuberculosis, Rev Infect Dis, 1989; 11 (Suppl 2): S347-S352.
39. Sensi P.: Approaches to the development of new antituberculosis drug, Rev Infect Dis, 1989; 11 (Supp 2): S467-S470.
40. Rodríguez C.R.
VADENECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS

Dirección general de publicaciones UNAM

1a. Edición

México, 1984

41. Rosenstein E.
DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
Ediciones PLM
37a. Edición
México, 1991
42. Gangadharam P.R.J., Pratt P.F., Perumal V.K. and Issman M.D.: The effects of exposure time, drug concentration, and temperature on the activity of ethambutol versus Mycobacterium tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 1990; 141: 1478-1482.
43. Ormerod L.P., McCarthy O.R., Rudd R.M. and Horsfield N.: Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Res Med, 1991; 85: 291-294.
44. Geiter L. J. : Contribution of pyrazinamide to antituberculosis chemotherapy, J Infect Dis, 1991; 164: 610.
45. Davidson P.T.: Treating tuberculosis: what drug, for how long?, Ann Intern Med, 1990; 112(6): 393-395.
46. British Thoracic Society, The management of pulmonary

- tuberculosis in adult notified in England and Wales in 1988, *Respir Med.* 1991. 85: 319-323.
47. Steele M.A., Burk R.F. and Desprez R.M.: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis, *Chest*, 1991; 99(2): 465-471.
 48. Glassroth J.: Tuberculosis treatment. Risk, benefit and perspective, *Chest*, 1991; 99(2): 266-267.
 49. Reis F.J. C., Bedran M.B.M., Moura J.A.R., Assis I. and Rodrigues M.E.S.: Six month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children, *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 996-999.
 50. Combs D. L., O'Brien J.R. and Geiter L.J.: USPHS Tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability, *Ann Internal Med*, 1990; 112: 397-406.
 51. Cambell I.: Any questions, *Tubercle*, 1990; 71: 149.
 52. Venn J., Casey E.C., Aoki M., Catena E., Aramburu C., Quast U., Comisión de control de la tuberculosis, BUICTER 1989; 64(1): 48-51.
 53. Fishman A.P.
TRATADO DE NEUMOLOGIA

Ediciones Doyma

2a. Edición

Barcelona, 1991

54. Werhane M.J., Snukst-Torbeck G. and Schraufnagel D.: The tuberculosis clinic, Chest, 1989; 96(4): 815-818.
55. Ormerod L.P. and Prescott R.J.: Inter-relations between relapses, drug regimens and compliance with treatment in tuberculosis, Respir Med, 1991; 85: 239-242.
56. Garza C. J.: La tuberculosis pulmonar y su tratamiento, Neumol y Cir Torax, 1991; L(1): 28-33.
57. Prenti F.: New experimental drug for the treatment of tuberculosis, Rev Infect Dis, 1989; 11 (Suppl 2): S479-S483.
58. Pacheco C.R.: Aspectos operacionales en la implementación del tratamiento anti-tuberculoso de corta duración, Salud Pública Mex, 1985; 27(1): 31-39.
59. Cynamon M. H. and Klemens S.P.: New antimycobacterial agents, Clin Chest Med, 1989; 10(3): 355-364.
60. Dickinson J.M. and Mitchison D.A.: In vitro activities against Mycobacteria of two long acting rifamycina, FCE22807 AND CGP40/469A (SPAS-565), Tubercle, 1990; 71:

109-115.

61. Bhatti N., Chronos N., White J.P., Larson E.: A case of resistant tuberculosis, *Tubercle*, 1990; 71: 141-143.
62. Grange J.M.: Immunotherapy of tuberculosis, *Tubercle*, 1990; 71: 237-239.
63. Stanford J. L.: Simposio sobre la tuberculosis (Cont). Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, *BUICTER*, 1989; 64(1): 37-39.
64. Fernández de Castro P.J.: Tuberculosis. Perspectivas en México, *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*, 1990; 3(1): 55-61.
65. Pacheco R.C. y Olvera C.R.: Control de la tuberculosis en México, *Bol Of Sanit Panamá*, 1988; 105(1): 34-44.
66. Gloyd S., López J.L., Mercado F.J. y Durning J.: Riesgo de infección por Mycobacterium tuberculosis en Jalisco, México, *Bol Of Sanit Panamá*, 1991; 111(5): 393-401.
67. Secretaría de Salud
ANUARIO ESTADISTICO
Dirección general de servicios técnicos y proyectos especiales.
México, 1989
68. Secretaría de Salud

MORTALIDAD

Dirección de estadística

México, 1988

69. McAdam M.J., Bruckner W.P., Scharer L.L., Crocco A.J. and Duff E.: The spectrum of tuberculosis in a New York city men's shelter clinic (1982-1988), Chest, 1990; 97: 789-805.
70. Peñafiel A. Principales enfermedades regionales de la República Mexicana, Salud Pública de Méx, 1991; 33(1): 35-37.