

11227
210

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
Departamento de Medicina Interna
Instituto de Investigaciones Biomédicas
U.N.A.M. Departamento de Inmunología

Evaluación Clínico-Inmunológica de la Tuberculosis y su Relación con la Respuesta al Tratamiento.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

Dra. Clara Cristina Sánchez Rodríguez



IMSS

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



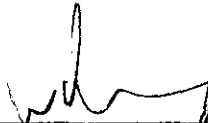
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

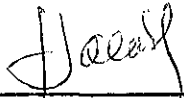
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ASESORES CLÍNICOS:

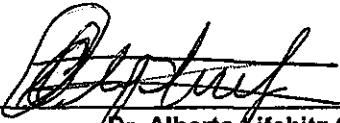


Dr. Nihels Wachter Rodarte
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

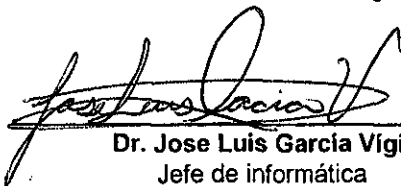




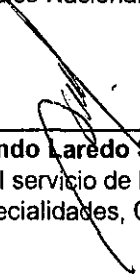
Dr. José Halabe Cherem
Jefe de División de Medicina Interna
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.



Dr. Alberto Lifshitz G
Jefe de Educación Médica
Centro Medico Nacional Siglo XXI



Dr. Jose Luis Garcia Vigil
Jefe de informática
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dr. Fernando Laredo Sánchez
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.

ASESOR BÁSICO DEL TRABAJO EXPERIMENTAL DE LABORATORIO:



Dr. Raúl Mancilla Jiménez
Investigador y Secretario Académico
Instituto de Investigaciones Biomédicas

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. ANTECEDENTES	7
2.1. IMPORTANCIA DE LA TUBERCULOSIS	7
2.2. SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN	7
2.3. ESPECTRO INMUNOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS	9
2.4. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS	10
2.5. INMUNOPATOGENIA DE LA TUBERCULOSIS	11
2.6. TRATAMIENTO	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
4. HIPÓTESIS	16
5. OBJETIVOS.....	17
6. DISEÑO EXPERIMENTAL	18
7. PACIENTES Y MÉTODOS	19
7.1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA	19
7.2. EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA	20
8. TRATAMIENTO	23
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
10. RESULTADOS	24
10.1. HALLAZGOS CLÍNICOS, DE LABORATORIO Y GABINETE	24
TABLA 1. ANTECEDENTES Y DATOS GENERALES	25
TABLA 2. SÍNTOMAS GENERALES Y RESPIRATORIOS	26
TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES.....	27

TABLA 4. CUADRO CLÍNICO, HALLAZGOS RADIOGRAFICOS Y BACTERIOLOGICOS	28
TABLA 5. CLASIFICACIÓN Y HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	29
FIGURA 1. PROYECCIÓN DE LOS SEGMENTOS PULMONARES	32
10.2. EVALUACIÓN INMUNÓLOGICA Y TABLA 6.....	33
10.2.2. RESPUESTA AL PPD	34
TABLA 7. RESPUESTA AL PPD	35
10.2.3 HALLAZGOS Y CLASIFICACIÓN DEL INMUNOBLOT	36
FIGURA 2. REATIVIDAD POR INMUNOBLOT DE CONTROLES	37
FIGURA 3. REACTIVIDAD POR INMUNOBLOT DE ENFERMOS	38
10.2.4. ELISA CON EPT Y TABLA 9. ELISA CON EPT EN SANOS.....	39
TABLA 10. ELISA CON EPT EN ENFERMOS	40
10.2.5. TABLA 11. ELISA CON P-30/31 EN SANOS.....	41
10.2.5. ELISA CON P-30/31 Y TABLA 12	42
10.4. TRATAMIENTO Y TABLA 14.....	43
TABLA 14. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	44
10.4.1. FACTORES PRONÓSTICOS ANALIZADOS	45
TABLA 15. ELISA CON EPT Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	46
TABLA 16. ELISA CON P-30/31 Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	47
TABLA 17. FACTORES PRONÓSTICOS ALAZIZADOS	48
11. CASOS CLINICOS	49
12. DISCUSION	54
13. CONCLUSIONES	61
14. REFERENCIAS	62

2000

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

Este estudio se realizó en el Hospital Rural Solidaridad de Coscomatepec, Veracruz y en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. Su objetivo fue evaluar la extensión clínica de la enfermedad y el estado inmunológico inicial del enfermo con tuberculosis pulmonar activa en relación con el resultado al tratamiento. Se incluyeron en el estudio 55 enfermos con tuberculosis (TB) y 15 sujetos controles. De los 55 enfermos con TB, 52 presentaron TB pulmonar diagnosticados por clínica, hallazgos radiográficos, baciloscopía, cultivo y por intradermoreacción con PPD (Derivado Proteico Purificado) y 3 TB ganglionar diagnosticados por biopsia ganglionar. Los pacientes con TB pulmonar fueron clasificados de acuerdo a la extensión radiográfica de la enfermedad, el estado inmunológico y la respuesta al tratamiento. A todos se les administró el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) primario, secundario, ó reforzado según las características individuales de los pacientes.

Los indicadores no inmunológicos analizados fueron: el antecedente de tuberculosis el cual fué estadísticamente significativo con una p : 0.035 al analizar los pacientes con tuberculosis de primera vez contra los pacientes con recaídas, la extensión de la enfermedad también fue estadísticamente significativa al comparar los enfermos con enfermedad localizada contra los enfermos con enfermedad moderada y diseminada se obtuvo una p : 0.0035; Entre los indicadores inmunológicos, se analizó el antecedente de vacunación con BCG, la intradermoreacción con PPD, los títulos de anticuerpos séricos por ELISA con un extracto proteico total (EPT) y con la proteína de 30/31 kD (P-30/31) de *M. tuberculosis* H37/Rv y el patrón de bandas por Inmunoblot, entre estos el de más valor pronóstico fue la serología con P-30/31. Al analizarse los títulos de anticuerpos con el ELISA con P 30/31 se observó que los enfermos con títulos positivos curaron en mayor proporción que los enfermos con títulos negativos con una p : 0.00055

2. ANTECEDENTES

2.1. IMPORTANCIA DE LA TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) pulmonar es una enfermedad infecciosa producida por un complejo de micobacterias que incluye *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti* (1). La Organización Mundial de la Salud reportó en 1998 que una de cada 3 personas en el mundo esta infectada en forma latente por *M. tuberculosis*. A nivel mundial en 1997 se presentaron 7.25 millones de casos nuevos de TB y se registraron 2,908 000 muertes. La mayoría de los casos ocurrieron en el Sureste de Asia, en Africa y en países del este del Pacífico (2). El aumento creciente de casos nuevos y su característica de pandemia han llevado a especular acerca de las posibles causas del resurgimiento de la TB. Dichos factores incluyen mutaciones genéticas del bacilo con modificaciones en su virulencia y desarrollo de resistencia a los antifímicos (3,4). Otro factor importante en el resurgimiento de la TB es la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), enfermedad caracterizada por disminución de los linfocitos T CD4 +, los cuales son cruciales en la protección inmunológica en contra de *M. tuberculosis*. (5) Otros factores predisponentes a considerar son la desnutrición (6), algunas alteraciones metabólicas como la insuficiencia renal y el uso de corticoesteroides y antimetabolitos (7) que deprimen la respuesta inmune mediada por células (8).

2.2. SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN

Al igual que ocurre con otras infecciones hay individuos que son más susceptibles que otros a la TB (9). Se han realizado estudios genéticos sobre el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) sin que hasta la actualidad se halla llegado a un consenso general sobre resistencia o susceptibilidad a la TB relacionado con el CPH (10). En estudios de prevalencia se ha observado una relación entre CPH DR1, DR2 y DQ B1*0503 y susceptibilidad a la TB, sin embargo se necesitan más investigaciones para confirmar lo anterior (11).

Recientemente se han hecho observaciones que involucran a otros genes en la susceptibilidad a la TB y a otras infecciones intracélulares. Como son el gen de la *IL-12* (12), del *TNF- 2* y el gen que codifica para la proteína *Nramp-1* que se expresa en macrófagos y que parece participar en el transporte de nítritos al fagolisosoma permitiendo así la destrucción del bacilo (13). En una población del Oeste de Africa se describió la asociación de polimorfismos en el gen *Nramp-1* y susceptibilidad a la tuberculosis (14). Entre los factores del huésped que influyen en la susceptibilidad a la TB, además de los genéticos está el estado del sistema inmunológico al contacto con la micobacteria (15,16). La mayor parte de las personas, al entrar en contacto con el bacilo, son capaces de desarrollar una respuesta protectora que limita la infección destruyendo los bacilos y en otras manteniéndolos en estado latente. La población que por algún motivo se encuentra deficiente en la inmunidad celular es la que desarrolla las formas más graves de la enfermedad. Es particularmente importante la deficiencia de linfocitos T CD4+ como se observa en la Insuficiencia renal y en el SIDA, condiciones en las cuales hay un incremento de más de 10 veces en la incidencia de TB comparado con la población general (17,18).

M. tuberculosis infecta preferencialmente al pulmón pero puede diseminarse a prácticamente todos los órganos de la economía dando lugar a una gran variedad de cuadros clínicos (19). Con la reemergencia de la TB y la aparición del SIDA han aumentado las formas extrapulmonares relacionadas principalmente con formas diseminadas (20), dando lugar a cuadros intestinales (21,22), renales, óseos y cutáneos (23,24,25,26). Existen tejidos que son propicios para el desarrollo de la infección, permitiendo una gran replicación bacilar, como son los ápices pulmonares, sin embargo otros, como la serosa pleural, parecen resistir la infección observándose formas autolimitadas que curan aún sin tratamiento antifímico (27).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3. ESPECTRO INMUNOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS.

Lenzini y col, en 1977 correlacionaron datos inmunológicos con el espectro clínico de la enfermedad, identificando 2 grupos polares y dos intermedios: reactivo-reactivo, reactivo-intermedio, areactivo-intermedio y areactivo-areactivo, la respuesta inmune celular fue valorada por la reactividad cutánea al PPD y la respuesta de inmune humoral fue analizada por inhibición de la migración leucocitaria, reacciones de precipitación en gel y hemaglutinación. Además, estos autores clasificaron a la TB basandose en patrones radiográficos previamente establecidos, encontrando que los pacientes reactivos (con respuestas positivas al PPD y con títulos de anticuerpos bajos) presentaban enfermedad localizada con infiltrados micronodulares y buena respuesta al tratamiento. En el polo opuesto los pacientes areactivos-areactivos (con PPD negativo y títulos de anticuerpos altos) presentaron enfermedad diseminada y muy pobre respuesta al tratamiento (27).

Para estudiar la inmunidad celular se han utilizado principalmente pruebas *in vitro* en las cuales los linfocitos T del paciente tuberculoso se exponen a lectinas como la fitohemaglutinina, al PPD y a otros antígenos. En general estos estudios han demostrado que hay una correlación directa entre una disminución de la respuesta *in vitro* y la gravedad de la TB. Recientemente se han introducido métodos más sofisticados para evaluar la forma en que el paciente tuberculoso reacciona inmunológicamente en contra del bacilo y las posibles repercusiones de esta respuesta en el curso de la enfermedad. Entre los métodos más empleados se encuentran la determinación de subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo con anticuerpos monoclonales y la determinación de las citocinas que están produciendo los linfocitos T *in vitro* (28)

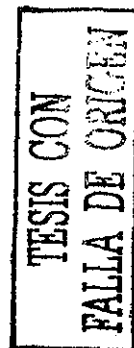
En leishmaniasis y en lepra se ha observado que mientras que la respuesta Th-1 (producción predominante de interferón gamma e IL-2) parece tener un papel protector, un patrón de citocinas de tipo Th-2 (IL-4, IL-10) es permisivo para el desarrollo de estas infecciones (29,30). El papel de los métodos anteriores en la evaluación inmunológica del paciente tuberculoso

está aun por definirse y constituye una línea de investigación de gran interés tanto para las ciencias básicas como para la clínica (31).

2.4. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

La TB tiene un espectro de síntomas clínicos muy variado, por lo que es un reto para el médico establecer el diagnóstico oportunamente. Lo primero es tener la sospecha del diagnóstico y posteriormente usar las herramientas necesarias para confirmar el diagnóstico. Entre estas, la radiografía de tórax ocupa un lugar preponderante, ya que la presentación pulmonar continua siendo la más frecuente (32,33). Para confirmar el diagnóstico de TB activa, se utilizan métodos microbiológicos entre los que destacan el cultivo de esputo el cual tiene una especificidad del 100%, y una sensibilidad del 27%. De los medios de cultivo tradicionales más usados esta el medio sólido basado en huevo, el Lowestein-Jensen con el cual se obtienen resultados 4 a 6 semanas después de la siembra. Otros medios basados en agar (7H10, 7H11) son más rápidos, obteniéndose resultados entre 2 y 4 semanas. Entre los medios líquidos esta el Middlebrook 7H12, comercializado como BACTEC 12 B, que se basa en la detección radiométrica del crecimiento micobacteriano que contiene 5 antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes no micobacterianos (34). Entre las técnicas más difundidas y de mayor valor, ya que es empleada como método de elección para el tamizaje de grandes poblaciones es la baciloscopia, que identifica bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) (2) pero no asegura su identidad, para lo cual se requiere del cultivo y el empleo de pruebas bioquímicas y de técnicas de biología molecular (35,36).

No obstante que la prueba del PPD parece tener un valor incuestionable en la evaluación inmunológica del paciente tuberculoso, su valor en el diagnóstico está sujeto a múltiples variables que van desde su procedencia, el manejo del biológico, su aplicación y la interpretación de la prueba (37). En países con incidencias bajas de TB, la respuesta al PPD es un criterio diagnóstico de gran importancia y puede justificar el establecimiento de un tratamiento antifímico. En cambio, en países como el nuestro donde la mayoría de los individuos responde al PPD, su utilidad como prueba diagnóstica es



pobre. En el diagnóstico de la TB se han utilizado una variedad de métodos serológicos como son la hemaglutinación, la fijación del complemento, la inmunoelectroforesis y en los últimos años el ELISA utilizando mezclas antigénicas complejas y antígenos micobacterianos nativos purificados o recombinantes (38,39,40). Hasta la fecha ninguno de los métodos mencionados ha sido incorporado plenamente al estudio rutinario del paciente tuberculoso.

Un método relativamente nuevo es el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se ha venido empleando en estudios piloto con resultados prometedores. El uso clínico de esta prueba, sin embargo, está limitado por lo difícil de su implementación.

2.5. INMUNOPATOGENIA DE LA TUBERCULOSIS

La vía habitual de la infección por *M. tuberculosis*, es la respiratoria por la inhalación de las gotitas de Flugger que contienen el bacilo (41), las cuales por su tamaño alcanzan los alvéolos pulmonares donde la micobacteria es fagocitada por macrófagos alveolares que se localizan en el epitelio simple de la pared alveolar. Dentro del macrófago la bacteria es destruida, en algunos casos procesando y expresando péptidos unidos a moléculas del CPH tipo II y tipo I que son reconocidas por los linfocitos T CD4+, estimulando la producción de citocinas y la lisis del macrófago a través de las células CD8+. Se han descrito mecanismos micobacterianos que inhiben la destrucción del bacilo el cual, escapa así, del sistema inmune utilizando al macrófago para su replicación activa ocasionando el estallamiento celular y la diseminación de la infección a células cercanas, alcanzando los ganglios linfáticos y después la circulación sanguínea, ocasionando así TB diseminada (41). Ligado con estos mecanismos se ha descrito en el estado de infección primaria la presencia del complejo de primoinfección de Ranke que es una área de alveolitis, linfangitis y adenitis que cuando se resuelve se calcifica dando lugar al nódulo de Ghon que representa la única fuente de antígenos micobacterianos y es responsable de la existencia de anticuerpos antimicobacterianos y de una respuesta positiva al PPD en individuos con TB latente (42). La mayor parte de los casos de TB activa en el adulto se deben a reactivación de este foco primario. La

capacidad del bacilo de la TB para entrar en un estado de latencia donde la disminución de su metabolismo lo hace resistente a los antifímicos, es un factor de gran importancia que es necesario dilucidar e impedir para poder erradicar la TB.

Las células principales, pero no exclusivas involucradas en la respuesta inmune protectora contra *M. tuberculosis* son el macrófago y el linfocito T. El macrófago en respuesta a la infección por *M.tuberculosis*, produce IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β , todas involucradas en la patogenia de la TB. La IL-1 es un pirógeno endógeno que participa activamente en la producción de la fiebre, característica de la enfermedad. La IL-6 aumenta la producción de células B activadas, participando en la hiperglobulinemia que se observa en la mayoría de los casos de TB. El TNF- α sinergiza su efecto con el INF- γ , contribuyendo a la destrucción tisular y a la producción de la lesión patognomónica de la TB: el granuloma caseoso, participan también en la producción de la fiebre, pérdida de peso y en la necrosis tisular característica de la TB. La IL-10 inhibe la producción de citocinas inflamatorias producidas por los linfocitos T y macrófagos. El TGF- β inhibe la proliferación de linfocitos T y la función efectora del macrófago, lo que contribuye a limitar la producción de citocinas proinflamatorias, favoreciendo la replicación bacteriana, disminuyendo así la magnitud del daño tisular pero ejerciendo un efecto deletéreo en el control de la infección (43). Entre los factores de la micobacteria, no se han identificado toxinas o componentes propios relacionados con las manifestaciones clínicas o con el daño a los tejidos. Sin embargo se han descrito factores de virulencia entre los cuales destacan: una catalasa-peroxidasa que inhibe la producción de radicales de oxígeno, *mce*, que codifica para un factor de colonización de los macrófagos y *sigA* que puede ocasionar atenuación de la bacteria. Con la reciente caracterización molecular completa del genoma de *M. tuberculosis* se espera un avance importante en la identificación de componentes micobacterianos relevantes en la patogenia de la TB (44).

2.6. TRATAMIENTO

A principios del siglo XVIII no se conocía la cura para la TB, sin embargo ya se realizaban intentos para su manejo los cuales consistían en la aplicación de suero inmune a los enfermos, los que se obtenían de animales como conejos, caballos e incluso de humanos, obteniendo resultados variables. Esta terapéutica se abandonó debido a las complicaciones relacionadas con reacciones de hipersensibilidad a los componentes del suero. Desde entonces se especulaba sobre el papel protector de los anticuerpos y otras sustancias presentes en el suero (45). A principios del siglo XIX, en 1944 con la introducción de la estreptomycin por Selman Waksman, inicia la era de la quimioterapia dejando atrás las terapéuticas basadas en reposo al aire libre, seroterapia y dieta. El inicio de la quimioterapia se acompaña de un gran éxito ya que se descubren además la isoniacida, la pirazinamida, el etambutol y recientemente se incorpora el empleo de la rifampicina para el manejo específico de la TB con una eficiencia superior al 95%, la cual continuo hasta mediados de la década de los 80s cuando se observó un aumento progresivo en la incidencia de la TB, que se atribuyó a múltiples factores entre ellos un incremento preocupante de bacterias resistentes a uno o mas antifímicos. El principal factor de esta multidrogoresistencia (MDR) parece ser la falta de adherencia al tratamiento lo que propicia que la bacteria mute y adquiera factores de resistencia (46). En 1997 la OMS reportó que los países con peores programas de control poseían las prevalencias más altas de MDR. Por ejemplo, en Latvia el 22% de los pacientes poseían cepas MDR (44). En México, en un estudio realizado en el INDRE, se reportó una resistencia primaria del 3% y una resistencia secundaria del 72%, siendo hacia isoniacida en el 52.3%, a estreptomycin en el 35.3% y a rifampicina en el 34.2%. (47)

Otros factores que inciden sobre la eficacia de la terapia es lo prolongado de los tratamientos habituales que propician el abandono por parte del paciente, la falta de métodos para el diagnóstico oportuno como son el aislamiento y cultivo adecuados de la bacteria, la falta de pruebas eficaces de sensibilidad a antifímicos y así mismo, la falta de medicamentos (48). Por otra

parte la micobacteria es naturalmente resistente a muchos antibióticos principalmente por su gran bicapa de lípidos. Los antifímicos de primera línea continúan siendo la isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol ó estreptomícina, los cuales interfieren principalmente en el recambio metabólico de la pared de lípidos afectando así con su replicación y sobrevivencia. Una de las medidas adoptadas por la Secretaría de Salud y Asistencia Pública para combatir el abandono del tratamiento es la utilización del TAES que consiste en la administración de 4 ó 5 antifímicos por un periodo mínimo de 6 meses (49).

3. JUSTIFICACIÓN

El estudio del enfermo con TB se ha enfocado principalmente al diagnóstico y al tratamiento, siendo escasos los estudios en los cuales se analiza el estado inmunológico del paciente tuberculoso y la influencia de este sobre el curso y pronóstico de la enfermedad.

Durante el desarrollo de trabajos experimentales se han empleado diferentes métodos para valorar la respuesta inmunológica. Después del descubrimiento del agente causal de la TB por Robert Koch se han venido empleando diferentes métodos para el diagnóstico y la evaluación de la relación huésped- parásito. En TB las primeras técnicas empleadas para valorar la respuesta inmune celular fueron la aplicación intradérmica de la llamada tuberculina vieja y actualmente el PPD. Posteriormente se han utilizado estudios *in vitro*, la inhibición de la migración de leucocitos, y actualmente con la evolución de la tecnología se emplean la inmunoelectrotransferencia y el ELISA. Con el advenimiento de la citometría de flujo (FACS) y de los anticuerpos monoclonales es posible ahora analizar poblaciones celulares y su papel en la respuesta del huésped, tanto en enfermedades no infecciosas que afectan directamente el estado inmune, como lo es la desnutrición ó en enfermedades de origen infeccioso con repercusión directamente en el sistema inmune como lo es la TB ó enfermedades típicamente inmunológicas como las autoinmunes.

En este trabajo se utilizó un conjunto de estudios sencillos y rápidos como son el empleo del PPD, el inmunoblot y el ELISA con extracto proteico total y con un antígeno purificado, para evaluar el estado inmunológico del enfermo y tratar de encontrar parámetros inmunológicos que sirvan como indicadores pronósticos que nos informen acerca del probable desenlace de la enfermedad.

4. HIPÓTESIS

Existe parámetros inmunológicos como la respuesta al PPD y otros no analizados rutinariamente que pueden servir como factores pronosticos en el enfermo con tuberculosis activa.

5. OBJETIVOS :

- Realizar un estudio prospectivo de pacientes con tuberculosis pulmonar no seleccionados en una zona rural empobrecida del estado de Veracruz.
- Realizar intradermorreacciones con PPD al ingreso para evaluar la inmunidad celular.
- Evaluar la respuesta inmune humoral por inmunoblot y ELISA.
- Correlacionar los datos inmunológicos con el curso y pronóstico de la enfermedad.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Las características del estudio fueron: longitudinal, observacional, prospectivo y comparativo.

7. PACIENTES Y MÉTODOS:

7.1. EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA:

A todos los individuos con sospecha clínica de TB activa se les realizaron estudios bacteriológicos y radiológicos, para descartar o confirmar el diagnóstico de TB pulmonar. Una vez corroborado el diagnóstico se incluyeron en el grupo de estudio y se les realizó PPD, BAAR y cultivo. La población estudiada pertenecía a un área rural del estado de Veracruz, con estrato socioeconómico muy bajo. Se incluyeron 55 pacientes, hombres y mujeres con edades entre 17 y 70 años, los cuales 52 reunieron los criterios de TB pulmonar activa señalados por la Sociedad Americana de Tórax y 3 se diagnosticaron como TB ganglionar por biopsia ganglionar. Los criterios para diagnóstico de TB pulmonar se basaron en hallazgos clínicos, radiológicos, en la respuesta a la aplicación intradérmica del PPD y demostración del bacilo de la tuberculosis por baciloscopia y/o cultivo de esputo. En todos los pacientes se analizó la respuesta inmune humoral antimicobacteriana por inmunoblot y ELISA. A todos los pacientes se les realizó la prueba de ELISA para detectar anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia adquirida, la cual fue negativa en todos los casos. Se llevo a cabo el seguimiento de los pacientes cada mes por interrogatorio y exploración física. La radiografía de tórax se realizó al ingreso y de control al terminar el tratamiento. Se realizaron series de 3 baciloscopías en esputo mensualmente.

La extensión radiografica fue clasificada según los criterios del Consejo de Investigación Médica Británico de la siguiente forma:

Categoría 1: Sin alteraciones, normal

Categoría 2: Afección unilateral de < 5 cm de parénquima pulmonar

Categoría 3: Afección unilateral de 5 a 15 cm del parénquima pulmonar

Categoría 4: Afección bilateral de > 15 cm del parénquima pulmonar

Categoría 5: Afección miliar bilateral

La enfermedad se clasificó en relación a la extensión pulmonar en leve o localizada (enfermos con radiografía en las categorías 1, 2), moderada o bilateral 3 y 4 y severa o miliar con categoría 5.

7.2. EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA

7.2.1. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE CÉLULAR POR INTRADERMORREACCIÓN CON PPD.

El PPD se obtuvo de la Gerencia General de Biológicos y Reactivos en presentación de frascos de 1 ml. A cada paciente se les aplicó 0.1 ml que equivalen a 2 unidades de tuberculina. El PPD se administró con una jeringa de 1 ml y una aguja de 27 X 13 mm por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo por la técnica de Mantoux. La lectura se realizó 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación, por palpación y medición de la papula en un eje transversal al del antebrazo, reportándose en milímetros. La prueba se consideró positiva cuando la induración midió 10 ó más mm, a las 48 hr de aplicado el PPD.

7.2.2. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL

7.2.2.1 CULTIVO DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* Y OBTENCIÓN DE UN EXTRACTO PROTEICO TOTAL (EPT) Y PURIFICACIÓN DE LA PROTEINA DE 30-31 kD.

Para obtener antígenos micobacterianos se realizaron los procedimientos que se describen a continuación. *Mycobacterium tuberculosis*, cepa H37/Rv, obtenida de la Gerencia General de Biológicos y Reactivos, se cultivó por 6-8 semanas en el medio sintético de Proskauer y Beck modificado por Youmans (50). Los bacilos se eliminaron por filtración de la siguiente manera: el medio de cultivo se filtró primero a través de un filtro Whatman y después sucesivamente a través de filtros (Millipore Products Division, Bedford, MA 01730) de 1.5, 0.45 y 0.22 μm . El medio de cultivo se precipitó con sulfato de amonio (0.5 g / 1 ml). El precipitado obtenido se dializó extensamente con agua destilada para obtener finalmente un extracto proteico total (EPT). El antígeno de 30-31 kD (P-30/31) se seleccionó para realizar estudios de ELISA por ser el antígeno más

frecuentemente reconocido por inmunoblot. Se obtuvo de la siguiente manera: El EPT fué separado por el método ácido-alcohólico de Seibert (51). Los diversos precipitados y sobrenadantes se analizaron por geles de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio (PAGE-SDS) e inmunoblot lo que permitió encontrar fracciones enriquecidas en P-30/31. Con estas fracciones se hizo un pool el cual se separó en un gel preparativo al 10%, y se tiñó con acetato de sodio 4 M, para identificar la banda deseada, la cual se cortó con tijeras y se sometió a elución con urea 6 M. La proteína obtenida se dializó contra agua bidestilada y se guardó a -20°C grados centígrados hasta su uso.

7.2.2.2. INMUNOBLOT

El EPT se separó en PAGE-SDS al 10 % bajo condiciones reductoras con 2- β -mercaptoetanol (52). Para llevar a cabo los estudios de inmunoblot, las proteínas micobacterianas separadas por PAGE-SDS se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Laboratorios BioRad, Richmond, VA, USA) en una cámara de transferencia (Idea Scientific, Corvallis, PA). Con el fin de bloquear sitios reactivos en el papel de nitrocelulosa, este se incubó toda la noche con albúmina bovina sérica al 3 % (Laboratorios Sigma, San Luis, MO, USA) en buffer de fosfatos (PBS) con Tween-20, 0.03%, toda la noche; se lavó con PBS-Tween 0.03%. El papel de nitrocelulosa con las proteínas transferidas se cortó en tiras de 5 mm, las que se incubaron con el suero de los pacientes a una dilución 1:10 en PBS-Tween 20, 0.03% por 3 horas a temperatura ambiente. Se realizaron 5 lavados con PBS-Tween 20, 0.03% y se incubó con proteína A marcada con peroxidasa (1:1000) por 90 minutos. Se realizaron cinco lavados con PBS antes de revelar la peroxidasa con 4-cloro-1-naftol y agua oxigenada por 15 minutos. Las tiras se lavaron con agua, se secaron y se fotografiaron para el análisis de bandas reactivas. El inmunoblot se clasificó según el número de bandas observadas en tres patrones: tipo 1: <5 bandas, tipo 2: de 5 a 10, tipo 3: >10 y según la intensidad de la banda en: negativa (0), leve (+/-, +), moderada (++) e intensa (+++). De acuerdo a lo anterior se clasificaron los resultados como negativos cuando la reactividad fue menor a la observada con los sueros control y positiva cuando el número de bandas fue mayor.

7.2.2.3. ELISA con EPT y con P- 30/31.

Se utilizaron placas de microtitulación de 96 pozos (Costar Corporation, Cambridge, MA, 02140, USA). Los pozos fueron sensibilizados con 0.5 µg de EPT o P- 30/31 en 100 µl de buffer de carbonatos, pH. 9.6, incubando a 37° C toda la noche. Después se realizaron lavados con PBS-Tween 20. Se bloquearon los sitios activos remanentes en el plástico con albúmina bovina sérica 1%, colocando 100 µl por pozo por 1 hora a 37° C. El suero se aplicó diluido 1: 500 en PBS-BSA (3%)-Tween (0.05%), por 1 hr, lavando después con PBS-Tween 20 al 0.05%, 3 veces (3 minutos cada vez). Se incubó con Proteína A- Peroxidasa, 1:1000 (Sigma) se lavo y se reveló con Orto-fenil-endiamina y peróxido de hidrógeno en citrato 0.1M, pH 4.5, por 4 minutos a 37° C. La reacción se detuvo con ácido sulfúrico 1 N, 50 µl por pozo. La densidad óptica se leyó en un procesador automático de ELISA a 492 nm (Ultra Microplate Reader UELx 808, Biotek Instruments, INC, Winoosk, UT.)

Se obtuvieron sueros de personas no enfermas para obtener un punto de corte (la densidad óptica promedio mas 2 DE), considerandose positivos para el ELISA con EPT todos los valores de 0.055 o más; además los títulos de anticuerpos se clasificaron en: bajos (0.100), moderados (0.100 a 0.200) y altos (> 0.200).

En el ensayo con P- 30/31, el punto de corte se obtuvo de la misma manera que para el ELISA con EPT. Todos los valores de 0.352 ó por arriba se consideraron positivos y se clasificaron arbitrariamente en bajos (<0.3), moderados (de 0.3- 0.5) y altos (> 0.5).

8. TRATAMIENTO

Se implementó el tratamiento recomendado por la Secretaría de Salud y Asistencia Pública, establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM 006 - SSA2 - 1993) publicado en el Diario Oficial de la Federación el 26 de Enero de 1995. La administración fué estrictamente supervisada en todos los casos, para disminuir con esto el abandono y la resistencia a las drogas (49).

El tratamiento primario consistió en Isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, y pirazinamida 1500 mg diarios hasta completar 60 dosis, seguido por un esquema de Isoniacida 800 mg y rifampicina 600 mg al día, dos veces por semana hasta completar 30 dosis.

El tratamiento de las recaídas consistió en Isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1500 mg y etambutol 1200 mg diarios por seis meses o un año, dependiendo de las baciloscopías, ya que si continuaban positivas después de seis meses de tratamiento se prolongo a 1 año.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable dependiente en este estudio fue la respuesta al tratamiento y las variables independientes fueron entre los parametros no inmunologicos: si se trataba de un caso de primera vez o de una recaída y la extensión de la enfermedad, en donde se compararon los pacientes con enfermedad localizada contra los que presentaron enfermedad avanzada o miliar. Entre los parametros inmunologicos se evaluó independientemente el antecedente de vacunación con BCG, la respuesta cutánea al PPD, el inmunoblot y los títulos de anticuerpos obtenidos por ELISA con EPT y con P-30/31, además se calculó el riesgo relativo y los intervalos de confianza (53).

8. TRATAMIENTO

Se implementó el tratamiento recomendado por la Secretaría de Salud y Asistencia Pública, establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM 006 - SSA2 - 1993) publicado en el Diario Oficial de la Federación el 26 de Enero de 1995. La administración fué estrictamente supervisada en todos los casos, para disminuir con esto el abandono y la resistencia a las drogas (49).

El tratamiento primario consistió en Isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, y pirazinamida 1500 mg diarios hasta completar 60 dosis, seguido por un esquema de Isoniacida 800 mg y rifampicina 600 mg al día, dos veces por semana hasta completar 30 dosis.

El tratamiento de las recaídas consistió en Isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg, pirazinamida 1500 mg y etambutol 1200 mg diarios por seis meses o un año, dependiendo de las baciloscopías, ya que si continuaban positivas después de seis meses de tratamiento se prolongo a 1 año.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable dependiente en este estudio fue la respuesta al tratamiento y las variables independientes fueron entre los parametros no inmunologicos: si se trataba de un caso de primera vez o de una recaída y la extensión de la enfermedad, en donde se compararon los pacientes con enfermedad localizada contra los que presentaron enfermedad avanzada o miliar. Entre los parametros inmunologicos se evaluó independientemente el antecedente de vacunación con BCG, la respuesta cutánea al PPD, el inmunoblot y los títulos de anticuerpos obtenidos por ELISA con EPT y con P-30/31, además se calculó el riesgo relativo y los intervalos de confianza (53).

10. RESULTADOS:

10.1. HALLAZGOS CLÍNICOS, DE LABORATORIO Y GABINETE.

10.1.1. ANTECEDENTES Y DATOS GENERALES.

El diagnóstico final en los 55 pacientes incluidos en este estudio fue de tuberculosis pulmonar en 52 y de tuberculosis ganglionar en 3. Veintinueve pacientes eran mujeres y 26 eran hombres. El rango de edad varió de 17 a 70 años, con una media de 40 años. El 60% de los enfermos se encontró entre los 17 y 50 años, rango de edad donde se localiza la población laboral productiva.

En la Tabla 1, se hace evidente la talla baja de los pacientes y sobretodo el estado de desnutrición. La desnutrición se valoró calculando el peso ideal para hombres y mujeres, el índice de deficiencia ponderal se empleó para estadificar la desnutrición en: leve (<10% de pérdida del peso ideal), moderada (>10 y <20%) y severa (>20%). Cincuenta y cinco por ciento de los enfermos presentaron desnutrición, de la cual 31% se presentó en hombres y 24% en mujeres. El 77% de la desnutrición identificada fue severa, 17% moderada y 6% leve. De los 30 pacientes identificados al inicio del estudio solo 6 recuperaron un peso ideal al terminar el tratamiento.

ANTECEDENTES Y DATOS GENERALES

PACIENTE	EDAD	SEXO	COMBE		Talla	DATOS GENERALES			
			Positivo	Negativo		Peso Ideal	Peso Inicial	Peso Final	% de Consultas
1	44	M		X	1.55	55	57	56.5	5
2	36	M		X	1.53	54	55.5	58	7
3	47	F		X	1.39	41.5	41	47.5	15
4	60	F		X	1.37	40	41	41	5
5	55	F		X	1.34	39	31	31	2
6	55	M		X	1.57	57	50.5	60	4
7	56	F	X		1.52	50	50	50	3
8	30	M		X	1.65	63	37	37	1
9	45	F	X		1.50	48	58	58	1
10	21	F		X	1.39	41.5	32	42.5	9
11	28	F	X		1.44	44.5	39	40	5
12	21	F		X	1.39	41.5	32	32	1
13	28	F		X	1.32	37	30	32	7
14	23	F	X		1.67	60	68	74	4
15	50	F	X		1.56	52	60	60	4
16	33	M	X		1.58	57	58.5	63	5
17	31	M	X		1.60	58	50	60.5	5
18	27	M	X		1.64	62	45	52	5
19	69	F	X		1.34	39	28	32	7
20	60	F	X		1.41	43	37	36	5
21	24	F	X		1.39	41.5	49.5	53	4
22	49	M		X	1.60	59	45	45	6
23	49	M		X	1.54	54.5	56	59.5	12
24	49	F	X		1.52	50	48.5	52	8
25	25	F	X		1.39	41.5	29	29	4
26	41	M		X	1.56	56	62	73	7
27	35	M	X		1.58	57	40	40	5
28	33	M		X	1.55	55	34	44	5
29	35	F		X	1.42	43	43	43	4
30	25	F		X	1.41	43	37	45	3
31	35	M		X	1.55	55	47	48	2
32	46	M		X	1.56	56	38	42	4
33	32	M		X	1.58	57	37	37	1
34	35	F		X	1.50	49	52	52	3
35	22	F	X		1.48	47	33	36	3
36	50	F	X		1.42	43	31	30.5	3
37	47	M		X	1.48	50	52.5	53	4
38	59	F		X	1.46	46	54	54	3
39	43	F		X	1.52	50	52.5	52	2
40	45	F	X		1.44	44.5	38.5	40	5
41	70	M		X	1.50	52	35	35	2
42	40	M		X	1.54	54.5	46	46	3
43	46	F		X	1.46	46	43	44	4
44	69	F	X		1.47	46	67	67	8
45	28	M	X		1.70	69	46	49	6
46	69	F	X		1.35	39	38	36	6
47	31	M		X	1.64	62	60	62	4
48	51	F		X	1.42	43	36	39	8
49	28	M	X		1.74	71	48	50	7
50	28	M	X		1.64	63	41	41	2
51	17	M	X		1.50	52	44	46	3
52	55	M		X	1.56	56	52	56	5
53	48	M	X		1.53	54	48	52	6
54	28	M		X	1.55	57	59	59	4
55	25	F	X		1.39	41.5	41.5	46	4

Tabla 1. En esta tabla sobresale la talla baja y la deficiencia ponderal clasificada como desnutrición en el 65% de los enfermos y en el 45% el antecedente de COMBE.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

SÍNTOMAS GENERALES Y RESPIRATORIOS

PACIENTE	ASTENIA	ADINAMIA	ANOREXIA	J. DE PESO	DIÁFORESIS	PIEBRE	TOS	HEMPTISIS	DISNEA
1	+	+	+	+	No	+	+	No	No
2	+	+	+	+	+	+	+	+	No
3	+	+	+	+	+	+	+	+	No
4	+	+	+	+	+	+	+	+	No
5	+	+	+	+	No	+	No	No	+
6	+	+	+	+	No	+	+	No	No
7	+	+	+	+	No	+	+	+	No
8	+	+	+	+	No	+	+	No	No
9	+	+	+	+	+	+	+	+	No
10	+	+	+	+	No	+	+	+	No
11	+	+	+	+	+	No	+	+	No
12	+	+	+	+	+	+	+	No	No
13	+	+	+	+	+	No	No	No	No
14	+	+	+	+	+	+	+	No	+
15	+	+	+	+	+	No	+	No	No
16	+	+	+	+	+	+	+	+	No
17	+	+	+	+	+	+	+	+	No
18	+	+	+	+	+	+	+	No	No
19	+	+	+	+	No	+	+	+	No
20	+	+	+	+	+	+	+	+	No
21	+	+	+	+	+	+	+	+	No
22	+	+	+	+	+	+	+	+	No
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	+	+	+	No
25	+	+	+	+	+	+	+	+	No
26	+	+	+	+	+	+	+	No	+
27	+	+	+	+	+	+	+	+	No
28	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+	+	+	No	+
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33	+	+	+	+	+	+	+	No	+
34	+	+	+	No	+	+	+	+	+
35	+	+	+	+	+	+	+	+	+
36	+	+	+	+	+	+	+	+	+
37	+	+	+	+	+	+	+	+	+
38	+	+	+	+	+	+	+	+	+
39	+	+	+	+	+	+	+	+	+
40	+	+	+	+	+	+	+	+	No
41	+	+	+	+	+	+	+	+	No
42	+	+	+	+	+	+	+	No	+
43	+	+	+	+	+	+	+	No	No
44	+	+	+	No	+	+	No	No	No
45	+	+	+	+	+	+	+	+	+
46	+	+	+	+	+	+	+	+	No
47	+	+	+	+	No	+	No	No	No
48	+	+	+	+	+	+	+	+	No
49	+	+	+	+	+	+	+	+	No
50	+	+	+	+	+	+	+	+	No
51	+	+	+	+	+	+	+	+	No
52	+	+	+	+	+	+	+	+	No
53	+	+	+	+	+	+	+	No	No
54	+	+	+	No	No	No	No	No	No
55	+	+	+	+	+	+	+	No	+

Tabla 2. La astenia, adinamia y anorexia se presento en el 100% de los enfermos. De los síntomas respiratorios llamo la atención la disnea en el 34.5% de los enfermos indicando una afección severa del sistema respiratorio por enfermedad avanzada.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En la Tabla 2 se anotan otros datos generales y los síntomas respiratorios principales. Todos los pacientes refirieron astenia, adinamia y anorexia; 94,5% pérdida de peso, 93% fiebre y 84% diaforesis. En cuanto a los síntomas respiratorios, 96% refirió tos, 69% hemoptisis y 34,5% disnea. Este último síntoma fue mas frecuente de lo habitual y pone de manifiesto la gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes. A continuación se muestra una tabla resumen de las manifestaciones clínicas más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	n=55
Astenia	100%
Adinamia	100%
Anorexia	100%
Pérdida de peso	95%
Fiebre	93%
Tos	96%
Diaforesis	84%
Hemoptisis	69%
Disnea	34.5%

Tabla 3. La tos fue el síntoma respiratorio más frecuente, llamo la atención el alto porcentaje de disnea que presentaron los pacientes al momento del diagnostico, lo que nos habla indirectamente de la severidad del cuadro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.1.2. ESTUDIOS BACTERIOLÓGICOS.

A todos los pacientes se les realizó BAAR en expectoración. En 39 (71%) se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes. En 16 pacientes las baciloscopías fueron negativas (29%). Se realizaron cultivos de expectoración en 42 casos utilizando el medio de Lowenstein-Jensen, de los cuales 14 fueron positivos (33%) y 28 (67%) negativos, ver tabla 4.

CUADRO CLINICO Y HALLAZGOS RADIOLOGICOS Y BACTERIOLÓGICOS

PACIENTE	CUADRO CLÍNICO	RADIOGRAFIA	BAAR	CULTIVO
1	SI	SI	+	Negativo
2	SI	SI	+	Negativo
3	SI	SI	Negativo	Negativo
4	SI	SI	Negativo	NR
5	SI	SI	+	Negativo
6	SI	NO	+++	Positivo
7	SI	SI	+++	NR
8	SI	SI	Negativo	Nil
9	SI	SI	+++	Nil
10	SI	SI	+	Negativo
11	SI	SI	++	Negativo
12	SI	SI	+++	Positivo
13	SI	SI	Negativo	NR
14	SI	SI	+++	Positivo
15	SI	SI	++	Positivo
16	SI	SI	++	Negativo
17	SI	SI	++	Negativo
18	SI	SI	++	Negativo
19	SI	SI	Negativo	Positivo
20	SI	SI	Negativo	NR
21	SI	SI	Negativo	Negativo
22	SI	SI	Negativo	Negativo
23	SI	SI	++	Positivo
24	SI	SI	Negativo	Positivo
25	SI	SI	++	Positivo
26	SI	SI	Negativo	Negativo
27	SI	SI	+	NR
28	SI	SI	+++	Positivo
29	SI	SI	+	NR
30	SI	SI	+	Negativo
31	SI	SI	+++	Positivo
32	SI	SI	+++	Contaminado
33	SI	NO	Negativo	Negativo
34	SI	SI	Negativo	Negativo
35	SI	SI	++	Negativo
36	SI	SI	Negativo	Negativo
37	SI	SI	+	NR
38	SI	SI	++	Positivo
39	SI	SI	Negativo	Negativo
40	SI	SI	Negativo	Negativo
41	SI	SI	++	Positivo
42	SI	SI	Negativo	Negativo
43	SI	SI	+	NR
44	SI	NO	+	Negativo
45	SI	SI	+++	Positivo
46	SI	SI	+	NR
47	SI	NO	-	Negativo
48	SI	SI	++	NR
49	SI	SI	+++	Positivo
50	SI	SI	+++	NR
51	SI	SI	+++	Negativo
52	SI	SI	++	Negativo
53	SI	SI	++	Negativo
54	SI	NO	+	Negativo
55	SI	SI	+	Negativo

Tabla 4. El 100% de los enfermos presentó cuadro clínico altamente sugestivo de tuberculosis el 90% presentó alteraciones en la radiografía posteroanterior de tórax, el BAAR se realizó en el 100% de los enfermos y el cultivo en el 76%.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

10.1.3. HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS.

El 100% de los pacientes presentó un cuadro clínico altamente sugestivo de tuberculosis pulmonar y de estos todos menos cinco presentaron cambios radiográficos compatibles con dicho diagnóstico, ver tabla a continuación.

EXTENSIÓN RADIOGRÁFICA

PACIENTE	EXTENSIÓN RADIOGRÁFICA
1	2
2	5
3	3
4	5
5	2
6	1
7	4
8	5
9	5
10	2
11	4
12	4
13	2
14	4
15	5
16	2
17	2
18	5
19	4
20	2
21	2
22	2
23	2
24	3
25	3
26	3
27	4
28	4
29	4
30	2
31	3
32	5
33	1
34	3
35	4
36	3
37	5
38	3
39	4
40	4
41	5
42	4
43	3
44	1
45	4
46	3
47	1
48	4
49	4
50	5
51	4
52	3
53	3
54	1
55	3

Tabla 5. El 96% de los enfermos con tuberculosis pulmonar presentaban alteraciones en la radiografía de tórax al momento del diagnóstico.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La radiografía se empleó como herramienta diagnóstica y para la clasificación de la enfermedad (54,55,56). De los 55 enfermos, 10 presentaron infiltrado miliar bilateral (categoría 5), 16 enfermedad moderada (categoría 4) 24 enfermedad localizada (categorías 2 y 3) y en 5 pacientes no hubo cambios radiográficos; en tres de estos pacientes se estableció el diagnóstico de tuberculosis ganglionar por biopsia ganglionar y en dos casos se diagnosticó TB pulmonar ya que sus baciloscopías fueron positivas (+++ y ++).

La gama de hallazgos radiográficos encontrada fue muy amplia desde lesiones recientes caracterizadas por infiltrados micro y macronodulares localizados en focos neumónicos difusos o confluentes hasta derrames pleurales y datos de cronicidad como son retracción de la tráquea, despegamiento de la pleura parietal, cavernas, calcificaciones e hipertrofia compensatoria pulmonar.

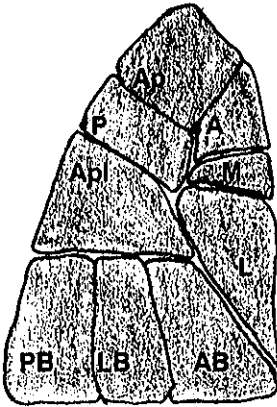
En 26 enfermos se observó afección de ambos pulmones, de los cuales 10 presentaron una afección miliar de patrón hematogénico típico con infiltrado micronodular en 9 casos y uno con infiltrado macronodular. Dieciséis pacientes presentaron patrón broncogénico característico con focos múltiples y con afección basal en la mayor parte. En 14 casos hubo afección unilateral con predominio del lóbulo inferior del pulmón izquierdo (9/14) y 5 con afección del lóbulo inferior del pulmón derecho. Se observó afección del lóbulo superior y segmento apical indicativo de lesión primaria, siempre en presencia de lesiones en el lóbulo inferior. En 30 casos se observaron cambios crónicos como son fibrosis, retracción de tejidos blandos y cavernas indicativo de cronicidad.

Previamente se ha establecido que la proyección de los segmentos pulmonares en la pared torácica tiene un índice de concordancia muy alto (75%) y que es un método, basado en la exploración física del área pulmonar muy útil para valorar la extensión y localización de las lesiones tuberculosas. (Figura 1a) Por lo tanto la exploración torácica es un procedimiento clínico confiable y de gran utilidad para valorar la enfermedad en un medio donde no exista la posibilidad de la radiografía, en este estudio encontramos una concordancia del 85%. Además la exploración de la zona suprarretrohiilar que

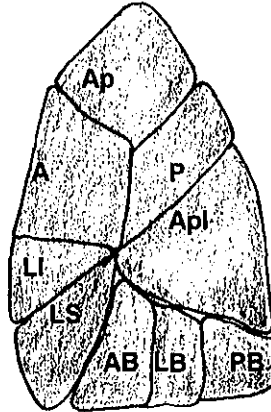
es la más frecuentemente afectada por la lesión primaria de la tuberculosis es accesible a la exploración física, permitiendo un diagnóstico certero en el 75% de los casos (57)

De acuerdo a este procedimiento el límite inferior de ambos pulmones se encuentra a la altura del arco posterior de la décima costilla que asciende hacia adelante pasando por la octava costilla en la línea axilar media hasta el apéndice xifoides; estas referencias varían en el niño donde suelen encontrarse más hacia arriba y en el anciano donde se localiza más inferiormente. La proyección de las cisuras es como sigue. La cisura mayor sigue una línea oblicua que parte de la cuarta apófisis espinosa dorsal, se dirige hacia abajo y hacia adelante siguiendo el borde espinal de la escápula desplazada al colocar el pliegue del codo frente a la cara y que se continúa hasta el punto de intersección de la línea media clavicular con la línea basal, descrita previamente. En el lado derecho quedan limitados los lóbulos superior y medio y en el lado izquierdo el superior del inferior. La proyección de la cisura horizontal corresponde a una horizontal trazada a la altura del arco anterior de la cuarta costilla derecha, delimita el lóbulo superior del medio. La homóloga del lado izquierdo corresponde al límite de las divisiones superior e inferior o lingular, Figura 1b.

a) PROYECCIÓN ANTERIOR DE LOS SEGMENTOS BRONCOPULMONARES



Pulmón Derecho



Pulmón Izquierdo

Ap: Apical, A: Anterior, P: Posterior, Ap I: Apical del Inferior, L: Lateral, PB: Posterior basal, LB: Lateral basal, AB: Anterior basal, LI: Lingular inferior y LS: Lingular superior

b) PROYECCION POSTERIOR DE LA ZONA SUPRARETROHILIAR

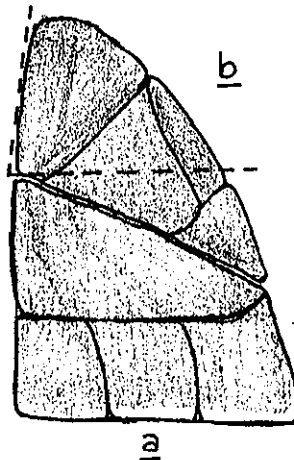


Figura 1. (a) Segmentos broncopulmonares, (b) Zona Supraretrohiliar, que corresponde al área pulmonar más frecuentemente afectada por la lesión primaria de la tuberculosis.

10.2. EVALUACION INMUNOLÓGICA:

10.2.1. VACUNACION CON BCG.

El antecedente de vacunación con BCG se investigo interrogando al enfermo y verificando la presencia de la cicatriz en la cara externa del brazo. De los 55 enfermos 34 presentaron la cicatriz. Un hallazgo sobresaliente fue el hecho de que de los 34 pacientes vacunados solo 3% presentaron tuberculosis miliar, mientras que 7 (33 %) de los 21 pacientes no vacunados la padecieron.

VACUNACIÓN CON BCG, RESPUESTA AL PPD Y SU RELACIÓN CON LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

PACIENTE	BCG	PPD	EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD
1	NEGATIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
2	NEGATIVO	POSITIVO	MILIAR
3	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
4	NEGATIVO	POSITIVO	MILIAR
5	NEGATIVO	NEGATIVO	LOCALIZADA
6	POSITIVO	POSITIVO	NORMAL*
7	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
8	NEGATIVO	NEGATIVO	MILIAR
9	POSITIVO	POSITIVO	MILIAR
10	POSITIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
11	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
12	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
13	NEGATIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
14	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
15	POSITIVO	POSITIVO	MILIAR
16	NEGATIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
17	NEGATIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
18	NEGATIVO	NEGATIVO	MILIAR
19	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
20	POSITIVO	NEGATIVO	LOCALIZADA
21	POSITIVO	NEGATIVO	LOCALIZADA
22	POSITIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
23	POSITIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
24	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
25	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
26	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
27	NEGATIVO	NEGATIVO	BILATERAL
28	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
29	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
30	POSITIVO	POSITIVO	LOCALIZADA
31	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
32	NEGATIVO	NEGATIVO	MILIAR
33	POSITIVO	NEGATIVO	NORMAL*
34	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
35	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
36	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
37	NEGATIVO	POSITIVO	MILIAR
38	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
39	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
40	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
41	POSITIVO	NEGATIVO	MILIAR
42	NEGATIVO	NEGATIVO	BILATERAL
43	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
44	POSITIVO	POSITIVO	NORMAL*
45	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
46	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
47	POSITIVO	POSITIVO	NORMAL*
48	NEGATIVO	NEGATIVO	BILATERAL
49	POSITIVO	NEGATIVO	BILATERAL
50	NEGATIVO	POSITIVO	MILIAR
51	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
52	NEGATIVO	POSITIVO	BILATERAL
53	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL
54	POSITIVO	POSITIVO	NORMAL*
55	POSITIVO	POSITIVO	BILATERAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 6. La vacunación con BCG no se relacionó con la respuesta al PPD pero sí relacionó directamente con el aumento de las formas severas, principalmente de los cuadros miliares, observados en este estudio.

10.2.2. RESPUESTA AL PPD.

A todos los pacientes se les aplicó el PPD según lo indicado en PACIENTES Y MÉTODOS. Las lecturas se llevaron a cabo a las 6, 24, 48 y 72 horas. De los 55 pacientes 38 fueron positivos ya que la induración midió 10 ó más mm. Se observó induración de 10 mm a las 6 h en 17 pacientes, 38 casos a las 72 h, este fenómeno de respuesta temprana ya a sido descrito previamente (27).

Un enfermo presentó desde las 6 horas de la aplicación del PPD, induración de todo el antebrazo, con aparición de vesículas y necrosis en el sitio de aplicación (fenómeno de Koch), la cual se autolimitó a los 7 días; se trató de una paciente de primer ingreso con enfermedad moderada con baciloscopías negativa que curó con el tratamiento.

Contrario a lo esperado no hubo una correlación clara entre el antecedente de vacunación con BCG y la respuesta al PPD, como se muestra en la tabla 6, ya que de los 34 pacientes vacunados sólo 24 fueron PPD positivos. La falta de respuesta al PPD de los pacientes vacunados podría atribuirse a diversos factores como son un mal manejo y aplicación del biológico y a la misma enfermedad que a menudo deprime la respuesta inmune celular (58,59).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESPUESTA AL PPD

PACIENTES	0	21	49	72/13
1	10	10	15	16
2	10	15	18	18
3	0	0	0	0
4	10	15	15	15
5	0	0	0	0
6	10	12	14	14
7	10	12	14	14
8	0	0	0	0
9	10	14	16	16
10	10	12	17	17
11	10	12	17	20
12	10	12	15	15
13	0	10	15	15
14	10	14	16	16
15	0	10	15	15
16	10	20	25	27
17	10	10	20	20
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	0	0	0	0
21	0	0	10	10
22	0	0	10	10
23	0	10	10	10
24	0	10	20	22
25	0	0	0	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	0	0	0	0
29	0	0	0	0
30	10	10	14	14
31	10	12	12	12
32	0	0	0	0
33	0	0	0	0
34	0	14	16	16
35	0	10	10	10
36	0	0	10	12
37	0	10	12	12
38	0	10	10	10
39	10	15	NV	NV
40	10	10	18	18
41	0	0	0	0
42	0	0	0	0
43	6	10	14	15
44	0	10	12	14
45	0	10	12	12
46	0	10	12	14
47	0	10	14	14
48	0	0	0	0
49	0	0	0	0
50	0	8	12	12
51	0	10	12	12
52	0	10	12	12
53	0	10	12	12
54	0	10	12	12
55	0	10	12	12

Tabla 7. En una proporción importante de enfermos se observó una reacción temprana a los componentes del PPD que se debe a una reacción basofílica principalmente

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

10.2.3. INMUNOBLOT.

Por este método se busco analizar de una manera principalmente cualitativa la respuesta inmune humoral del paciente con tuberculosis. Se utilizaron como controles 10 sueros de individuos sanos con los que se observó reconocimiento muy esporádico de una y hasta dos bandas. El suero de 12 pacientes dió resultados completamente negativos. Tomando en consideración el número de bandas reactivas y la intensidad del reconocimiento se observó una gran variedad en los patrones de reconocimiento (Figura 3). En 7 casos fue muy intenso. El antígeno mas frecuentemente reconocido (16 casos) fue el doblete de 30-31 kD, al que por este estudio puede ser considerado el antígeno inmunodominante, lo cual ya ha sido observado en otros estudios (60). El número de bandas reactivas no se relacionó con la extensión de la enfermedad. En algunos casos se observó un barrido intensamente marcado que podría corresponder a lipoarabinomanana; en estos casos los títulos de anticuerpos por ELISA con EPT fueron muy altos.

INTENSIDAD POR INMUNOBLOT

INTENSIDAD	PACIENTES
Negativo	12
Leve	14
Moderado	15
Intenso	7

Tabla 8. El inmunoblot se realizó en 47 pacientes utilizando un extracto proteico total obtenido del medio de cultivo de *M. tuberculosis* H37/Rv. El suero se diluyó 1/10. Las bandas reactivas se revelaron con Proteina A-peroxidasa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

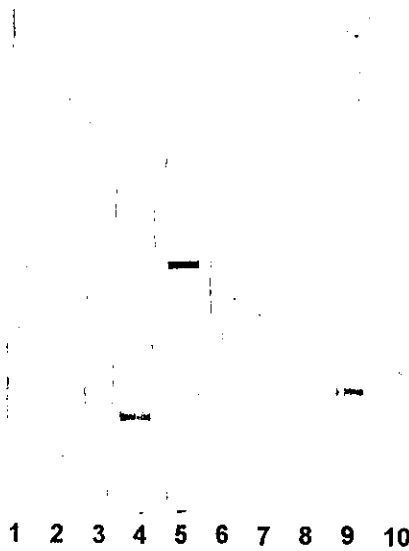


Figura 2. Inmunoblot. Se usaron como controles el suero de 10 individuos sanos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

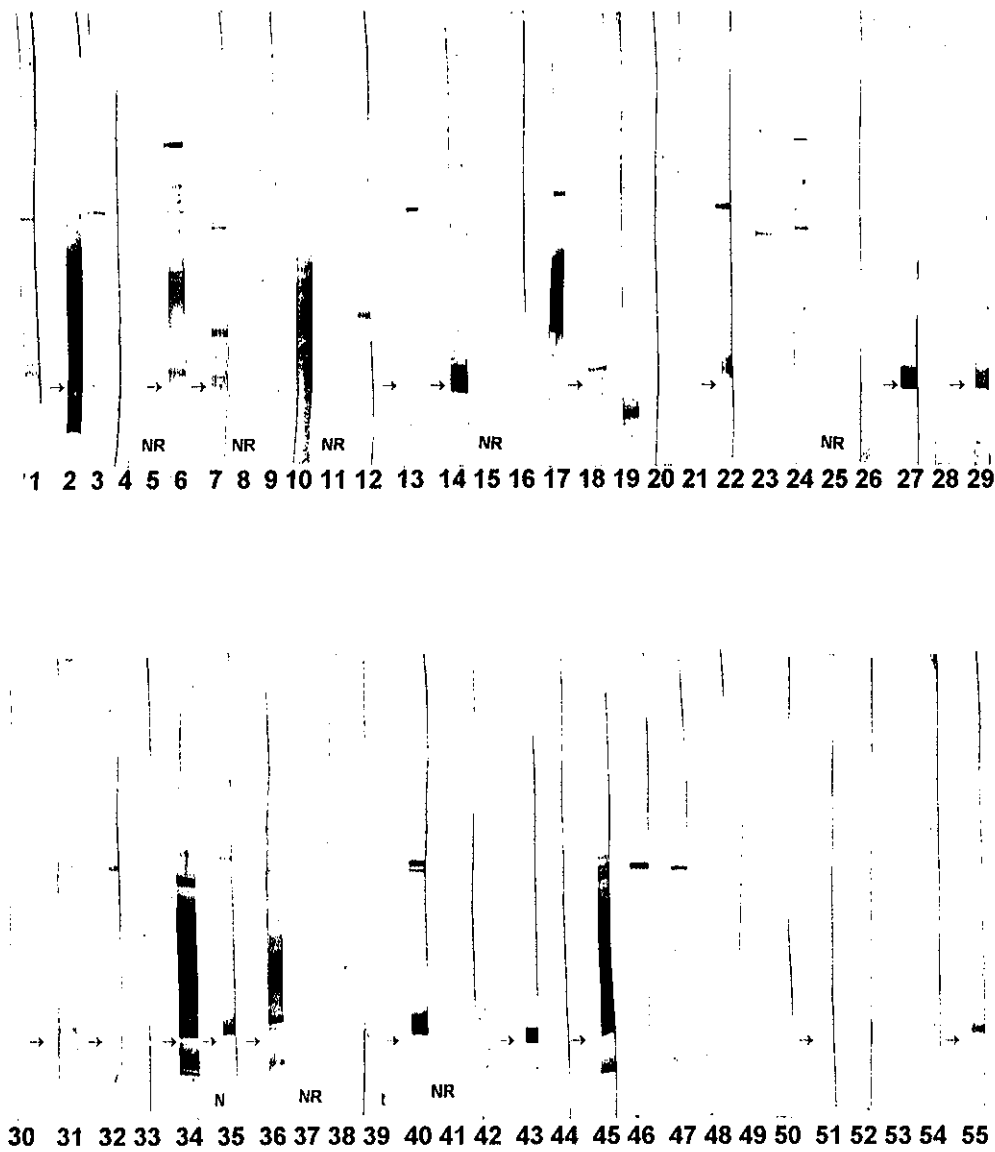


Figura 3. A diferencia de lo observado en estudios previos (60) realizados en un grupo de enfermos del DF, donde se observo una gran cantidad de bandas por Inmunoblot, en esta población los antígenos reconocidos fueron escasos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.2.4. ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA) CON EXTRACTO PROTEICO TOTAL (EPT).

A 47 de los 55 enfermos se les realizo ELISA para detección de anticuerpos contra el EPT de *M. tuberculosis*. El punto de corte se estableció añadiendo dos desviaciones estandar a la densidad óptica media (0.026) de los 14 sueros obtenidos de individuos control. Treinta y un sueros dieron títulos positivos (66%) de los cuales el 68 % tuvieron una reacción positiva al PPD (Tabla 11). Los títulos fueron altos en 8 casos, moderados en 12 y bajos en 12.

ELISA CON EPT DE CONTROLES

CONTROL	DENSIDAD OPTICA
1	0.009
2	0.019
3	0.029
4	0.044
5	0.048
6	0.008
7	0.024
8	0.011
9	0.022
10	0.038

Tabla 9. Títulos obtenidos con el EPT. La media en este grupo fué de 0.026, el valor de corte positivo, se obtuvo agregando 2 DE: 0.055.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los títulos de anticuerpos se relacionaron con la extensión de la enfermedad: el 67% (17/67) de los pacientes con títulos bajos tenían enfermedad localizada, el 56% (5/9) de los pacientes con títulos moderados presentaron enfermedad localizada y el 50% (4/8) de los enfermos con títulos altos tenían tuberculosis miliar.

ELISA CON EPT, RESPUESTA AL PPD Y EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

PACIENTE	DO	PPD	EXTENSION DE LA ENFERMEDAD
1	0.037	POSITIVO	LOCALIZADA
2	0.584	POSITIVO	MILIAR
3	0.082	NEGATIVO	BILATERAL
4	0.032	POSITIVO	MILIAR
5	NR	NEGATIVO	LOCALIZADA
6	0.059	POSITIVO	NORMAL
7	0.090	POSITIVO	BILATERAL
8	NR	NEGATIVO	MILIAR
9	0.094	POSITIVO	MILIAR
10	0.407	POSITIVO	LOCALIZADA
11	NR	POSITIVO	BILATERAL
12	0.037	POSITIVO	BILATERAL
13	0.111	POSITIVO	LOCALIZADA
14	0.135	POSITIVO	BILATERAL
15	NR	POSITIVO	MILIAR
16	0.057	POSITIVO	LOCALIZADA
17	0.312	POSITIVO	LOCALIZADA
18	0.089	NEGATIVO	MILIAR
19	0.075	NEGATIVO	BILATERAL
20	0.032	NEGATIVO	LOCALIZADA
21	0.016	NEGATIVO	LOCALIZADA
22	0.106	POSITIVO	LOCALIZADA
23	0.049	POSITIVO	LOCALIZADA
24	0.114	POSITIVO	BILATERAL
25	NR	POSITIVO	BILATERAL
26	0.066	NEGATIVO	BILATERAL
27	0.302	NEGATIVO	BILATERAL
28	0.209	NEGATIVO	BILATERAL
29	0.056	NEGATIVO	BILATERAL
30	0.045	POSITIVO	LOCALIZADA
31	0.067	POSITIVO	BILATERAL
32	0.291	NEGATIVO	MILIAR
33	0.036	NEGATIVO	NORMAL
34	0.213	POSITIVO	BILATERAL
35	0.157	POSITIVO	BILATERAL
38	0.134	POSITIVO	BILATERAL
37	NR	POSITIVO	MILIAR
39	NR	POSITIVO	BILATERAL
39	0.039	POSITIVO	BILATERAL
40	0.210	POSITIVO	BILATERAL
41	NR	NEGATIVO	MILIAR
42	0.015	NEGATIVO	BILATERAL
43	0.044	POSITIVO	BILATERAL
44	0.016	POSITIVO	NORMAL
45	0.497	POSITIVO	BILATERAL
46	0.076	POSITIVO	BILATERAL
47	0.051	POSITIVO	NORMAL
48	0.073	NEGATIVO	BILATERAL
49	0.186	NEGATIVO	BILATERAL
50	0.037	POSITIVO	MILIAR
51	0.286	POSITIVO	BILATERAL
52	0.110	POSITIVO	BILATERAL
53	0.081	POSITIVO	BILATERAL
54	0.043	POSITIVO	NORMAL
55	0.017	POSITIVO	BILATERAL

Tabla 10. Se utilizó un extracto proteico total del medio de cultivo de *M. tuberculosis* H37/Rv colocando 0.05 µg / pazo, el suero de pacientes se colocó en una dilución 1: 500, se incubó con proteína-A peroxidasa y se reveló con ortofenilendiamina y H₂O₂ en citrato 0.1M pH 4.5, la DO se obtuvo en un procesador automático para ELISAS a 492 nm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.2.5. ELISA con P- 30/31.

El ELISA con P- 30/31 se realizo en 45 enfermos. La densidad óptica media de 14 sueros controles fue de 0.160 y el valor de corte positivo fue de 0.352. De los 45 enfermos, 32 presentaron títulos positivos. Es de interés que el 72 % de los pacientes con títulos positivos presento una reacción al PPD de mas de 10 mm (Tabla 12).

ELISA CON P-30/31

CONTROLES	DENSIDAD OPTICA
1	0.221
2	0.246
3	0.055
4	0.172
5	0.255
6	0.218
7	0.057
8	0.228
9	0.239
10	0.181
11	0.095
12	0.250
13	0.147
14	0.127

Tabla 11. La media observada en este grupo fue de 0.136, más 2 DE : 0.352, valor que se tomo como positivo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ELISA CON EL ANTIGENO DE 30/31 kD

PACIENTE	D.O.	RFD	EXTENSION/ADIOGRAFICA
1	0.441	POSITIVO	LOCALIZADA
2	2.044	POSITIVO	MILIAR
3	0.335	NEGATIVO	BILATERAL
4	0.468	POSITIVO	MILIAR
5	NR	NEGATIVO	LOCALIZADA
6	0.768	POSITIVO	NORMAL
7	0.630	POSITIVO	BILATERAL
8	NR	NEGATIVO	MILIAR
9	0.427	POSITIVO	MILIAR
10	0.837	POSITIVO	LOCALIZADA
11	NR	POSITIVO	BILATERAL
12	0.796	POSITIVO	BILATERAL
13	0.578	POSITIVO	LOCALIZADA
14	1.216	POSITIVO	BILATERAL
15	NR	POSITIVO	MILIAR
16	0.491	POSITIVO	LOCALIZADA
17	0.681	POSITIVO	LOCALIZADA
18	0.893	NEGATIVO	MILIAR
19	0.775	NEGATIVO	BILATERAL
20	0.663	NEGATIVO	LOCALIZADA
21	0.459	NEGATIVO	LOCALIZADA
22	NR	POSITIVO	LOCALIZADA
23	0.555	POSITIVO	LOCALIZADA
24	0.409	POSITIVO	BILATERAL
25	NR	POSITIVO	BILATERAL
26	0.451	NEGATIVO	BILATERAL
27	0.467	NEGATIVO	BILATERAL
28	0.501	NEGATIVO	BILATERAL
29	NR	NEGATIVO	BILATERAL
30	0.265	POSITIVO	LOCALIZADA
31	0.385	POSITIVO	BILATERAL
32	0.496	NEGATIVO	MILIAR
33	0.588	NEGATIVO	NORMAL
34	0.373	POSITIVO	BILATERAL
35	0.559	POSITIVO	BILATERAL
36	0.527	POSITIVO	BILATERAL
37	NR	POSITIVO	MILIAR
38	0.687	POSITIVO	BILATERAL
39	0.373	POSITIVO	BILATERAL
40	0.187	POSITIVO	BILATERAL
41	0.322	NEGATIVO	MILIAR
42	0.058	NEGATIVO	BILATERAL
43	0.409	POSITIVO	BILATERAL
44	0.159	POSITIVO	NORMAL
45	1.788	POSITIVO	BILATERAL
46	0.092	POSITIVO	BILATERAL
47	0.175	POSITIVO	NORMAL
48	NR	NEGATIVO	BILATERAL
49	NR	NEGATIVO	BILATERAL
50	0.351	POSITIVO	MILIAR
51	0.143	POSITIVO	BILATERAL
52	0.291	POSITIVO	BILATERAL
53	0.507	POSITIVO	BILATERAL
54	0.155	POSITIVO	NORMAL
55	0.274	POSITIVO	BILATERAL

Tabla 12. ELISA realizado con P-30/31, Se coloco 0.5µg de P-30/31 por pozo, el suero de los enfermos se coloco a una dilución de 1:500, se marco con proteina A-peroxidasa 1:1000 y se revelo con ortofenilendia - mina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.4. TERAPÉUTICA.

Todos los pacientes recibieron el TAES según las características de la enfermedad y a los criterios establecidos por la Norma Oficial de la Secretaría de Salud, ver tabla 13. En 3 casos se modificó el tratamiento, uno por insuficiencia renal crónica en fase de diálisis, otro por neurotoxicidad secundaria al uso de isoniacida y al tercero por resistencia secundaria documentada por pruebas de sensibilidad. Treinta y dos pacientes recibieron tratamiento primario y 23 secundario.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO		
PACIENTE	TRATAMIENTOS PREVIOS	ESQUEMA
1	No	Primario acortado
2	No	Primario acortado reforzado con etambutol
3	2	Secundario reforzado con etambutol
4	1	Secundario reforzado con etambutol &*
5	No	Primario acortado
6	No	Primario acortado
7	2	Secundario reforzado con etambutol
8	No	Primario acortado reforzado con etambutol
9	No	Primario acortado reforzado con etambutol
10	No	Primario acortado modificado (†)
11	3	Secundario acortado reforzado con etambutol
12	No	Primario acortado reforzado con etambutol
13	1	Secundario acortado reforzado con estreptomina
14	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
15	No	Primario acortado
16	No	Primario acortado
17	No	Primario acortado
18	No	Primario acortado reforzado con etambutol
19	No	Primario acortado reforzado con etambutol
20	No	Primario acortado
21	No	Primario acortado
22	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
23	1	Primario acortado reforzado con etambutol
24	No	Primario acortado reforzado con etambutol
25	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
26	No	Primario acortado
27	2	Secundario acortado reforzado con etambutol
28	No	Primario reforzado
29	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
30	No	Primario acortado reforzado con etambutol
31	2	Secundario acortado reforzado con etambutol
32	No	Primario acortado reforzado con etambutol
33	No	Primario acortado
34	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
35	1	Secundario acortado reforzado con etambutol
36	2	Secundario acortado reforzado con etambutol
37	No	Primario acortado reforzado con etambutol
38	No	Primario acortado
39	No	Primario acortado
40	2	Secundario acortado reforzado con etambutol
41	No	Primario prolongado a un año
42	No	Modificado a función renal
43	No	Primario acortado
44	1	Secundario acortado
45	3	Secundario reforzado con etambutol por un año
46	2	Secundario reforzado con etambutol por un año
47	No	Primario acortado
48	3	Secundario reforzado con etambutol por un año
49	No	Primario acortado
50	No	Primario reforzado con Etambutol
51	2	Secundario reforzado con Etambutol por un año
52	3	Secundario reforzado con Etambutol por un año
53	3	Secundario reforzado con etambutol por un año
54	No	Primario acortado
55	2	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 13. Los esquemas de tratamiento fueron indicados según la Norma Oficial Mexicana, las características individuales de los pacientes, el estado inmunológico y al grado de extensión de la tuberculosis.

De los 55 enfermos, solo en 42 se realizó un seguimiento adecuado y de estos, 29 curaron (69%), 13 no curaron (24%). En 13 no hubo un seguimiento apropiado (24%). De los pacientes que no curaron, 3 fallecieron durante el periodo de observación, uno se agravó y en 4 no hubo modificaciones clínicas o radiográficas, ver tabla 14.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

PACIENTE	RESPUESTA AL TRATAMIENTO						
	Primera vez	Recaída	Curación	No Curación			Abandono
				Sin Cambios	Avance	Muerte	
1	+		+				
2	+		+				
3		+		+			
4		+			+		
5	+					+	
6		+	+				
7		+		+			
8	+						+
9	+					+	
10	+						
11		+	+				
12	+					+	
13		+	+				
14	+						+
15		+	+				
16	+		+				
17	+		+				
18	+						
19		+	+				
20	+						
21	+		+				
22		+	+				
23	+		+				
24	+		+				
25		+	+				
26	+		+				
27		+	+				
28	+		+				
29	+			+			
30	+		+				
31		+	+				
32	+		+				
33	+						+
34		+	+				
35		+	+				
36		+	+				
37	+		+				
38	+		+				
39	+		+				
40		+		+			
41	+			+			
42	+						+
43	+						+
44		+					+
45		+					+
46		+					+
47	+						+
48	+						+
49	+						+
50	+						+
51		+					+
52		+					+
53		+					+
54	+						+
55	+						+

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 14. Características del tratamiento, la que mas llamo la atención fue el abandono al tratamiento.

10.4.1. CORRELACIÓN ENTRE RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y PARÁMETROS RELEVANTES

En la Tabla 19, se anotan los resultados de esta correlación. Los factores no inmunológicos que se relacionaron con una buena respuesta al tratamiento son en orden de importancia: la extensión de la enfermedad al ingreso. Se observó que el 92% de los pacientes con enfermedad localizada curaron, mientras que solo la mitad de los pacientes con enfermedad moderada o avanzada tuvieron una respuesta favorable. Es de interés que ninguno de los 3 pacientes con tuberculosis ganglionar respondió al tratamiento. También fue de importancia si la enfermedad era de primera vez, en cuyo caso curaban el 70% de los pacientes, a diferencia de los de recaída que curaron en un 40 %.

En cuanto a los factores inmunológicos, el antecedente de vacunación con BCG y una respuesta positiva al PPD no tuvieron un impacto significativo. Los títulos de anticuerpos en contra de EPT tampoco tuvieron una relación con la respuesta al tratamiento (Tabla 15), de los factores inmunológicos, la respuesta positiva de anticuerpos por inmunoblot se correlacionó con una respuesta positiva al tratamiento (79%). En contraste los pacientes con resultados negativos por inmunoblot tuvieron una respuesta menor (52%). El factor inmunológico más importante como indicador pronóstico fue los títulos de anticuerpos por ELISA en contra de P-30/31, ya que de los 32 pacientes con títulos positivos, 23 curaron (72%). En contraste de los 10 pacientes con títulos negativos, solo uno respondió al tratamiento (Tabla 16).

ELISA CON EXTRACTO PROTEÍCO TOTAL Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

PACIENTE	D.O.	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
1	0.037	CURO
2	0.664	CURO
3	0.062	NO CURO
4	0.032	NO CURO
5	NR	NO CURO
6	0.069	CURO
7	0.090	NO CURO
8	NR	NO CURO
9	0.094	NO CURO
10	0.407	CURO
11	NR	CURO
12	0.037	NO CURO
13	0.111	CURO
14	0.136	NO CURO
15	NR	CURO
16	0.067	CURO
17	0.312	CURO
18	0.089	CURO
19	0.075	CURO
20	0.032	CURO
21	0.016	CURO
22	0.108	CURO
23	0.049	CURO
24	0.114	CURO
25	NR	CURO
26	0.086	CURO
27	0.302	CURO
28	0.209	CURO
29	0.066	NO CURO
30	0.045	CURO
31	0.067	CURO
32	0.291	CURO
33	0.036	NO CURO
34	0.213	CURO
35	0.167	CURO
36	0.134	CURO
37	NR	CURO
38	NR	CURO
39	0.039	CURO
40	0.216	NO CURO
41	NR	NO CURO
42	0.015	NO CURO
43	0.044	NO CURO
44	0.016	NO CURO
45	0.497	NO CURO
46	0.076	NO CURO
47	0.051	NO CURO
48	0.073	NO CURO
49	0.166	NO CURO
50	0.037	NO CURO
51	0.288	NO CURO
52	0.110	NO CURO
53	0.081	NO CURO
54	0.043	NO CURO
55	0.017	NO CURO

Tabla 15. En negrita se muestra los pacientes con títulos positivos de anticuerpos y los que curaron y presentaban títulos positivos (67%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ELISA CON EL ANTIGENO DE 30/31kD Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Paciente	Densidad óptica	Respuesta al tratamiento
1	0.441	CURO
2	2.044	CURO
3	0.335	NO CURO
4	0.468	NO CURO
5	NR	NO CURO
6	0.768	CURO
7	0.630	NO CURO
8	NR	NO CURO
9	0.427	NO CURO
10	0.837	CURO
11	NR	CURO
12	0.796	NO CURO
13	0.678	CURO
14	1.216	NO CURO
15	NR	CURO
16	0.491	CURO
17	0.681	CURO
18	0.893	CURO
19	0.775	CURO
20	0.663	CURO
21	0.459	CURO
22	NR	CURO
23	0.656	CURO
24	0.409	CURO
25	NR	CURO
26	0.451	CURO
27	0.467	CURO
28	0.501	CURO
29	NR	NO CURO
30	0.265	CURO
31	0.385	CURO
32	0.496	CURO
33	0.668	NO CURO
34	0.373	CURO
35	0.669	CURO
36	0.627	CURO
37	NR	CURO
38	0.687	CURO
39	0.373	CURO
40	0.167	NO CURO
41	0.322	NO CURO
42	0.058	NO CURO
43	0.409	NO CURO
44	0.159	NO CURO
45	1.788	NO CURO
46	0.092	NO CURO
47	0.175	NO CURO
48	NR	NO CURO
49	NR	NO CURO
50	0.351	NO CURO
51	0.143	NO CURO
52	0.291	NO CURO
53	0.607	NO CURO
54	0.155	NO CURO
55	0.274	NO CURO

Tabla 16. De los pacientes con títulos positivos (se muestran en negrita), el 70% presentó una buena respuesta al tratamiento

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FACTORES NO INMUNOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

VARIABLES ANALIZADAS	PACIENTES	CURARON (%)	NO CURARON (%)
Enfermedad de			
Primera vez	32	21 (70)	9 (30)
Recalda	23	9 (41)	14 (59)
Extensión de la TBP			
1. Leve	13	12 (92)	1 (8)
2. Moderada	29	13 (45)	16 (55)
3. Miliar	10	5 (50)	5 (50)
4. Ganglionar	3	0	3 (100)
PPD positivo	35	21 (60)	14 (40)
PPD negativo	17	8 (47)	9 (53)
BCG positivo	31	19 (61)	12 (39)
BCG negativo	21	12 (57)	9 (43)
ELISA con EPT	44		
Positivos	31	18 (58)	13 (41)
Negativos	13	6 (46)	7 (54)
ELISA con P-30/31	42		
Positivos	32	23 (72)	9 (28)
Negativos	10	1 (10)	9 (90)
INMUNOBLOT	45		
Positivo	24	19 (79)	5 (21)
Negativo	21	11 (52)	10 (48)

Tabla 17. Factores de importancia encontrados en este estudio y su relación con la respuesta al tratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

11. CASOS QUE EJEMPLIFICAN EL ESPECTRO DE LA TUBERCULOSIS.

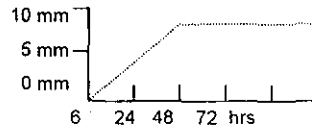
Enseguida se presentan caso con un resumen de sus historias clínicas, radiografías y otros datos que ejemplifican el amplio espectro de la tuberculosis encontrado en este grupo de estudio.

Caso 1. Paciente 23, correspondiente al polo reactivo. Hombre de 49 años, con síntomas generales, tos, hemoptisis, fiebre de 1 año de evolución, con disnea de medianos esfuerzos desde un mes previo a la consulta, antecedente de vacunación con BCG, COMBE positivo, se le realizó BAAR en expectoración, resultando positivo ++, a) Radiografía con afección del segmento apical del lóbulo superior izquierdo, respuesta al PPD positiva, títulos de anticuerpos por ELISA con EPT negativos (0.049), títulos positivos (0.555) con P-30/31. Se le inicio tratamiento primario acortado reforzado con etambutol, con buena respuesta.

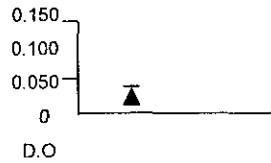
a)



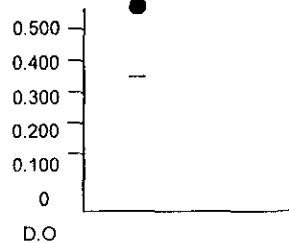
RESPUESTA AL PPD



ELISA con EPT



ELISA con P-30/31



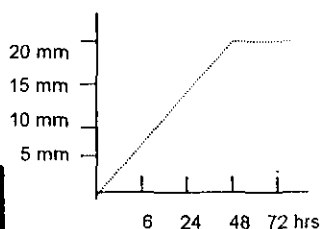
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 2. Paciente 24, correspondiente al polo reactivo-parcia. Mujer de 49 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de evolución controlada con hipoglicemiantes orales, síntomas generales, tos, fiebre, hemoptisis, de año y medio de evolución, se agrega descompensación metabólica por lo que acudió nuevamente a valoración, antecedente de vacunación con BCG, esposo finado por TB un año antes, BAAR en expectoración negativo, cultivo de espectoración positivo. a) Radiografía con afección localizada en el segmento apical del lóbulo inferior derecho, respuesta positiva al PPD, títulos de anticuerpos con EPT positivos (0.144), y títulos positivos (0.409) con P-30/31. Se inicio tratamiento primario reforzado con etambutol con buena respuesta.

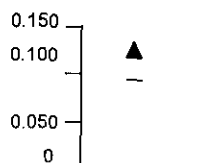
a)



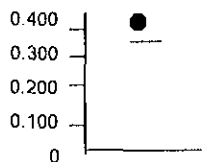
RESPUESTA AL PPD



ELISA CON EPT



ELISA CON P-30/31

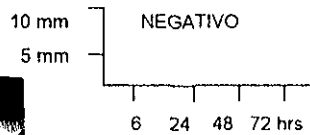


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

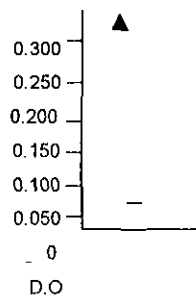
Caso 3. Paciente 27, correspondiente al polo areactivo parcial. Hombre de 35 años, con antecedente de TB hace 2 años, acude por síntomas generales, tos, hemoptisis, fiebre y pérdida importante de peso, sin vacunación con BCG, COMBE +, BAAR +, a) Radiografía con afección del pulmón izquierdo, con retracción traqueal a la izquierda, hipertrofia compensatoria derecha, respuesta al PPD negativa, títulos positivos con EPT (0.302) y con P-30/31 (0.467). Se le administro tratamiento con 4 antifímicos, con buena respuesta al tratamiento.

a)

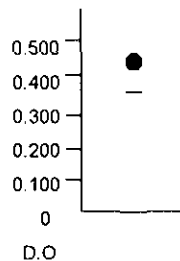
RESPUESTA AL PPD



ELISA CON EPT



ELISA CON P-30/31

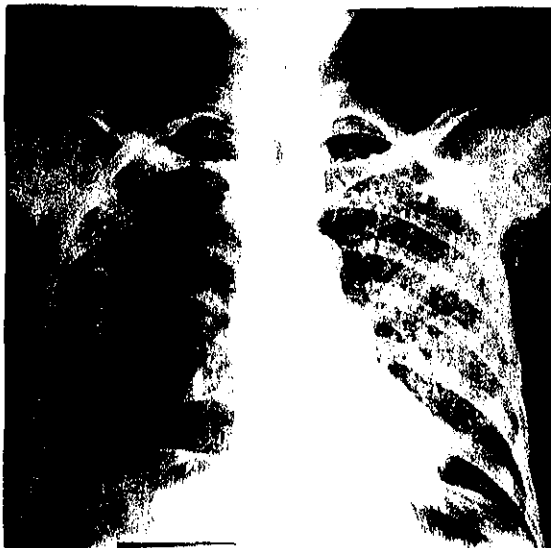
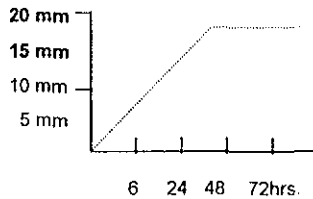


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

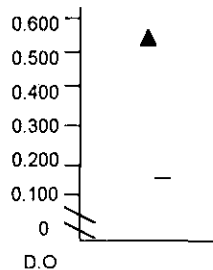
Caso 4. Paciente 2, correspondiente al polo areactivo- areactivo. Masculino de 36 años de edad, con síntomas generales de más de un año de evolución con astenia, adinamia, pérdida de peso, tos, hemoptisis y fiebre, BAAR positivo +, cultivo negativo a) Radiografía con infiltrado miliar característico, PPD positivo, títulos con EPT positivos altos (0.564), títulos con P- 30/31 positivos altos, (2.044).

a)

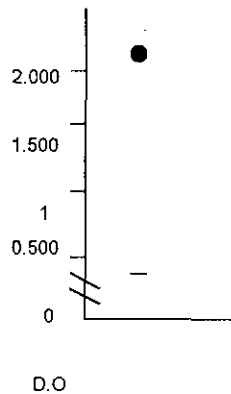
RESPUESTA AL PPD



ELISA CON EPT



ELISA CON P- 30/31



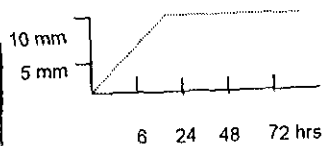
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Caso 5. Paciente 50, correspondiente al polo areactivo-areactivo. Masculino de 28 años, con historia de síntomas generales, tos, fiebre, diaforesis y hemoptisis, COMBE +, PPD +, BAAR positivo +++, en la radiografía con afección bilateral con infiltrado micro y macronodular, así como afección apical del lóbulo superior izquierdo con infiltrado macronodular con tendencia a confluir, clínicamente con síndrome de condensación pulmonar apical y sibilancias diseminadas, títulos con EPT (0.037) y con P-30/31 (0.351) por ELISA negativos.

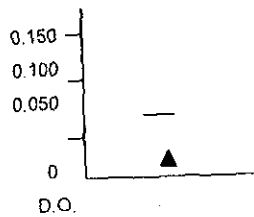
a)



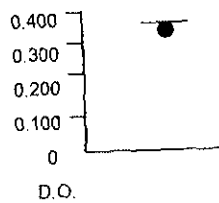
RESPUESTA AL PPD



ELISA CON EPT



ELISA CON P-30/31



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

12. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado un grupo de pacientes de la zona sur del estado de Veracruz, región de México considerada por la Secretaría de Salud y Asistencia Pública como de incidencia media de tuberculosis, ya que se reportan de 15.1 a 30 casos por 100 000 habitantes y de mortalidad alta: con 4.1 a 8.0 muertes por tuberculosis por cada 100 000 habitantes.

(Dirección General de Epidemiología, SSA, 1995).

Los pacientes en su mayoría eran indígenas con un estado socioeconómico muy bajo y mal estado nutricional, ya que más de la mitad de los pacientes presentaban desnutrición de segundo y tercer grado. Las características étnicas y socioeconómicas de este grupo de pacientes tienen sin duda relación con algunas peculiaridades observadas en este estudio.

En relación con lo observado en otros estudios, en nuestro país (INDRE, México D.F, 1995) en los cuales la tasa de curación usando el TAES es cercana al 70% lo cual depende fundamentalmente de la adhesión al tratamiento que es del 70%, independiente de la eficacia de los medicamentos ya que esta es superior al 95%, la tasa de curación observada en este estudio fue del 69%. El seguimiento de los pacientes fue deficiente, ya que se perdió el control en el 20% de ellos en gran medida debido a la falta de recursos económicos para asistir a la consulta y a la falta de personal médico encargado de su recuperación. Desafortunadamente en muy pocos pacientes se pudo evaluar la drogoresistencia de las cepas de *M.tuberculosis* involucradas, por lo que no fué posible evaluar este fenómeno como causa del fracaso terapéutico. Cinco pacientes murieron durante el curso de este estudio (6 meses) a consecuencia directa de la infección.

Una observación interesante fué el hecho de que 10 de los 55 pacientes tenían tuberculosis miliar, una incidencia muy alta en comparación de lo reportado en otras series. Es posible que la desnutrición severa de nuestros pacientes y una depresión concomitante de su capacidad inmunológica de lugar a una frecuencia mayor de formas hematogenas de tuberculosis, además de él alto índice de enfermos sin antecedente de vacunación con BCG.

El objetivo principal de este trabajo fué investigar si la respuesta inmune antimicobacteriana, celular o de anticuerpos, afectaba de alguna manera la tuberculosis, sea en su presentación o en su curso, y particularmente en la respuesta al tratamiento. Generalmente, los estudios que abordan el tema de los factores pronósticos se han enfocado a la presentación clínica de la infección, su extensión radiológicamente determinada, si se trata de un ingreso de primera vez o de recidiva y si la cepa de *M.tuberculosis* involucrada es o no resistente a la quimioterapia antifimica habitual, sin tomar en cuenta en la mayoría de los estudios parámetros inmunológicos, importantes debido a que esta enfermedad a pesar de ser de origen infeccioso, sus manifestaciones clínicas y el desenlace dependen en su mayoría de la respuesta inmune que se produzca.

En la actualidad la importancia de los factores inmunológicos en el curso y pronóstico de la tuberculosis ha sido puesta de relieve por la aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida. Los pacientes con SIDA, que presentan una disminución marcada de los linfocitos T con el fenotipo de ayuda (CD4 +) son muy susceptibles a la infección y el curso de la enfermedad es más devastador que en el individuo sin dicha infección viral (5,16,47).

Por otra parte, el perfil inmunológico de pacientes tuberculosos sin SIDA, como son los pacientes estudiados en esta investigación, ha sido poco analizado. El trabajo pionero a este respecto fue realizado por Lenzini y col. En 1977 (27) quienes documentaron una correlación indirecta entre la respuesta dérmica al PPD y la gravedad de la infección. Así mismo observaron que a mayor respuesta de anticuerpos el paciente tenía una enfermedad más grave y un curso desfavorable. Aparte de este trabajo no existen otros abordando de manera extensa el tema del perfil inmunológico con especial interés sobre la actividad antimicobacteriana específica y su influencia en la gravedad de la infección por el bacilo de la tuberculosis, ya que existen trabajos donde se analizan *in vivo* indirectamente el estado inmunológico al analizar, globulinas totales, linfocitos totales y subpoblaciones, albúmina, índice de masa corporal y otros parámetros enfocados en analizar el estado nutricional (17, 26) y estudios independientes realizados sobre la actividad antimicobacteriana en animales ó *in vitro* (58,59).

En lo que concierne a los factores no inmunológicos y en concordancia con lo reportado en la literatura, corroboramos que el factor pronóstico más importante en el paciente tuberculoso es sin duda la extensión de la enfermedad al ingreso. Utilizando la clasificación radiológica del Consejo Médico Británico, para evaluar la extensión de la enfermedad, observamos que los pacientes con grado 5 (tuberculosis miliar) tenían una respuesta al TAES del 50% en contraste con los pacientes con enfermedad localizada que respondieron en un 92%. Otro indicador pronóstico significativo fue el que se tratara de un caso de primer ingreso o recaída, pues los pacientes recidivantes respondían al tratamiento en un 41% y los de primer ingreso, que negaron el antecedente de tuberculosis y que clínicamente no presentaron secuelas de la enfermedad, curaron en una proporción significativamente más alta (70%). Son múltiples los factores que explican el fracaso terapéutico en los pacientes recidivantes; uno de ellos es la posibilidad de que sean portadores de cepas de *M.tuberculosis* resistentes a antibióticos lo cual a su vez podría estar relacionado con una falta de adherencia al tratamiento (46).

Enseguida nos referimos al efecto de algunos indicadores inmunológicos sobre la gravedad de la tuberculosis, en particular sobre la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En primer lugar esta la inmunización con BCG. Nuestras observaciones confirman que la vacunación con BCG no garantiza una resistencia efectiva en contra de esta infección pues dos terceras partes de los pacientes incluidos en este estudio habían sido vacunados. Hay ya múltiples observaciones que muestran que el BCG tiene un efecto muy variable. En algunas regiones del mundo la protección proporcionada ha sido prácticamente absoluta (61,62) mientras que en otras, sobre todo en áreas donde la incidencia de la tuberculosis es alta, la protección a sido nula y no se han modificado significativamente las tasas de la infección (63). Hay varias posibles explicaciones para el fracaso relativo de la vacunación con BCG como son un mal manejo del reactivo, desnutrición, inmunodeficiencias y una alta exposición a micobacterias saprofitas (64,65). A pesar de las observaciones anteriores, la vacunación con BCG debe ser considerada aún como instrumento útil en la lucha en contra de la tuberculosis; uno de sus efectos benéficos es que en las

poblaciones vacunadas se observa una disminución significativa de la incidencia de tuberculosis meníngea (66) una complicación que resulta de una diseminación hematogena de la infección. Observaciones hechas en este trabajo apoyan de alguna manera lo anterior, ya que solo 3 de los 34 pacientes con el antecedente de vacunación con BCG y 7 (33%) de los 21 no vacunados presentaron tuberculosis miliar. No hay todavía una explicación paucible para este fenómeno.

Se han hecho múltiples observaciones en tuberculosis humana y experimental que han venido a demostrar de manera inequívoca que la resistencia inmunológica en contra del bacilo de la tuberculosis descansa en la inmunidad celular, la cual esta mediada fundamentalmente por los linfocitos T en particular por los linfocitos T de ayuda o cooperadores (CD4+). Lo anterior justifica nuestro interés en conocer el estado de la inmunidad celular en el paciente tuberculoso y su relación con la gravedad de la infección. En la actualidad hay varias formas de evaluar la respuesta inmune celular, como son la respuesta *in vivo* ó *in vitro* al PPD ó a otras preparaciones antigénicas, analizar el fenotipo de los linfocitos T circulantes y cuantificar las citocinas de origen linfocitario en la circulación. En este estudio hemos utilizado el método más fácil de implementar que es la respuesta a la aplicación intradérmica de PPD, una mezcla compleja de péptidos micobacterianos.

Nuestras observaciones no confirman la expectativa de una menor gravedad de la tuberculosis en el paciente con evidencias de una respuesta inmune celular antimicobacteriana, ya que en los pacientes PPD positivos y negativos, la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento no difirieron de manera significativa. Esto contrasta con lo reportado por Lenzini y col (27) quienes documentaron un curso mejor de los pacientes con respuesta al PPD. Lo anterior puede interpretarse de diversas maneras, una de ellas es que la respuesta al PPD aún siendo una evidencia de una respuesta inmune celular antimicobacteriana, no refleja de manera completa la competencia de los linfocitos T, ya que se han realizado estudios donde se demuestra que algunos individuos PPD positivo no tienen una respuesta de proliferación al extraer linfocitos circulantes y exponerlos *in vitro* al PPD ó a otros antígenos purificados micobacterianos que se sabe producen intensa proliferación mediada por la

producción de INF- γ (59) y que otros factores aún no definidos son también importantes en la resistencia a la infección. En este estudio la respuesta al PPD sé definio en cuatro tiempos: 6, 24, 48 y 72 hrs. Es de interés que en el 29% de los casos se observo una respuesta significativa a las 6 horas. El significado de esta respuesta no es claro, pero cabe mencionar que en todos los casos en los que se observo hubo una respuesta tardía importante. Estos hallazgos son semejantes a los reportados por Lenzini y col (27) quien ha propuesto que la respuesta temprana podría ser una hipersensibilidad basofílica.

La síntesis de anticuerpos en pacientes con tuberculosis y en modelos experimentales esta muy bien documentada (9,58,60). El significado de esta respuesta no es enteramente claro. Muchos investigadores han propuesto el concepto de que hay una relación directa entre la síntesis de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad. Así mismo se han hecho observaciones que parecen indicar que hay una relación inversa entre inmunidad humoral y celular (6,15). Todo lo anterior ha llevado a la conclusión generalizada casi de que una respuesta humoral en tuberculosis favorece el desarrollo de esta infección. Esta idea se ha reforzado con las observaciones recientes que muestran que una respuesta T de tipo Th- 2, asociada a una síntesis de anticuerpos tiene un efecto negativo sobre la tuberculosis mientras que una respuesta Th- 1 es protectora (15, 16, 29).

En este estudio analizamos la respuesta de anticuerpos por inmunoblot que es un método de gran utilidad ya que nos ofrece información no solo cuantitativa sino tambien cualitativa, pues permite identificar antígenos involucrados en esta respuesta. Una observación que llamó la atención fué la pobreza de la respuesta observada por este método manifestada por una escasez de bandas antigénicas reactivas en comparación con estudios previos realizados en nuestro laboratorio con suero de pacientes obtenidos de hospitales de concentración en los cuales se ha demostrado una reactividad muy importante (60). Hubo 12 casos que se consideraron negativos, 5 de estos con reconocimiento nulo. Por lo anterior se puede considerar a este método con muy baja sensibilidad para el diagnostico de la tuberculosis. Se puede especular que esta pobre reactividad esta relacionada con el hecho de que muchos pacientes tenían tuberculosis avanzada. Esta idea se refuerza por el hecho de que los 5 pacientes con reconocimiento nulo, 3

tuvieron tuberculosis miliar y los restantes enfermedad avanzada y la respuesta al tratamiento en estos casos fué muy baja.

El inmunoblot demostró que el antígeno más frecuentemente reconocido era el doblete de 30/31, un complejo proteico ampliamente estudiado y reconocido por su alta inmunogenicidad, tanto en el ámbito celular como en el ámbito humoral (58,59,60). Estos hallazgos justificaron el hecho de realizar los estudios con P-30/31 por ELISA que ha continuación se mencionaran (9,17,18).

En vista de los estudios de inmunoblot que demostraron que el antígeno más frecuentemente reconocido era el doblete de 30/31 kD, este antígeno proteico se purifico y analizó por ELISA. El ELISA con P- 30/31 dio resultados inesperados e interesantes. En primer lugar la sensibilidad fué mayor que con el EPT (71%) lo cual esta de acuerdo con el reporte previo en el que se observó que este antígeno era reconocido con alta frecuencia en pacientes con tuberculosis pulmonar (60).

La respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes fue semejante a lo reportado con el TAES en otros países (46). En los pacientes que completaron el esquema el 69% curaron. Las causas de este fracaso son múltiples siendo el principal factor la extensión de la enfermedad al inicio del tratamiento, que como observamos una gran proporción de pacientes presentaban cuadros avanzados y miliares. Los pacientes con enfermedad localizada curaron en su gran mayoría, mientras que solo la tercera parte de los que tenían enfermedad moderada y avanzada curaron. Desde luego no se puede descartar que en esta región existan cepas de alta virulencia, como las que se han reportado en algunas regiones del mundo. Desafortunadamente no fué posible analizar en este estudio la existencia de cepas multidrogaresistentes, que se ha reportado como una de las causas principales en el fracaso terapéutico. El segundo factor pronóstico importante fué el que se tratara de un paciente de primera vez o de una recaída, los pacientes de primer ingreso curaron en un porcentaje mayor que los de recaída con resultado estadísticamente significativo.

En lo que concierne a la respuesta inmune humoral en la enfermedad, se encontró un hallazgo estadísticamente significativo de que los pacientes positivos por inmunoblot tuvieron una tasa mayor de curación que los negativos. Por otra

parte los títulos de anticuerpos por ELISA en contra del EPT no tuvieron ninguna correlación con la respuesta al tratamiento; Sin embargo si hubo relación entre la respuesta humoral al EPT y la extensión de la enfermedad, ya que los pacientes con títulos más altos tenían enfermedad avanzada, lo que concuerda con otras observaciones, donde se analizaron títulos de anticuerpos utilizando los antígenos del PPD en pruebas de hemaglutinación ó ELISA (27).

El ELISA utilizando la P-30/31 dio resultados inesperados y de mucho interés. Los pacientes con títulos positivos curaron en su gran mayoría (72%) mientras que los que tuvieron títulos negativos rara vez curaron. El análisis estadístico con la chi cuadrada dio resultados altamente significativos. Las posibilidades de curación se relacionaron con la magnitud de la respuesta a los anticuerpos. Los pacientes con títulos más altos curaron en un 68% y solo uno de ocho pacientes con títulos bajos curó. Cabe mencionar que no hubo una correlación entre la respuesta a P-30/31 y la respuesta intradérmica al PPD.

En este trabajo encontramos que no todos los anticuerpos se relacionan en tuberculosis con una evolución mala, lo cual depende de las características biológicas de ellos, ya que como observamos en este trabajo los títulos de anticuerpos en contra de P- 30/31 se relacionaron con buena respuesta al tratamiento, esto relacionado probablemente con la actividad biológica ya descrita de esta proteína como lo es su capacidad de unir fibronectina y su gran capacidad de inducir la producción de INF- γ .

13. CONCLUSIONES

1. El perfil inmunológico de los enfermos con tuberculosis depende no solo de la extensión de la enfermedad sino también de factores bien conocidos como lo es el estado nutricional, el antecedente de vacunación con BCG, la exposición a micobacterias no patogénicas y a factores poco estudiados como los factores genéticos.

2. En la población analizada se observó una proporción mayor de pacientes con enfermedad miliar relacionada directamente con la falta de vacunación con BCG además de que no podemos descartar que Veracruz sea una de las zonas geográficas en México con cepas más virulentas.

3. Entre los factores importantes identificados en este estudio encontramos parámetros no inmunológicos como el antecedente de enfermedad previa y la extensión de la enfermedad y entre los factores inmunológicos observamos que el antecedente de vacunación con BCG no brinda una protección contra el desarrollo de la enfermedad si no más bien influye en la disminución de las formas severas en la población vacunada. Los títulos de anticuerpos detectados por ELISA con un extracto proteico completo de *M. tuberculosis* no se relacionan con la extensión de la enfermedad ni con la respuesta al tratamiento. Los anticuerpos detectados por inmunoblot se relacionaron con una buena respuesta al tratamiento. Los títulos de anticuerpos detectados por ELISA con la proteína de 30/31 kD fue el factor con mayor valor pronóstico para predecir una buena respuesta al tratamiento.

4. El análisis inmunológico de la respuesta celular y humoral del paciente con tuberculosis puede servir como indicador pronóstico ya que como observamos en este estudio puede predecir una buena respuesta al tratamiento, además de indicarnos el estado inmune del paciente durante el curso de la enfermedad.

14. REFERENCIAS

1. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 725 - 35.
2. Dolin P, Dye C, Raviglione M and Kochi A. WHO Global tuberculosis programme. Geneva, 1998.
3. Weyer, K., and Kleeberg H. Primary and acquired drug resistance in adult black patients with tuberculosis in South Africa: results of a continuous national drug surveillance programme involvement. *Tuberc Lung Dis.* 1992; 73: 102 - 12.
4. Jacobs RF. Multiple-Drug- resistant Tuberculosis. *CID* 1994; 19: 1-10
5. Narain, J. P, Raviglione, and Kochi A. HIV associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tuberc Lung Dis.* 1992; 73: 311 - 21.
6. Unanue ER. Cooperation between mononuclear phagocytes and lymphocytes in immunity. *N Engl J Med* 1980; 303: 977-85
7. Garland J. Deleterious effects of ACTH and cortisone on tuberculosis. *N Engl J Med* 1951; 245: 662-4
8. Parmer EG. Cellular immunity to intracellular bacteria. *Current Opinion in Immunology* 1993; 5: 492- 6.
9. David HL, Papa F, Cruaud P, Berlie HC, Maroja MF. Relationships between titers of antibodies immunoreacting against glycolipid antigens from *Mycobacterium leprae* and *M. tuberculosis*, the Mitsuda and Mantoux reactions and bacteriological loads: Implications in the pathogenesis epidemiology and serodiagnosis of leprosy and tuberculosis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992; 60:208- 24.
10. Golfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Ugliarolo AM, Turbay D, Cohen C, Yunis EJ, Association of HLA DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998; 279 :226-8
11. Selvaraj P, Reetha AM, Uma H, Xavier T, Tanardhanam B, Prabhakar R, Narayanan PR. Influence of HLA-DR and DQ phenotypes on tuberculin reactive status in pulmonary tuberculosis patients. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 369-73
12. Thompson-Snipes, SkameneE, Radzioch D. Acquired resistance but Not Innate Resistance to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette- Guérin is Compromised by Interleukin-12 ablation. *Infec Immun* 1998; 5268-74
13. Schurr E, Malo D, Radzioch D, Buschman E, Morgan K, Gros P and Skamene E. Genetic control of innate resistance to mycobacterial infections. *Immunol Today* 1991; 12: A42-5
14. McLeod R, Buschman E, Arbuckle D and Skamene E. Immunogenetics in the analysis of resistance to intracellular pathogens. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 539-52
15. Modlin R. L. And Nutman T. B. Type 2 cytokines and negative immune regulation in human infections. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 511- 7.

16. Romagnani S. Lymphokine production by human T cell in disease states. *Am Rev Immunol.* 1994; 12: 227-57.
17. T. M. Daniel. The immune spectrum in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 556 - 59.
18. Sánchez F. O. Rodríguez J. I. Agudelo G and García L. F. Immune responsiveness and Lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. *Infect Immun* 1994; 62: 5673- 78
19. Berger H. W., M. D., and Samotin T. G. M. D. Miliary Tuberculosis: Diagnostic Methods with emphasis on the Chest Roentgenogram. *Chest.* 1970; 58: 586-9
20. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol. Review* 1993; 88: 989- 99
21. Shah S, Thomas V, Mathan M, Chandy G, Ramakrishna BS, Rolston DK. Colonoscopic study of 50 patients with colonic tuberculosis. *Gut* 1992; 33: 347-51
22. Campo E, Condom E, Miro J, Cid C, Romagosa V. Tuberculosis-Associated Hemophagocytic Syndrome. A systemim Process. *Cancer* 1986; 58: 2640-45
23. Lombard EH, Mansell ep. Haematological changes associated with miliary tuberculosis of the bone marrow. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 131-35
24. Cassim KM, Gathiram V, Jogessar VB. Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis, reactive histiocytic haemophagocytic syndrome and tuberculous hypersplenism. *Tuber Lun Dis* 1993; 74: 208-10
25. Grieco M. H., Chmel H. Acute disseminated tuberculosis as a diagnostic problem. A clinical study based en twenty- eight cases. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 109: 554-60.
26. Rajni Bhatnagar, A. N. Malaviya, S. Narayanan, Premavathi Rajgopalan, R. Kumar and O. P. Bharadwaj. Spectrum of Immune response abnormalities in different clinical forms of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 115: 207-12
27. Lenzini L, Rottoli P and Rottoli L. The spectrum of human tuberculosis. *Clin exp Immunol.* 1977; 27: 230 - 7.
28. Mosmann T. R., Cherwinski H, Bond M. W., Giedlin M. A. and Coffman R. L. Two types of murine helper T cell clone. *J Immunol* 1986; 136: 2348 - 57.
29. Kaplan G. Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiology* 1994; 191: 564-8.
30. Lin Y, Zhang M, Hofman FM, Gong J, Barnes PF. Absence of prominent Th- 2 cytokine response in human tuberculosis. *Infect Immun* 1996; 64: 1351-6.
31. Wilson M, Seymour R and Henderson B. Bacterial perturbation of cytokine networks. *Infect Immun* 1998; 66: 2401-09
32. Stead WW. The iceberg of medicine: Tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1965; 3:299-304.
33. Kubica, GP, Gross W M, Hawkina JE, Sommers HM, AL Vestal and Wayne LG. Laboratory services for mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 112: 773– 87

34. Cohn, M. L., R. F. Waggoner, and J. K. McClatchy. The 7H11 medium for the culture of mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1968; 98: 295 - 6.
35. Kulski JK, Pryce T. Preparation of mycobacterial DNA from blood culture fluids by simple alkali wash and heat lysis method for PCR detection. *J Clin Microbiol.* 1996; 34: 1985-91
36. Bennedsen J, Thomsen VO, Pfyffer GE, Funke G, Feldmann K, Beneke A, Jenkins PA, Hegglinbothom M, Fahr A, Hengstler M, Cleator M, Klapper P, and Wilkins EG. Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1407-11.
37. Longfield, J. N. Tuberculin skin testing. *Ann Intern Med.* 1997; 121: 334
38. Herbert WJ. Passive haemagglutination with special reference to tanned cell technique. In: Weir DM, ed. *Handbook of experimental immunology.* Oxford : Blackwell,1978;20: 1-20.
39. Espitia C, Cervera I, Gonzalez Rand Mancilla R. A 38-kD Mycobacterium tuberculosis antigen associated with infection. Its isolation and serologic evaluation. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 373-77
40. Dennis J Reen Enzyme linked Immunosorbent assay (ELISA). *Methods in Molecular Biology . Vol. 32. Basic and peptide protocols.* 1994.
41. Chaplin CV. Sources and modes of infection. *New York: Jhon Wiley and Sons, 1910:253*
42. Ober WB. Ghon for not forgotten: Anton Ghon and his complex. *Pathol Annu.* 1983;18: 79-85.
43. Tsitoura DC, Gelder CM, Kemeny DM, Lamb JR. Regulation of cytokine production by human Th0 cells following stimulation with peptide analogues: differential expression of TGF- β in activation and anergy. *Immunology* 1997; 92:10-19
44. Young DB. Blueprint for white plague. *Nature,* 1998
45. Glatman-Freedman A, Cassadevall A. Serum therapy for tuberculosis revisited: reappraisal of the role of antibody mediated immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:514-32.
46. Weis SE, Slocum PC, Blais F X, King BRN, Foresman BH. The Effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994. 330:1179- 84.
47. García-García ML, Valdespino-Gómez JL, Palacios- Martínez M, Mayar-Maya ME, García-Sancho C, Sepulveda-Amor J. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Pública de México* 1995; 37: 539-47.
48. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-91
49. Norma Oficial Mexicana. *Diario de la Federación, Enero 1995.*
50. Youmans, GP. *J. Bact.* 51:703,1946
51. Seibert FB, Isolation of three different proteins and two polysaccharides from tuberculin by alcohol fractions, their chemicals and biological properties. *Am Rev Tuberc.* 1949;59:86-101.
52. Laemli, UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of the bacteriophage T4. *Nature,* 1970; 227:680- 85
53. Dawson-Saunders B and Trapp RG. Bioestadística Médica. *Manual moderno.* 1993, Ed. 1.

54. Berger HW, Granada G. Lower Lung Field Tuberculosis. *Chest* 1974; 65: 522-26
55. Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM, Ravin CE, Chen JT, Godwin JD, Putman CE. Adult-onset pulmonary tuberculosis. *Radiology* 1983;148:357-62
56. Korzeniewska M, Krysl J, Müller N, Black W, Ellen E, FitzGerald M. Tuberculosis in young adults and the elderly. A prospective Comparison study. *Chest* 1994; 106: 28-
57. Ramírez Gama. Resección pulmonar en tuberculosis, *University*, 1958.
58. Havlir DV, Wallis RS, Boom WH, Daniel TM, Chervenak K, Ellner JJ. Human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *Infect Immun* 1991; 59: 665-70
59. Collins F, Lamb Rand Young B. Biological Activity of Protein Antigens Isolated from *Mycobacterium tuberculosis* Culture Filtrate. *Infect Immun* 1988; 56:1260-66
60. Espitia C, Sciuotto E, Bottasso O, Gonzalez-Amaro R, Hernández-Pando R, Mancilla R, Hight antibody levels to the mycobacterial fibronectin-binding antigen of 30-31 kD in tuberculosis and lepomatous leprosy. *Clin exp Immunol* 1992; 87: 362-7
61. Rosenthal SR, Loewinshohn E, Graham M, Liveright D, Thorne M, Jhonson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961; 28:622-41.
62. Harth PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Med J.* 1977; 2:293-95
63. Comstock GW, Webster RG. Tuberculosis studies in Muscogee Country, Georgia. VII. A twenty year evaluation of BCG vaccination in a schoolpopulation. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 100:839-45.
64. Rook GAW, Bahr GM, Stanford JL. The effect thetwo distinct forms of cell-mediated response to mycobacteria on the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 1981; 62: 63-68.
65. Rodrigues L, Diwan V, Wheeler J. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: Ameta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993;22:1154-58.
66. Tidjani O, Amedome A, Ten Dam HG. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. *Tubercle.* 1986; 67: 269-81.