

11231
15



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

[Handwritten signature]

**NIVELES SERICOS DE COLESTEROL TOTAL,
LINFOCITOS Y SU RELACION CON INFECCION
POR TUBERCULOSIS PULMONAR**

TESIS DE POSTGRADO EN NEUMOLOGIA DE:

DR. CESAR SALAS MARTIR

ASESOR: DR. CARLOS PEREZ GUZMAN

INER

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ SET. 30 2003 ★
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE DE 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO NEUMOLOGO

NIVELES SERICOS DE COLESTEROL TOTAL, LINFOCITOS Y SU RELACION CON INFECCION POR TUBERCULOSIS PULMONAR

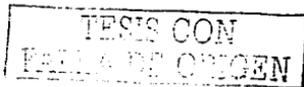
CESAR SALAS MARTIR

Médico residente de 3 año de Neumología, INER.

ASESOR: DR. CARLOS PEREZ GUZMÁN

Médico adscrito al servicio clínico de Tuberculosis, INER.

Protocolo presentado a la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO E
INER** para servir como trabajo de tesis de postgrado en Neumología.



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a los pacientes, quienes me han permitido ampliar mis conocimientos.

A mi familia; especialmente a mi hermana y madre Felicitas, a quien le debo todo lo que soy.

A mis amigos, Ediberto, Patricia y Sandra, quienes siempre han estado conmigo; que dios los bendiga.

Al Dr. Carlos Pérez Guzmán, por su apoyo en todos los aspectos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.- INDICE

	Página
Indice.....	(4)
Título.....	(6)
Lista de Autores.....	(6)
Antecedentes.....	(7)
Justificación.....	(13)
Planteamiento del problema.....	(13)
Objetivo.....	(14)
Hipótesis de investigación.....	(14)
Material y métodos.....	(14)
Diseño del estudio.....	(14)
Métodos.....	(14)
Variables de estudio.....	(15)
Variables independientes.....	(15)
Variables dependientes.....	(16)
Variables asociadas.....	(16)
Maniobra experimental.....	(19)
Elementos de estudio.....	(19)
Criterios de inclusión.....	(19)
Criterios de exclusión.....	(20)
Criterios de eliminación.....	(20)
Tamaño de la muestra.....	(20)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Medidas de seguridad.....	(20)
Análisis de datos.....	(20)
Resultados.....	(21)
Discusión.....	(24)
Conclusiones.....	(28)
Recursos.....	(28)
Bibliografía.....	(30)
Anexos.....	(33)
Tablas.....	(35)
Figuras y gráficas.....	(39)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.- TITULO

**NIVELES SERICOS DE COLESTEROL TOTAL,
LINFOCITOS Y SU RELACION CON INFECCION POR
TUBERCULOSIS PULMONAR**

III.- LISTA DE AUTORES

Alumno de postgrado:

Dr. César Salas Mártir

Residente de la especialidad de Neumología; INER, México.

Tutor de Tesis:

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

Médico neumólogo adscrito

Investigador Asociado C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV.- ANTECEDENTES

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infectocontagiosa que se considera un problema de salud pública; se estima que un tercio de la población del planeta se encuentra infectada por su agente etiológico, *Mycobacterium tuberculosis*, y actualmente es la principal causa de mortalidad ocasionada por un solo agente microbiano¹. La incidencia anual de tuberculosis pulmonar en la población general en México es de aproximadamente 15.69 X 100,000 habitantes², aunque suele ser la mayor en los grupos de edad avanzada y en los sujetos con SIDA, diabéticos, presos, etc. Así mismo, se ha informado que la presentación clínica y radiológica en los ancianos es algo diferente a la de los adultos jóvenes^{3,4}. Su infectocontagiosidad es debida a que al toser se expulsan microgotas de 1 a 5 micras que contienen bacilos de la tuberculosis, las que pueden ser inhaladas por otros individuos⁵. Cada individuo con baciloscofia positiva es capaz de infectar y enfermar a otros 20 individuos en un periodo de 2 años⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Thoracic Society (ATS) han establecido una clasificación para los casos de tuberculosis, dividiéndolos en las siguientes categorías y clases^{7,8}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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

Categoría I	Categoría II	Categoría III	Categoría IV
Casos nuevos de Tuberculosis pulmonar, Bacteriológicamente Positivos y/o formas Graves.	Recaída o fracaso	Tuberculosis Extrapulmonar o tuberculosis pulmonar Bacteriológicamente Negativa	Caso crónico.

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

Clase 0	Clase 1	Clase 2	Clase 3	Clase 4	Clase 5
No contacto con micobacterias	Contacto sin Infección.	Contacto con infección sin enfermedad.	Enfermo bacteriológicamente positivo	Historia de tuberculosis, bacteriológicamente negativo	Sospecha de tuberculosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La categoría I de la OMS se aplica a los casos nuevos, o sea, vírgenes al tratamiento antituberculoso, mientras que la clase 3 de la ATS se refiere a los pacientes con tuberculosis pulmonar con actividad bacteriológica comprobada con baciloscopia y cultivo positivos.

La función del sistema inmunológico se ve favorecida por una amplia gama de nutrientes específicos que elevan su capacidad de defensa, y podrían existir elementos cuya relevancia no se haya determinado aún en la actividad inmunológica del huésped.

Algunos estudios han reportado que el colesterol total es un nutriente que participa en la fisiopatogenia de la tuberculosis⁹. Así, en un estudio que realizamos¹⁰ en 1998 en pacientes mexicanos con tuberculosis pulmonar, se encontró que la mayoría de los pacientes (95.8%), tenían niveles de colesterol total de 220 mg/dL o menores, y que mas de la mitad (55.9%) estaban por debajo de 141 mgs/dL¹¹. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en sujetos africanos con tuberculosis pulmonar, en quienes los niveles de colesterol total sérico se encontraron disminuidos¹². Además en otro estudio realizado por nuestro grupo encontramos que la hipocolesterolemia inferior a 90 mg. /dL se asocio a una mayor mortalidad de pacientes con tuberculosis miliar¹³. El colesterol total tiene un papel importante en la función del linfocito y el macrófago. La membrana celular de las diferentes células como el linfocito, contiene un alto contenido de lípidos, entre ellos el colesterol total, este es el tercer lípido más importante en estas membranas celulares y forma hasta el 30% del contenido total de lípidos. La concentración de este elemento en las membranas celulares depende del estado

nutricional del individuo y participa en la fluidez de la membrana celular¹⁴. Dentro de este contexto, Drabowsky y col.¹⁵ en 1980 demostraron que el contenido de colesterol total en la membrana de los linfocitos en el ser humano es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica. Por otro lado, Heiniger y Marshall en 1982 encontraron que el colesterol total es un elemento indispensable en la diferenciación y en los ciclos proliferativos que hacen del linfocito no citotóxico una célula con efecto citotóxico.

Estos hallazgos son importantes por que en la patogénesis de la tuberculosis existe una interacción estrecha entre *Mycobacterium Tuberculosis* y los linfocitos T, tanto CD4+ (cooperadores) como CD8+ (citotóxico)¹. Una vez que los linfocitos CD4+ han sido comprometidos y activados por las células presentadoras de antígenos, éstos se encargan de reclutar y hacer más eficiente a los macrófagos para matar a la micobacteria. Por su parte, los linfocitos CD8+ tienen un efecto citotóxico directo sobre estas bacterias y pueden fagocitar a los macrófagos que han fagocitado micobacterias previamente¹.

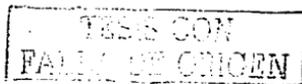
Por otro lado, en junio de 2000 Gatfield y Pieters¹⁶ publicaron un estudio muy detallado del efecto del colesterol total sobre la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. En este estudio encontraron, que su capacidad para fagocitar mycobacterias se reduce drásticamente en mas del 85%. Este efecto fue específico para micobacterias, ya que no se observó con otros gérmenes como *Escherichia*, *Yersinia*, *Samonella* y *Lactobacillus*. Siendo el macrófago la principal célula efectora, encargada de la destrucción final del *Mycobacterium*, este estudio enfatiza fuertemente la posibilidad de que en otro terreno clínico, una disminución

del colesterol total sérico podría tener consecuencias desfavorables para la destrucción de las micobacterias por el organismo.

Por otro lado, la prueba de tuberculina es el principal método diagnóstico para la infección por tuberculosis. Se utiliza para diagnosticar la presencia de infección tuberculosa. La reacción positiva permite diferenciar las personas infectadas (clase 2 ATS) de las personas expuestas sin infección (clase 1). La implicación de una prueba de tuberculina positiva es la infección con el bacilo tuberculoso.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* produce una sensibilización a los antígenos derivados del microorganismo. La tuberculina está compuesta principalmente por una tuberculoproteína obtenida a partir de cultivos del bacilo de la tuberculosis. Cuando este material se inyecta vía intradérmica origina una clásica reacción de hipersensibilidad tardía (tipo IV) en los pacientes infectados. Después de la infección, la reacción inicial de sensibilización tarda de 6 a 8 semanas para que se desarrollen los linfocitos T sensibilizados en los ganglios linfáticos regionales y la circulación local. Al estimular de nuevo a éstos linfocitos mediante la inyección intradérmica de tuberculina hay una reacción cutánea de induración que constituye un resultado positivo. Tal induración se debe a la infiltración celular mediada por linfocitos sensibilizados.

La reacción alcanza su máximo 48 a 72 horas después de la aplicación y posteriormente disminuye de manera paulatina, aunque por lo general dura más de 96 horas. Casi todos los pacientes infectados presentan reacción positiva.



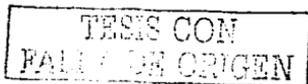
En la actualidad existen dos presentaciones de tuberculina, la tuberculina antigua (TA) y el derivado proteico purificado ((PPD).

La prueba consiste en la aplicación de un precipitado de filtrados OT con sulfato de amonio o ácido tricloroacético. El material de referencia estándar para todas las tuberculinas es el PPD-S. Existen tres dosis diferentes de PPD disponibles, 1 unidad de tuberculina (UT), 5 UT y 250 UT. No se requiere un estándar biológico para las presentaciones de 1-UT y 250-UT. De manera básica, estas presentaciones no resultan útiles para el diagnóstico de la infección tuberculosa. La definición de infección tuberculosa consiste en una reacción positiva a la prueba de 5-UT PPD.

Es muy importante aplicar una dosis adecuada; si se administra una dosis mayor también la reacción resultará mayor. Una dosis menor producirá igualmente una reacción más débil.

La prueba se lee después de 48 a 72 horas. La importancia de la prueba depende de la presencia o ausencia de induración; la presencia de induración se determina mediante tacto. El diámetro de la zona indurada se mide en forma transversal. No se debe tomar en cuenta el eritema. El tamaño de la zona indurada en milímetros, la potencia y el número del lote del antígeno, la fecha en que se realiza la prueba y la fecha en que se lee deben registrarse con cuidado.

Los factores que pueden modificar la respuesta y el tamaño de la induración posterior a la aplicación del PPD son la administración de medicamentos inmunosupresores o corticoesteroides, infección por VIH,



insuficiencia renal crónica, infecciones virales (sarampión, viruela), desnutrición, sarcoidosis, neoplasias (linforeticulares) y padecimientos graves o febriles.

De esta manera, pretendemos investigar la posible relación entre los niveles de colesterol total sérico y la respuesta cutánea a la tuberculina en pacientes con tuberculosis pulmonar y sus contactos.

V.- JUSTIFICACION

Se ha observado que un hallazgo frecuente en pacientes con tuberculosis pulmonar es la hipocolesterolemia y que esta se asocia a mayor mortalidad en enfermedades no cardiovasculares, como la tuberculosis. Hemos reportado previamente estos hallazgos y consideramos que la relación entre colesterol total y tuberculosis es más importante de lo considerado hasta hoy. Es posible que los niveles de colesterol total sérico sean posiblemente un factor importante en el desarrollo de la tuberculosis más que un efecto secundario de una enfermedad crónica.

Por esta razón creemos que el comparar los niveles de colesterol total sérico y la reacción cutánea al PPD de pacientes con tuberculosis pulmonar y con los de sus contactos, podría brindar información muy importante en relación a la posible predisposición de tuberculosis pulmonar en aquellos con hipocolesterolemia.

VI.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

¿El colesterol total en los pacientes con tuberculosis pulmonar está más disminuido con relación a sus contactos?

VII.- OBJETIVO

Determinar si la hipocolesterolemia en pacientes con tuberculosis pulmonar es menor a la de sus contactos.

VIII.- HIPOTESIS DE INVESTIGACION

Los niveles de colesterol total de los familiares (contactos) de los pacientes con PPD positivo es mas alto que el de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

IX.- MATERIAL Y METODOS

IX.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal, comparativo, prospectivo y prolectivo.

IX.2.- METODOS

Se captaron a todos los pacientes combe (+) con tuberculosis pulmonar clase 3 ATS y categoría I de la OMS, que sean hospitalizados en servicio clínico 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(tuberculosis) provenientes de los servicios de urgencias y consulta externa tanto de Neumología de primera vez como de tuberculosis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. A estos pacientes ya clasificados de acuerdo a clase de ATS y categoría de la OMS se les realizó radiografía simple de tórax posteroanterior, PPD, niveles séricos de colesterol total y de linfocitos.

También se incluyeron al estudio los familiares de los pacientes con convivencia estrecha (contacto con los pacientes igual o mayor de 6 hrs al día), y a quienes posterior a una explicación del objetivo del estudio y autorización por escrito se realizaran exámenes de laboratorio y gabinete en una sola ocasión y en forma externa. Estos exámenes de laboratorio y gabinete incluyeron radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior, baciloscopia seriada (3 muestras) de expectoración [de ser posible, en caso de tener expectoración], reacción cutánea al PPD y medición de niveles séricos de colesterol total y linfocitos. Una vez que contamos con resultados tanto de los pacientes como de los familiares estudiados se vaciaron los resultados de las variables a estudiar en una hoja de recolección de datos para su análisis.

IX.3.- VARIABLES DE ESTUDIO

IX.3.i.- VARIABLES INDEPENDIENTES

Actividad bacteriológica

Definición conceptual: paciente con estudios de bacteriología positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición operacional: se realizó bacitoscopia y cultivo.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medición: positivo o negativo.

IX.3.ii.- VARIABLES DEPENDIENTES

Reacción cutánea al PPD (Protein Purified Derivative)

Definición conceptual: prueba tuberculínica, que consiste en la aplicación de derivado proteínico purificado.

Definición operacional: se aplicaron 2 unidades de PPD Rt23, via intradérmica y se lee a las 72hrs.

Tipo de variable: numérica cuantitativa.

Unidad de medición: induración en milímetros.

Colesterol total

Definición conceptual: tercer lípido más importante del organismo precursor de los ácidos biliares.

Definición operacional: cantidad de colesterol total en suero, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide mediante espectrofotometría.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

IX.3.iii.- VARIABLES ASOCIADAS

Leucocitos en sangre

Definición conceptual: célula o corpúsculo blanco de la sangre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición operacional: cantidad de leucocitos por ml de sangre, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide en un sistema automatizado por las técnicas de volumen, conductividad y rayo láser.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de Medición: células por mililitro.

Linfocitos en sangre

Definición conceptual: leucocito mononuclear de 7 a 20 micras, producto de tejido linfoide.

Definición operacional: cantidad de linfocitos por mL de sangre, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide en un sistema automatizado por las técnicas de volumen, conductividad y rayo láser.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: células por mililitros.

Triglicérido

Definición conceptual: compuesto consistente de tres moléculas de ácido graso, esterificadas a glicerol y sintetizadas a partir de carbohidratos.

Definición operacional: cantidad de triglicéridos en suero, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide mediante espectrofotometría.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Lipoproteínas de alta densidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición conceptual: combinación de lípidos con proteínas que posee propiedades generales de las proteínas, las cuales contienen pocos triglicéridos y poco colesterol total.

Definición operacional: cantidad de lipoproteínas de alta densidad en suero, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide mediante espectrofotometría.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Lipoproteínas de baja densidad

Definición conceptual: combinación de lípidos con proteínas que posee propiedades generales de las proteínas, las cuales contienen muchos triglicéridos y mucho colesterol total.

Definición operacional: cantidad de lipoproteínas de baja densidad en suero, que es informada por el laboratorio clínico, que se mide mediante espectrofotometría.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: miligramos por decilitro.

Edad

Definición conceptual: duración de la existencia de un individuo a partir de su nacimiento, medida en unidades de tiempo.

Definición operacional: se evaluó mediante el interrogatorio al paciente y de acuerdo a su fecha de nacimiento.

Tipo de variable: numérica continua.

Unidad de medición: años y meses.

Sexo y género

Definición conceptual: categoría que se le asigna a un individuo de acuerdo a fenotipo y genotipo.

Definición operacional: se evaluó mediante interrogatorio y exploración física.

Tipo de variable: categórica dicotómica.

Unidad de medición: masculino o femenino.

IX.4.- MANIOBRA EXPERIMENTAL

A cada paciente y familiares con convivencia estrecha se les realizó en un solo tiempo los siguientes estudios paraclínicos:

Radiografía posteroanterior simple de tórax.

Baciloscopia en expectoración.

PPD

Niveles séricos de linfocitos.

Perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos, LDL, HDL, Apo A y Apo B).

IX.5.- ELEMENTOS DE ESTUDIO

IX.5.i.- Criterios de inclusión:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ambos sexos,

baciloscopia positiva para pacientes y negativa para contactos

IX.5.ii.- Criterios de exclusión:

Enfermedad sistémica asociada como: Diabetes Mellitus (Tipo 1,2 o secundaria), hipertensión arterial sistémica, infección por VIH (Virus de la inmunodeficiencia Humana), insuficiencia renal crónica, cáncer, hepatopatias, con tratamiento inmunosupresor o corticoesteroides.

IX.5.iii.- Criterios de eliminación:

No hay

IX.6.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó como estudio piloto y se incluyeron a los sujetos en el periodo comprendido de Junio a Septiembre del 2003.

X.- MEDIDAS DE SEGURIDAD

Las realizadas en forma cotidiana para los pacientes con tuberculosis pulmonar activa, bajo vigilancia clínica y paraclínica.

Para los casos en estudio, las establecidas para venopunción, siendo este el único riesgo de los exámenes realizados.

XI.- ANALISIS DE DATOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para las variables de frecuencia se utilizó chi cuadrada y Prueba exacta de Fisher, para las variables numéricas de distribución Gaussiana la prueba *t* de Student, y para las de distribución no Gaussiana la prueba *U* de *Mann-Whitney*.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para asociación entre algunas variables numéricas continuas. El análisis estadístico se realizó con los programas computacionales Epi-Info v6.0 (Centers for Disease Control and Prevention CDC, WHO, Geneva, Switzerland) y Prophet v5.0 (BBN Technologies, USA).

XII.- RESULTADOS

Se incluyeron al estudio 4 casos nuevos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Se incluyeron todos sus contactos, es decir, 44 contactos de los 4. En la figura 1 se esquematiza la distribución de los casos y contactos por género y grupo etario.

Como se puede observar en esta figura 1, los 44 contactos se conformaron con 26 mujeres y 18 hombres. De todos los contactos hubo 23 sujetos de 16 años de edad o menos y 21 adultos. Los menores de 17 años se conformaron con 11 del sexo masculino y 12 del femenino; de los adultos 7 fueron hombres y 14 mujeres.

En los contactos (tabla 1), la edad promedio fue de 24.1 ± 17.2 , la cuenta leucocitaria de 7365.9 ± 1831.6 , el promedio de porcentaje de los linfocitos fue de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35.7±10.5 por ciento, los linfocitos totales de 2598.7 ± 1136.8 cel/mm³, el promedio de colesterol total fue de 184.3±35.6 mg/dl, los triglicéridos de 133.9 ± 100.6 mg/dl, los fosfolípidos de 206.6 ± 39.2 mg/dl, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 53.3 ± 12 mg/dl, LDL de 114 ± 29.5 mg/dl, Apoproteína A de 122.6±18.6 mg/dl, Apoproteína B de 84.1±20.6 mg/dl, hemoglobina de 14.2±1.7, hematocrito de 42.3±4.9, y PPD de 13.8±8.5 mm.

Con respecto a la comparación de las variables estudiadas entre los casos y los contactos (tabla 2), observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad, en los linfocitos totales, triglicéridos, hemoglobina, hematocrito y PPD.

Los leucocitos se encontraron con niveles mayores en el grupo de casos en comparación con el grupo de contactos (p=0.04), en cambio se encontró disminuido en los casos el porcentaje de linfocitos (p=0.02), el colesterol (p=0.02), los fosfolípidos (0.04), la HDL (0.004) y APO A (0.001).

Observamos tendencia a la diferencia estadística con relación a LDL y APO B, (0.07 y 0.05, respectivamente) observándose las 2 variables con valores más bajos en los casos.

También analizamos a los contactos de acuerdo a su reacción en la prueba cutánea a la tuberculina. Se dividió a los sujetos en 2 grupos, PPD menor de 10 mm (<10) y PPD igual o mayor de 10 mm (>10). No observamos diferencia estadística entre ambos grupos en edad, leucocitos totales, linfocitos totales, colesterol total, triglicéridos, fosfolípidos, HDL, LDL, APO A, APO B y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hemoglobina. Solamente observamos que las cifras de hematocrito fueron menores en los que tuvieron PPD menor a 10 mm.

Tomando en consideración que nuestro estudio solo tuvo 4 casos, y a pesar de haberse comparado en la tabla 2 , y haber encontrado diferencias, creímos pertinente comparar a los casos con un grupo de mayor número de pacientes con tuberculosis pulmonar. Por lo cual utilizamos un grupo de casos históricos el cual compartía las mismas características que los casos de este estudio, como son ser caso nuevo, VIH negativo, sin enfermedad sistémica, y con farmacosenibilidad completa. En esta comparación no hubo diferencia en leucocitos, triglicéridos, fosfolípidos, Apo B y PPD. De esta manera observamos como se muestra en la tabla 4, que sí hubo diferencia estadísticamente significativa, ya que el grupo histórico fue de mayor edad ($p=0.0003$) a los contactos, los linfocitos con un menor número en los históricos ($p=0.001$). En esta tabla también observamos que el colesterol total, fosfolípidos, HDL, LDL, Apo A, hemoglobina y hematócrito eran menores en el grupo de casos históricos.

Como se puede observar en las gráficas 2 a 7, al analizar algunas variables mediante coeficiente de correlación como edad, niveles de colesterol total, conteo de linfocitos totales y PPD observamos que no hubo asociación entre ellas. Edad vs PPD ($r = 0.11$, $p > 0.05$), PPD vs linfocitos ($r = -0.07$, $p > 0.05$), edad vs linfocitos ($r = -0.43$, $p > 0.05$), edad vs colesterol total ($r = 0.36$, $p > 0.05$), colesterol total vs linfocitos ($r = -0.17$, $p > 0.05$), y colesterol total vs PPD ($r = 0.16$, $p > 0.05$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIII.- DISCUSION

En nuestro estudio, describimos los datos iniciales de una cohorte de contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar clase 3 (ATS), categoría I (OMS).

En primer lugar es de llamar la atención el número alto de contactos por paciente, con una relación de 11:1, lo que nos indica un grado importante de hacinamiento, situación conocida como factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, situación que nos permite afortunadamente comparar algunas variables entre los casos y sus contactos.¹⁷

En el grupo de contactos las variables estudiadas tienen conteo de leucocitos totales, de linfocitos totales, niveles de colesterol total, de triglicéridos, de fosfolípidos, de lipoproteínas, apoproteínas, hemoglobina y de hematócrito dentro de límites normales.

Por otro lado, al comparar los casos de nuestra cohorte con sus contactos, y haber corroborado estos hallazgos, con la comparación de los contactos de este estudio con una cohorte histórica, observamos que el número de linfocitos totales se encuentra disminuido, lo que sugiere que la respuesta inmune celular podría estar disminuida y así, favorecer el desarrollo de la tuberculosis. Situación importante si consideramos que el linfocito es una de las células más importantes en la interacción *Mycobacterium tb*-huésped¹⁷, y su mal funcionamiento permite el crecimiento de algunos organismos como el bacilo de la tuberculosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También hemos podido observar que la mayor parte de las variables medidas en los casos, con relación al perfil de lípidos, se encuentran con niveles por debajo de los que presentan los contactos, esto, puede ser debido a dos causas; la primera alternativa podría ser que los bajos niveles son una consecuencia del estado nutricional de los casos, o bien, la segunda alternativa, podría ser que estos niveles bajos son la causa de que el sujeto enfermo haya desarrollado la enfermedad tuberculosa, y no lo hayan desarrollado sus contactos. Este punto aun no se ha dilucidado, ya que la falta de algunos lípidos podrían deteriorar la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. Entre los argumentos a favor de esta posibilidad se encuentran los siguientes:

1) Para que los macrófagos puedan fagocitar micobacterias se necesita antes que nada que éstas últimas se unan a receptores específicos para complemento, manosa o Fc presentes en la membrana celular de los macrófagos.¹⁸ Se ha demostrado que, al menos para algunas de estas uniones micobacteria-receptor, es indispensable la presencia de colesterol en la membrana del macrófago. El papel del colesterol en dicha unión podría ser a través del anclaje directo con componentes de la pared celular de la micobacteria, que es rica en glicolípidos, o bien a través de modulación de señales para la fagocitosis.¹⁸ En este contexto, Gatfield y Pieters¹⁸ publicaron recientemente un trabajo muy detallado acerca del papel del colesterol en la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias y otros microorganismos. En ese estudio los autores encontraron que los macrófagos murinos depletados de colesterol perdían más del 85% de su capacidad para fagocitar *M. tuberculosis*. De manera interesante, este

efecto fue claramente específico contra la micobacteria, ya que no se presentó para otros gérmenes intracelulares como *Escherichia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Lactobacillus*. Por otro lado, se sabe que la proporción colesterol:fosfolípidos en los macrófagos es un factor importante para determinar la fluidez de la membrana, la cual influye sobre la capacidad de estas células para fagocitar material extraño.¹¹ La cantidad de colesterol en la membrana debe mantenerse, por lo tanto, dentro de un estrecho margen que permita las funciones celulares dependientes de esta estructura.¹¹

2) La generación de una respuesta inmune eficiente es esencial para el control de la infección por *Mycobacterium Tuberculosis*. Sin embargo, los macrófagos que logran fagocitar a este microorganismo tienen poca capacidad para presentar eficazmente sus antígenos a las células (linfocitos) T. Entre los mecanismos causantes de esta deficiencia están los siguientes:¹⁹ a) la micobacteria evita la unión del fagosoma con el lisosoma e inhibe a la ATPasa de protones, evadiendo así su destrucción; esto permite su multiplicación dentro del macrófago, hasta que este último se desintegra y libera la carga bacilar al medio, b) la micobacteria induce al macrófago a producir citocinas, tales como IL-10 y TGF- β , que inhiben la función de las células T, y c) la micobacteria interfiere con la maduración de las moléculas MHC-II y con las señales intracelulares necesarias para que el IFN- γ promueva la activación del macrófago.

Por lo tanto, aparentemente el macrófago es poco capaz de lidiar con las micobacterias, ya que casi no las puede fagocitar, y cuando las fagocita no puede

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

destruirlas ni realizar la presentación antigénica a las células T y, por el contrario, permite que sobrevivan y se repliquen en su interior. Es muy probable que esta relativa incapacidad del macrófago haya sido lo que motivó el concepto de que la fagocitosis de micobacterias por parte del macrófago es un elemento negativo en la enfermedad, e incluso recientemente algunos autores sugieren que deberían desarrollarse estrategias para interferir con dicha fagocitosis.²⁰ Sin embargo, esta es una noción con la cual no estamos de acuerdo, en especial por dos importantes motivos: 1) El macrófago, una vez que es activado por el sistema inmune, adquiere la capacidad para destruir a las micobacterias y se convierte en la principal arma en contra el bacilo. De nada serviría esa capacidad de destrucción si su posibilidad de fagocitar a los bacilos fuera poca. 2) Recientemente se describió un mecanismo por el cual se puede llevar a cabo la presentación antigénica a las células T.²¹ Dicho mecanismo consiste en que el macrófago infectado sufre apoptosis y libera vesículas apoptóticas cargadas de antígenos micobacterianos. Estas vesículas son captadas por células dendríticas, las cuales procesan los antígenos y los presentan a las células T. Por lo tanto, incluso la muerte de aquellos macrófagos que fagocitaron micobacterias resulta de utilidad para combatir la infección, en especial en las etapas tempranas de la misma.

Quizá los bajos niveles de colesterol que habitualmente se observan en los pacientes con tuberculosis pulmonar sea lo que predispuso a estos sujetos a desarrollar la enfermedad, es decir, que una deficiencia en colesterol podría ser el "factor predisponente" que tan vagamente se ha especulado. Dicho factor podría ser fácilmente detectable y sencillo de eliminar entre los contactos. 3) El

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

resurgimiento de la tuberculosis a nivel mundial podría deberse al énfasis que se ha puesto para disminuir los niveles de colesterol entre la población general debido al riesgo cardiovascular que representa.

A pesar de que la capacidad de la respuesta inmunológica es determinante en la reacción cutánea a la prueba de la tuberculina, nosotros no observamos diferencia entre contactos y casos, esto podría deberse a que la reacción dérmica es simplemente de utilidad epidemiológica, o bien, el reactivo utilizado no permitió una respuesta cutánea correcta.¹⁷

XIV.- CONCLUSIONES

Con los primeros resultados obtenidos en esta cohorte, podemos concluir que existe un alto hacinamiento en las familias en las que se desarrolla algún caso de tuberculosis pulmonar, y que el perfil de lípidos es evidentemente diferente entre los casos de tuberculosis activos y sus contactos.

Es posible que el seguimiento de esta cohorte nos permita demostrar que algunos lípidos, específicamente el colesterol total es determinante en el desarrollo de la tuberculosis, y que el mantenerlo en límites normales podría evitar la enfermedad.

XV.- RECURSOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Humanos

Dr. Carlos Pérez Guzmán

Médico Neumólogo, INER.

Dra. Teresa Trejo Santa Cruz

Médico adscrito al departamento de Medicina Preventiva.

Dr. César Salas Mártir

Médico Residente, INER.

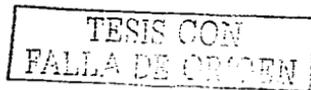
Físicos

Los recursos utilizados para los pacientes se encontraban disponibles en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se utilizaron 7 frascos de PPD y 50 jeringas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XVI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Schluger NW and Rom WN. *The host immune respond to tuberculosis.* Am J Resp Crit care med 1998; 157: 679-691.
- 2.-Dirección General de Epidemiología, SSA. *Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica SUIVE.* 2000. México: Secretaria de Salud.
- 3.-Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Villarreal H, Torres A. *Does aging modify pulmonary tuberculosis. A meta-analytical review.* Chest 1999; 116: 961-967.
- 4.-Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. *Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes.* Am J Resp Crit Care Med 2000; 162: 1738-1740.
- 5.-Rich EA, Eliner JJ. *Pathogenesis of tuberculosis in: Friedman LN, editor. Tuberculosis current concepts and treatment.* Boca Raton: CRC press 1994: 27-51.
- 6.-Jereb JA, Cauthen GM, Kelly GD, Geiter LJ. *The epidemiology of tuberculosis in: Friedman LN, editor. Tuberculosis current concepts and treatment.* Boca Raton: CRC press 1994: 1-26.
- 7.-Tratamiento antituberculoso. WHO/TB/96210 (rev 1) S. 1997.
- 8.-British Thoracic Society. *A Controlled trial of 6 months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond.* Br J Dis Chest 1984; 78: 330-336.



9.-Pérez-Guzmán C, Vargas M, Bazavilvazo N, Quiñónez F, García A, Estrada I, et al. A cholesterol- rich diet accelerates the negativization of sputum culture in pulmonary tuberculosis: a controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 567s.

10.-Villarreal H, Vargas MH, Torres A, Urueta J, Pérez-Guzmán C. Tuberculosis pleuropulmonar en el anciano. Estudio comparativo con otras edades. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 1998; 11: 111-116.

11.-Devlin TM. Biological membranes: Structure and membrane transport. En: Devlin TM, editor. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 3ª ed. New York: John Wiley & Sons. 1992: p. 226-236.

12.-Taylor GO, Bamgboye AE. Serum cholesterol and diseases in Nigerians. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2540-2545.

13.-Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. Tuberculosis miliar en tuberculosis de reactivación. Informe de 36 pacientes y comparación con formas puras. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 1999; 12: 19-28.

14.-Devlin TM. Biological membranes: Structure and membrane transport. In: Devlin TM, editor. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. New York John Wiley & sons inc. Publication 3ª ed. 1992: 226-236.

15.-Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. *Eur J Immunol* 1980; 10: 821-827.

16.-Garfield J, Pierters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science* 2000; 2 (288): 1647-1650.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

17.-Sholossberg D. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4 ed. Philadelphia: Mcgraw-Hill Interamericana, 2000.

18.-Gatfield J, Pieters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. Science 2000; 288:1647-1650.

19.-Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. Human immunity to M. tuberculosis: T cell subsets and antigen processing. Tuberculosis 2003; 83:98-106.

20.-Prieters J, Gatfield J. Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages. Trends Microbiol 2002; 110:142-146.

21.-Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, Modlin RL, Brinkmann V, Kaufmann SHE. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. Nature Med 2003; 9:1039-1046.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XVII.- ANEXOS

ANEXO I
CARTA DE CONSENTIMIENTO

Protocolo número: _____.

México, D.F. a _____ de _____ del 200__.

Acepto participar en el estudio: NIVELES SERICOS DE COLESTEROL TOTAL, LINFOCITOS Y SU RELACION CON INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS PULMONAR, que se realizará en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Se me ha explicado con claridad que soy familiar de un paciente enfermo con tuberculosis pulmonar, y que éste estudio de investigación pretende determinar el riesgo de contraer la infección y enfermedad por tuberculosis pulmonar.

Se me ha explicado que éste tipo de estudio se realizará como externo y en una sola ocasión, además de que los estudios a realizar serán sin costo alguno.

Se me ha explicado en forma clara los riesgos que conlleva la punción venosa con objetivo de toma de muestra de sangre para su análisis correspondiente; así como de otros estudios como aplicación de PPD, radiografía simple de tórax y muestras de expectoración (flemas).

Así mismo, me han asegurado que puedo retirarme del estudio en el momento que yo lo desee sin que esto afecte la atención de mi familiar, éste ultimo el cual recibirá la atención con las mismas características que el que se sugiere mundialmente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además, se me ha garantizado que no pagaré nada por los estudios a realizar y toda la información que se produzca con mi participación es totalmente confidencial.

Acepto participar en el estudio

Investigador principal

Nombre y firma del familiar del paciente

Dr. César Salas Mártir MR3Neum.INER
Dr. Carlos Pérez Guzmán
Medico adscrito cl.2.

Testigo

Nombre y firma del testigo.

Fecha

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XVIII.- TABLAS

Tabla 1. Contactos.

Variable	Prom DE	Min-max	mediana
Edad (años)	24.1±17.2	2-80	15.5
Leucocitos (mm ³)	7365.9±1831.6	4300-14500	7450
Linfocitos (%)	35.7±10.5	16-57	34
Linfocitos (mm ³)	2598.7±1136.8	1200-7830	2320
Colesterol total (mg/dL)	184.3±35.6	114-245	181.5
Triglicéridos (mg/dL)	133.9±100.6	50-659	110.5
Fosfolípidos (mg/dL)	206.6±39.2	139-310	201
HDL (mg/dL)	53.3±12	34-82	52
LDL (mg/dL)	114±29.5	54-168	114
Apo A (mg/dL)	122.6±18.6	95-172	122
Apo B (mg/dL)	84.1±20.6	41-135	85.5
Hemoglobina (mg/dL)	14.2±1.7	9-19	14
Hematócrito (%)	42.3±4.9	30-56	42
PPD (mm)	13.8±8.5	0-28	15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.- Casos vs contactos.

Variable	Casos	Contactos	p
Edad (años)	35.2±18.3	24.1±17.9	0.218
Leucocitos (mm ³)	8600.0±282.8	7365.9±1831.6	0.0438
Linfocitos (%)	20.8±12.7	35.7±10.3	0.0276
Linfocitos (mm ³)	1800±1102.3	2598±1136.8	0.192
Colesterol total (mg/dL)	135.0±34.7	184.3±35.6	0.0178
Triglicéridos (mg/dL)	135.5±79.2	133.9±100.6	0.896
Fosfolípidos(mg/dL)	160.8±33.6	206.6±39.2	0.042
HDL (mg/dL)	34.8±4.5	53.3±12.0	0.0045
LDL (mg/dL)	80.0±26.8	114.0±29.5	0.0703
Apo A (mg/dL)	83.8±14.2	122.6±18.6	0.0012
Apo B (mg/dL)	61.8±17.7	84.1±20.6	0.0501
Hemoglobina (g/dL)	13.0±1.2	14.2±1.7	0.11
Hematócrito (%)	39.8±2.1	42.3±4.9	0.203
PPD (mm)	6.3±9.0	13.8±8.5	0.138

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Contactos.

Variable	PPD(-)<10	PPD (+) >10	p
Edad (años)	23.5±15.9	24.3±18.8	0.936
Leucocitos (mm ³)	8209.1±2710.9	7084.8±1373.2	0.248
Linfocitos (%)	36.1±11.5	35.5±10.1	1
Linfocitos (mm ³)	3051.8±1807.6	2446.7±788.1	0.453
Colesterol total (mg/dL)	177.8±26.7	186.5±38.2	0.504
Triglicéridos (mg/dL)	134.2±59.0	133.8±111.9	0.321
Fosfolípidos (mg/dL)	202.8±42.4	207.8±38.7	0.538
HDL (mg/dL)	50.6±14.4	54.2±11.2	0.237
LDL (mg/dL)	112.9±20.2	114.3±32.3	0.831
Apo A (mg/dL)	122.7±22.2	122.6±17.6	0.728
Apo B (mg/dL)	88.4±14	82.7±22.4	0.406
Hemoglobina (g/dL)	13.1±2.1	14.6±1.5	0.057
Hematócrito (%)	39.0±5.1	43.4±4.3	0.0247

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Casos históricos vs contactos.

Variable	Casos (Históricos) n=21	Contactos	p
Edad (años)	40.7±15.3	24.1±17.9	0.0003
Leucocitos (mm ³)	9000±3993.6	7365.9±1831.6	0.0581
Linfocitos (mm ³)	1747.6±740.8	2598±1136.8	0.0016
Colesterol total (mg/dL)	147.8±36.2	184.3±35.6	0.0003
Triglicéridos (mg/dL)	108±39.9	133.9±100.6	0.277
Fosfolípidos (mg/dL)	181.8±31.2	206.6±39.2	0.11
HDL (mg/dL)	40.5±11.6	53.3±12.0	0.0001
LDL (mg/dL)	90.3±33.9	114.0±29.5	0.0054
Apo A (mg/dL)	90.1±20.8	122.6±18.6	0.0004
Apo B (mg/dL)	81.9±22.6	84.1±20.6	0.578
Hemoglobina (g/dL)	12.9±0.6	14.2±1.7	0.0038
Hematócrito (%)	38.6±1.6	42.3±4.9	0.0016
PPD (mm)	14.1±8.7	13.8±8.5	0.961

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIX.- FIGURAS Y GRAFICAS

DISTRIBUCION DE LOS SUJETOS POR EDAD Y SEXO
(CASOS Y SUS CONTACTOS)

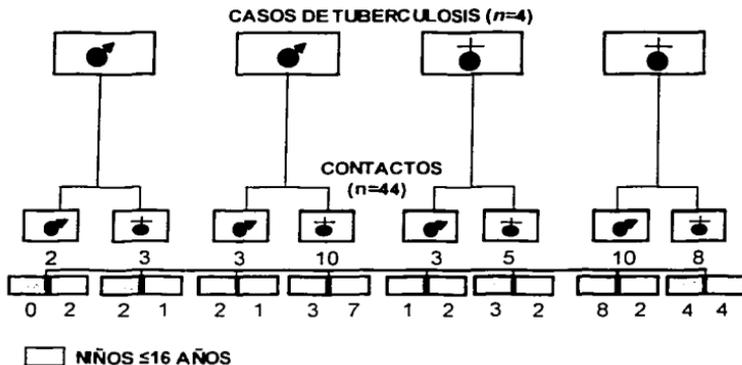
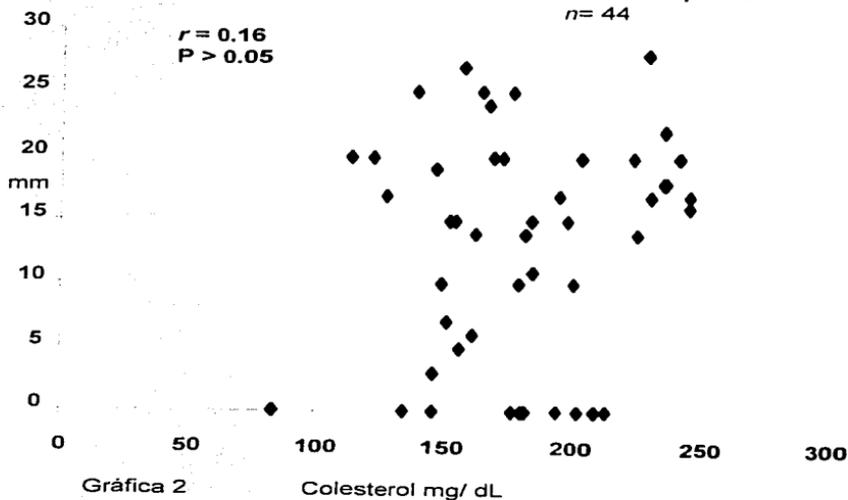


FIGURA 1

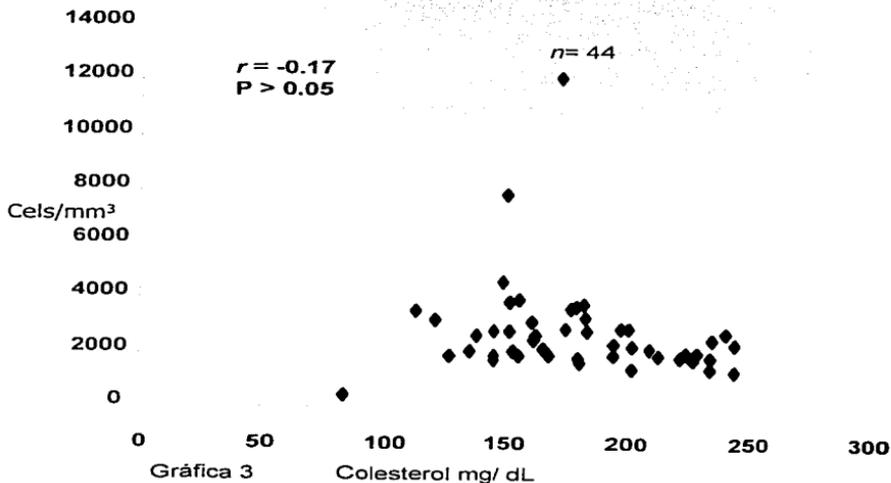
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coefficiente de correlación entre colesterol total y PPD



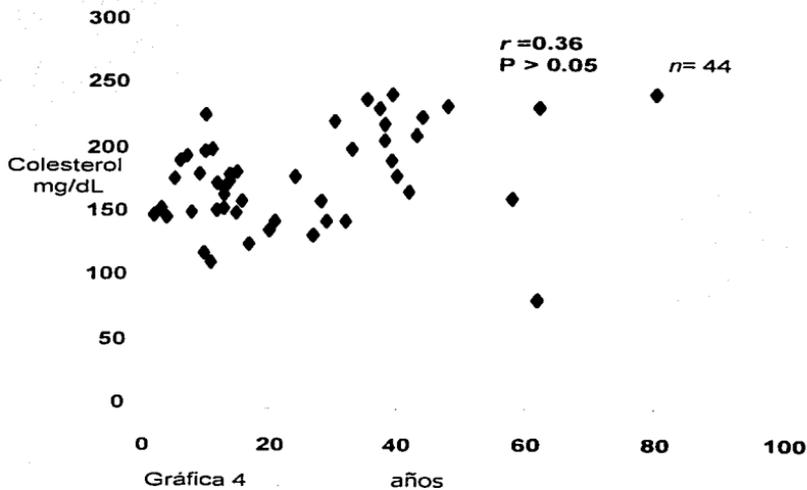
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coefficiente de correlación entre colesterol total y linfocitos

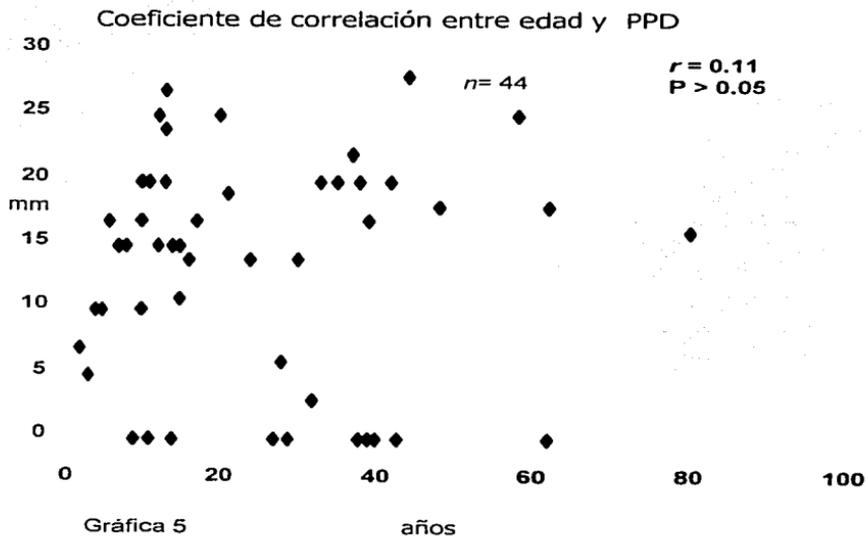


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coeficiente de correlación entre edad y colesterol total

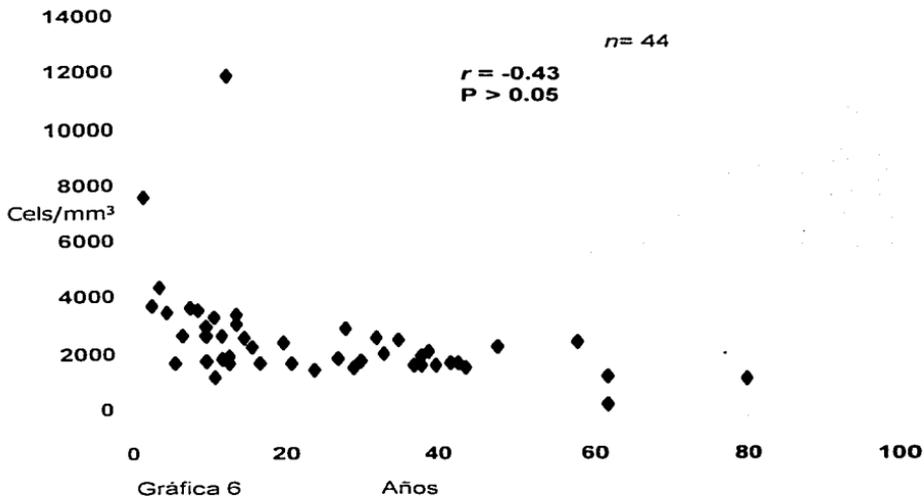


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coeficiente de correlación entre edad y linfocitos

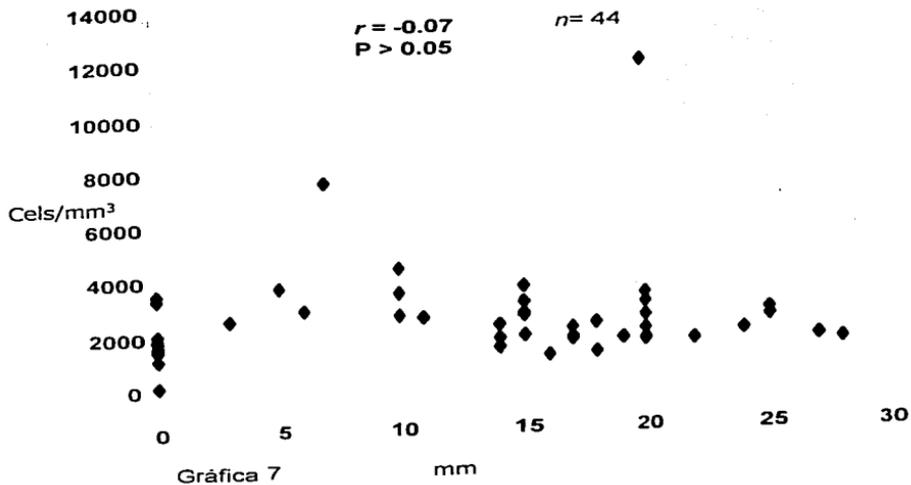


Gráfica 6

Años

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coefficiente de correlación entre linfocitos y PPD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN