

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA**



**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE RESISTENCIA
INICIAL Y ADQUIRIDA EN CEPAS DE *Mycobacterium tuberculosis*
A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA
ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, ESTREPTOMICINA Y
ETAMBUTOL EN PACIENTES DE LOS YUNGAS CARANAVI Y
GUANAY DEL DEPARTAMENTO DE LA PAZ”**

Elaborado por : Rene Francisco Vargas Cerruto

LA PAZ – BOLIVIA

2006

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA**



**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE RESISTENCIA
INICIAL Y ADQUIRIDA EN CEPAS DE *Mycobacterium tuberculosis*
A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA
ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, ESTREPTOMICINA Y
ETAMBUTOL EN PACIENTES DE LOS YUNGAS CARANAVI Y
GUANAY DEL DEPARTAMENTO DE LA PAZ”**

Elaborado por : Rene Francisco Vargas Cerruto
Asesora : Dra. Mirtha Camacho

**LA PAZ – BOLIVIA
2006**

Dedicatoria

Ha mi mama Lola Cerruto de todo
corazón por la comprensión y amor,
ha mi papá Juan Vargas que esta
con nuestro señor Jesucristo

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a muchas personas por su contribución para llevar a termino esta tesis. Gratitud especial debo a Dra. Mirtha Camacho, Dra. Silvia Alcon: también mi reconocimiento por su valioso apoyo al PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

.....SI AL FINAL DE TUS AÑOS, DESPUÉS DE TANTO PEREGRINAR Y DE TANTA ANGUSTIA TE QUEDA DIOS Y UN AMIGO, ERES EL HOMBRE MAS RICO DE LA TIERRA.....

AGRADECINIENTOS

Quiero agradecer a muchas personas por contribución para llevar a término esta tesis. Gratitud especial debo a Dra. Mirtha Camacho, Dra. Silvia Alcon: también mi reconocimiento por su valioso apoyo al PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS

RESUMEN

Se colectaron muestras de esputo, de 176 pacientes en estudio; cada paciente fue examinado con una baciloscopia de diagnóstico, en los Hospitales de Caranavi y Guanay y a los mismos se les realizó una encuesta y un seguimiento con la ficha de control de la tuberculosis para saber si eran pacientes, sin antecedentes de tratamiento y con antecedentes de tratamiento para la tuberculosis.

El conjunto de estas muestras de esputo con baciloscopia negativa y positiva fueron sometidas a un aislamiento primario, en el medio de OGAWA- REALIZANDO EL METODO DE DECONTAMINACION DE KUDOH, a los cultivos positivos se les efectuó pruebas de sensibilidad y resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea, isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol.

El procesamiento de las muestras para el aislamiento y las pruebas de sensibilidad y resistencia, se efectuaron en el Laboratorio de referencia Nacional de Tuberculosis del Instituto Nacional de Laboratorios de salud (INLASA) ubicado en la zona de Miraflores. En la ciudad de La Paz, departamento de La Paz, Bolivia.

De las 176 muestras de esputo sembradas en el medio de Ogawa y decontaminadas por el método de Kudoh, de las mismas fueron 115 (65%) cultivos negativos y cultivos positivos para *el Mycobacterium tuberculosis* 61 (35%), a estos cultivos positivos se les efectuó un Test de sensibilidad y resistencia y se lograron los siguientes resultados, sensibles 54 (30,68%) y resistentes 7 (11%) a los medicamentos antituberculosos de primera línea.

La resistencia Inicial o Primaria en el área de los Yungas, Caranavi y Guanay, fue de 3 (6%) y la resistencia Adquirida o Secundaria encontrada es de 4 (40%), en el intervalo de edad para la resistencia Inicial se encontró que esta presente entre las edades de 0 - 14, 15 - 29 y 30 - 44 con 12 %; y con resistencia Adquirida entre las edades de 15 - 29 años con un 10%, 60 o mas años con un 10% y entre las edades de 30 - 44 con un 20%.

El tratamiento de los multidrogosresistentes en Bolivia tiene un costo de 3000 dólares americanos y un periodo de tratamiento de dos años. Los pacientes identificados con tuberculosis resistente a múltiples drogas en los Yungas, Caranavi y Guanay actualmente están recibiendo tratamiento estrictamente supervisado en Santa Cruz; en Caranavi se implemento un Laboratorio de Tuberculosis con la capacidad instalada, con ambientes y áreas para realizar además de la baciloscopia, cultivo y algunas pruebas bioquímicas de identificación de *Mycobacterium tuberculosis*.

SUMMARY

Sputum samples were collected, of 176 patients in study; each patient was examined with a bacilloscopia of I diagnose, in the Hospitals of Caranavi and Guanay and to the same ones they are carried out a survey and a pursuit with the record of control of the tuberculosis to know if they were patient, without treatment antecedents and with treatment antecedents for the tuberculosis.

The group of these sputum samples with negative and positive bacilloscopia was subjected to a primary isolation, in the means of OGAWA - CARRYING OUT THE MÉTODO DE DECONTAMINACION DE KUDOH, to the positive cultivations is made tests of sensibility and resistance to the medications antituberculosos of first line, isoniazida, rifampicina, estreptomycin and etambutol.

The prosecution of the samples for the isolation and the tests of sensibility and resistance, they were made in the Laboratory of National reference of Tuberculosis of the National Institute of Laboratories of health (INLASA) located in the miraflores area. In the city of The Peace, department of The Peace, Bolivia.

Of the 176 sputum samples sowed in the means of Ogawa and decontaminadas by the method of Kudoh, of the same ones they were 115 (65%) negative cultivations and positive cultivations for the *Mycobacterim tuberculosis* 61 (35%), to these positive cultivations they were made a Test of sensibility and resistance and the following results were achieved, sensitive 54 (30,68%) and resistant 7 (11%) to the medications antituberculosos of first line.

The Initial or Primary resistance in the area of the Yungas, Caranavi and Guanay, was of 3 (6%) and the Acquired resistance or opposing Secondary is of 4 (40%), in the age interval for the Initial resistance was found that this present among the ages of 0 - 14, 15 - 29 and 30 - 44 with 2%; and with Acquired resistance among the ages of 15 - 29 years with 10%, 60 or but years with 10% and among the ages of 30 - 44 with 20%.

The treatment of the multidrogoresistentes in Bolivia has a cost of 3000 American dollars and a period of two year-old treatment. The identified patients with resistant tuberculosis to multiple drugs in the Yungas, Caranavi and Guanay at the moment are receiving treatment strictly supervised in Santa Cruz; in Caranavi you implements a Laboratory of Tuberculosis with the installed capacity, with atmospheres and areas to carry out besides the bacilloscopia, cultivation and some biochemical tests of identification of *Mycobacterium tuberculosis*.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
III.	JUSTIFICACIÓN	7
IV.	OBJETIVOS	9
	A. OBJETIVO GENERAL	9
	B. OBJETIVOS ESPECIFICOS	9
V.	MARCO TEORICO	9
	A. ANTECEDENTES HISTORICOS	9
	1. HISTORIA DE TUBERCULOSIS	9
	B. TUBERCULOSIS	10
	1. DEFINICIÓN DE PATOLOGÍA	10
	a. tipo exudativo	11
	b. tipo productivo	11
	2. DESCRIPCIÓN CLINICA	11
	3. EPIDEMIOLOGIA	12
	4. MENINGITIS TUBERCULOSA	13
	5. FACTORES DE RIESGO	13
	6. FACTORES DE PROTECCIÓN	14
	C. TUBERCULOSIS PRIMARIA	14
	D. TUBERCULOSIS SECUNDARIA	16
	1. TUBERCULOSIS PULMONAR TIPO ADULTO	17
	a. cuadro clínico	17
	E. TUBERCULOSIS INFANTIL	18
	1. DIAGNOSTICO	18
	a. clínico	18
	b. epidemiológico	19
	c. radiológico	19
	d. Tuberculínico	20
	F. DEFENSA DEL HUÉSPED	20
	1. EDAD Y SEXO	20
	2. FACTORES TOXICOS	20
	3. OTRAS ENFERMEDADES	21

4.	POBREZA	21
G.	INMUNIDAD	21
1.	ESQUEMA INMUNOLÓGICO	21
H.	DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS	
	FLUGOGRAMA	24
1.	CLINICA	25
2.	BACILOSCOPIA	26
3.	CULTIVO	26
4.	RADIOGRAFIA	27
5.	REACCION DE LA TUBERCULINA	27
I.	CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO	28
J.	IDENTIFICACIÓN DEL <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	28
1.	TEMPERATURA OPTIMA	29
2.	PRODUCCIÓN DE PIGMENTO	29
3.	ACUMULACIÓN DE NIACINA	29
4.	REDUCCIÓN DE NITRATOS A NITRITOS	29
5.	ACTIVIDAD DE LA CATALASA	29
K.	POBLACIONES BACILARES	30
L.	COMPONENTES GENERALES DEL	
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	31
1.	LÍPIDOS	31
2.	PROTEINAS	32
3.	POLISACARIDOS	32
M.	COMPONENTES DE LA ENVOLTURA	
	CELULAR MYCOBACTERIANA	32
1.	LÍPIDOS MICOBACTERIANOS	33
N.	PRUEBAS DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA	34
1.	METODO DE LAS PROPORCIONES	
	DE CANETTI Y RIST	34
a.	Preparación del medio para	
	sensibilidad y resistencia	34
b.	Recomendaciones para preparar	
	las soluciones Madre y las diluciones de drogas	36
c.	Preparación de las soluciones para	

	incorporar a 500 ml de medio Lowenstein Jensen	37
	d. Preparación del patrón turbidimétrico	38
Ñ.	TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS	38
	1. COMO SE TRATA LA TUBERCULOSIS	38
	a. Bases del tratamiento	39
	b. Cuando debe comenzarse el tratamiento	39
	c. Etapas de tratamiento	40
	d. Que hacer con pacientes con antecedentes de tratamiento	40
	e. Tratamiento directamente observado	40
	f. Recomendaciones sobre las dosis	41
	g. Utilización de los medicamentos	42
	h. Quimioterapia de ocho meses para los casos nuevos de tuberculosis	43
	i. Quimioterapia de ocho meses para los pacientes tratados anteriormente	44
	j. Quimioterapia de doce meses para los casos nuevos de tuberculosis	47
	2. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO	48
	a. Historia clínica	48
	b. Analítica	48
	c. Hospitalización	48
	d. Indicaciones de hospitalización	49
	e. Educación sanitaria	49
	f. Aislamiento	49
	3. DURANTE EL TRATAMIENTO	50
	a. Colaboración y evitar errores en la automedicación	50
	b. Para la protección precoz de la yatrogenia	51
	c. Eficacia del tratamiento	53
O.	MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS	
	DE PRIMERA LINEA	54
	1. ISONIAZIDA	54
	a. Mecanismo de acción	54

b.	Toxicidad y Reacciones adversas	55
c.	Resistencia	55
2.	RIFAMPICINA	55
a.	Mecanismo de acción	55
b.	Toxicidad y Reacciones adversas	56
c.	Resistencia	56
3.	ESTREPTOMICINA	56
a.	Mecanismo de acción	57
b.	Toxicidad y Reacciones adversas	57
c.	Resistencia	58
4.	ETAMBUTOL	58
a.	Mecanismo de acción	58
b.	Toxicidad y Reacciones adversas	58
c.	Resistencia	58
P.	MECANISMO DE RESISTENCIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA	59
1.	RESISTENCIA NATURAL	59
2.	RESISTENCIA ADQUIRIDA	59
3.	RESISTENCIA INICIAL O PRIMARIA	59
Q.	TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS (MDR)	60
1.	INTRODUCCIÓN	60
2.	MECANISMOS QUE PRODUCEN RESISTENCIA	60
3.	EPIDEMIOLOGÍA	61
4.	CONCEPTOS Y DEFINICIONES	62
5.	TRATAMIENTO PARA LA TRMD	64
6.	CIRUGÍA EN LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS	67
7.	DROGAS ANTITUBERCULOSAS DE SEGUNDA LINEA	67
a.	AMINOGLUCÓSIDOS	68
1)	Kanamicina y Amikacina	68
2)	Capreomicina	68
3)	Etionamida o Protionamida	69

b.	FLUOROQUINOLONAS	69
1)	Ofloxacina y Ciprofloxacina	69
c.	Drogas con efecto bactericida	70
VI.	DISEÑO METODOLOGICO	72
A.	POBLACIÓN	72
1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION	72
B.	METODOS	74
1.	AMBITO DE ESTUDIO	75
C.	TÉCNICAS EMPLEADAS	75
1.	EXAMEN DIRECTO	75
a.	Ziehl Neelsen	75
2.	CULTIVO EN OGAWA- METODO DE DECOTAMINACION KUDOH	77
4.	TEST DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA	79
VII.	RESULTADOS	81
VIII.	DISCUSIONES	102
IX.	CONCLUSIONES	105
IX.	RECOMENDACIONES	107
X.	BIBLIOGRAFÍA	109

I. INTRODUCCION

La Tuberculosis representa en la actualidad un grave problema de salud pública en Bolivia, ha pesar de que existen medios preventivos para evitar su incremento en la comunidad. Se requiere cortar la cadena de transmisión de enfermo a sano mediante la búsqueda, localización precoz y tratamiento acortado supervisado de los enfermos.

La tuberculosis en regiones tropicales de Bolivia es una enfermedad transmisible endémica de gran severidad, constituyéndose un problema de salud publica. Los casos reportados en nuestro país reportan alarmantes cifras, en 1996 fueron 132 por cada 100000 habitantes y la tasa de tuberculosis pulmonar actualmente confirmada es de 92 por cada 100000.²

El reporte de estudios epidemiológicos, muestran que en 1996 el 75% de casos de tuberculosis pulmonar corresponden a Santa Cruz (35%). La Paz (25%) y Cochabamba (20%), observándose una mayor incidencia en el trópico de estos departamentos, como en el Chapare, el Norte Cruceño y los yungas de La Paz, donde el índice de transmisión es de 600 por cada 100000 habitantes. La zona de los Yungas, además de constituirse en una zona endémica de enfermedades tropicales como la enfermedad de Chagas y Leishmaniasis es azotada por la tuberculosis en forma alarmante.²

En la última década se ha reportado casos de multiresistencia en cepas del *Mycobacterium tuberculosis*. Formas de Tuberculosis Resistente a Múltiples Drogas (MDRTB) han sido reportadas en los 12 países de las Americas recientemente encuestados, aunque los niveles mas bajos se encontraron en los países donde se aplican sistemas alternativos o esquemas de tratamiento estandarizados para la tuberculosis.

La resistencia bacteriana ha diferentes antibacterianos, requiere una atención inmediata, por parte del personal de salud que están ha cargo del manejo de la

tuberculosis, para un adecuado tratamiento de los pacientes con infecciones severas, es vital la correcta identificación del patógeno y el estudio de su patrón de sensibilidad.

Es de trascendental importancia estos problemas, los organismos sanitarios internacionales advierten a los gobiernos para que tomen conciencia de la realidad de tal situación, implementando programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y fortaleciendo a los laboratorios nacionales de salud.⁴

Todo este nos lleva a reflexionar y analizar la realidad en que vive nuestra sociedad. Constituyéndose así la tuberculosis, en un flagelo para la humanidad, donde juega un papel fundamental el resurgimiento de la resistencia a los medicamentos antituberculosos, que existen en la actualidad para el tratamiento de la tuberculosis.

Las administradoras encargadas del programa contra la tuberculosis, tienen la responsabilidad de garantizar una atención individual integral a su población afiliada y beneficiaria, por lo tanto deben procurar actividades, intervenciones y procedimientos de educación, información y promoción de la salud y de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los enfermos tuberculosos.

Por lo tanto, se hace necesario definir y estandarizar las actividades, intervenciones y procedimientos técnico científico y administrativos que garanticen la atención integral del usuario y contribuyan a controlar la tuberculosis en nuestro país.

En los países cosmopolitas también esta enfermedad se asocia con casos de pacientes con VIH, debido a la inmunodeficiencia que acompaña en el transcurso de la enfermedad. En los Estados Unidos se ha publicado que el

riesgo anual de las infecciones es aproximadamente de 20 casos por 100000 personas.

Estas tasas han aumentado en forma extraordinaria con la aparición del SIDA, la asociación del VIH con la tuberculosis es un combustible con un fósforo. ⁴

II. ANTECEDENTES.

Hace mas de un siglo, en1882, Roberto Koch descubrió el agente etiológico de la tuberculosis en el hombre. El mismo dijo “En el futuro no habrá dificultad para decidir lo que es y lo que no es tuberculosis, la demostración del bacilo aclarara la cuestión”.

Ahora, después de mas de 40 años de la introducción de la quimioterapia para la tuberculosis, hay un aumento de nuevos casos (8 millones) anualmente. *Mycobacterium tuberculosis* probablemente mata mas personas cada año comparadas con otras infecciones patógenas. La tuberculosis primeramente afecta adultos en sus años de mayor productividad, por tanto el perjuicio socio-económico de la enfermedad es substancial ¹.

La Meningitis Tuberculosa en menores de cinco años, mide indirectamente las coberturas por BCG alcanzadas en el país. En los últimos años se observa una tendencia a la disminución de esta patología en el Grupo de Menores de un año, asociada a un incremento en la cobertura de la vacunación BCG a este mismo grupo.

En Bolivia hasta fines de 1987 se utilizo el sulfato de estreptomina, la isoniazida y la tiosemicarbazona como base de los esquemas terapéuticos aplicados en un año.²

La magnitud real del problema de resistencia inicial y adquirida, en especial en las dos drogas fundamentales: isoniazida y rifampicina, y sus tendencias de crecimiento y decrecimiento de resistencia deben ser mejor conocidas. Los niveles de resistencia primaria son indicadores de la calidad de la atención, adecuado uso de los medicamentos y organización del tratamiento; señalan la eficiencia de las acciones del programa.

Es conveniente definir mejor en que medida los niveles de resistencia han afectado la aplicación exitosa de los esquemas actuales de tratamiento. Aparentemente, la resistencia a una droga, siempre que no sea simultaneas, no afecta el éxito del tratamiento cuando este incluye en la primera etapa inicial 5 medicamentos (Isoniazida; rifampicina; pirazinamida; etambutol; estreptomycin).⁸

En un estudio realizado en 1996, el cual incluyo a 605 pacientes de toda Bolivia, de lo cuales 498 no tenían tratamiento anterior y 107 con antecedentes de tratamiento antituberculoso, se encontró que el porcentaje de resistencia inicial a uno o más medicamentos antituberculoso fue de 25,5% y de resistencia adquirida de 41,12%.²

En la resistencia inicial se registraron los siguientes resultados.²

Isoniazida	: 6,8%
Rifampicina	: 2,8%
Estreptomycin	: 6,8%
Etambutol	: 3,6%

Y la resistencia a dos o más drogas fue de 5,4%

En el caso de la resistencia adquirida: ²

Isoniazida	3,7%
Rifampicina	12,1%
Estreptomycin	12,1%
Etambutol	4,1%

Y la resistencia a dos o más drogas antituberculosas fue de 8,4%.

De aquí la importancia de actualizar la información sobre el seguimiento de la resistencia inicial y adquirida.

En BOLIVIA con una población de 9.226.511, en el reporte del periodo anual 2004 (Enero-Diciembre). Sintomáticos respiratorios 92.398, casos nuevos de TB en todas sus formas 9.250 y con una tasa de 100,3: casos nuevos de TB Pulmonar 7.593 con una tasa de 83,3 y de estos son BAAR(+) 6.213 con una tasa de 67,3 y los pacientes con BAAR(-) son 1.380 con una tasa de 15,0: Pacientes nuevos con TB extrapulmonar 1.657 con una tasa de 18,0: Pacientes con meningitis tuberculosa menores a 5 años(<5), Numero de 14 con una tasa de 1,1: Pacientes previamente tratados con recaída 551, fracasos 33, abandono y recuperados 170. Total de casos en BOLIVIA 10.004.¹⁹

En el departamento de La Paz con una población de 12.819.140 en el periodo 2004, notifica casos de sintomáticos respiratorios 18.120; Casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas un numero de 2.043 con una tasa de 112,3; Para Tuberculosis pulmonar un total de 1.484 con pacientes con una tasa de 81,6; Pacientes BAAR(+) 1.206 con una tasa del 66,3; Pacientes BAAR(-) 278 con una tasa de 15,3; Tuberculosis extrapulmonar 559 con una tasa de 30,7; Tuberculosis meningitis en menores de 5 años 14 con una tasa de 1,1; Pacientes con recaída 107, con fracaso 9 y abandonos y recuperados 46; Un total de casos de 2.205.¹⁹

La magnitud real del problema de resistencia inicial y adquirida en las drogas fundamentales: Isoniazida y rifampicina, y sus tendencias de crecimiento y decrecimiento de dicha resistencia deben ser mejor conocidas. Los estudios de resistencia primaria y secundaria, efectuados para la vigilancia epidemiológica, tienen gran importancia y permite definir las normas terapéuticas considerando una línea lógica de esquemas de tratamiento y retratamiento.

En las siguientes tablas 1 se muestra el número de casos y el porcentaje de resistencia en la gestión 2002 – 2003 en Bolivia.¹⁹

**A. RESISTENCIA GENERAL A MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSOS BOLIVIA 2002-2003 (TABLA 1)**

RES. GENERAL	Numero	%
Resistentes	141	16.2
Sensibles	728	83.8
TOTAL GRAL.	869	100

RES. A DROGAS	Numero	%
Sensibles	728	83.7
1 Droga	87	10
2 Drogas	38	4.4
3 Drogas	14	1.6
4 Drogas	2	0.2
TOTAL	869	

A 1 DROGA	Numero	%
SM	40	4.6
INH	37	4.2
RIF	6	0.7
EMB	4	0.5
Total	87	10
TOTAL GRAL.	869	

A 2 DROGAS	Numero	%
INH-RIF	12	1.4
INH-EMB	1	0.1
INH-SM	20	2.3
RIF-EMB	0	0
RIF-SM	4	0.46
EMB-SM	1	0.1
Total	38	4.4
TOTAL GRAL.	869	

A 3 DROGAS	Numero	%
INH-RIF-SM	13	1.5
INH-RIF-EMB	0	0
EMB.SM-INH	1	0.11
Total	14	1.6
TOTAL GRAL.	869	

A 4 DROGAS	Numero	%
INH-RIF-SM-EMB	2	0.2
TOTAL GRAL.	869	

III. JUSTIFICACIÓN.

En diciembre del 2004 en el hospital de Caranavi se presento un paciente con tuberculosis resistente a múltiples drogas antituberculosas el mismo no respondía a ningún esquema de tratamiento del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y falleció.

De ahí la importancia del desarrollo de este proyecto para la determinación de la resistencia de este microorganismo a los medicamentos antituberculosos en casos nuevos (vírgenes de tratamiento) y casos previamente tratados(abandono, recaídas y fracaso), enfermos de tuberculosis en el área de los Yungas del departamento de La Paz de Bolivia, para así aportar con medidas precisas en cuanto a la medicación apropiada se refiere y así evitar la muerte de mas pacientes, además que de una forma indirecta se realiza un control y vigilancia en los Centros de Salud sobre la forma en que se lleva el Programa de control de tuberculosis.

En abril de 1993 la organización mundial de la salud (OMS) declaro que el recrudecimiento de la tuberculosis representa una emergencia sanitaria mundial y ha solicitado a todos los estados miembros que intervengan urgentemente para frenar su propagación. Este antiguo flagelo mata a más personas que cualquier otro agente infeccioso y en mayor proporción de las vidas que cobra, provienen del mundo en desarrollo.¹⁶

La tuberculosis representa una de las endemias mas severas que afecta a la población boliviana. Sin embargo, pese a tener un Programa de Control integrado a la atención primaria y recientemente al Seguro Básico de Salud, con actividades de diagnostico y tratamiento estamos lejos de controlarla ¹.

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis surge como una imperiosa necesidad de la adecuación a la realidad epidemiológica actual. Es así que

hemos visto en Bolivia necesario eliminar el esquema de 7 meses: por el incremento de la resistencia secundaria a la rifampicina puesta en evidencia por el estudio de la vigilancia del fármaco-resistencia realizada por el INLASA en 1996. Esto se debió fundamentalmente a la ausencia de un tratamiento estrictamente supervisado en la red de servicios del Ministerio de Salud y a la falta de indicaciones precisas en su utilización.¹⁸

Aunque el bacilo de la tuberculosis se descubrió en 1882 y los medicamentos antituberculosos existen desde 1944, hasta ahora no se ha logrado controlar la tuberculosis a nivel mundial. Entre los factores (según la OMS) que expliquen ese fracaso están:¹⁸

- * La financiación y el compromiso político inadecuados.
- * La organización inadecuada de servicios.
- * La gestión inadecuada de los casos (casos diagnosticados y no curados).
- * El exceso de confianza en la vacuna BCG.

Entonces, para realizar un buen control de la tuberculosis, la medida de salud pública más eficaz, recomendada por la OMS, en función del costo consiste en identificar y curar los casos infecciosos, es decir los enfermos con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva y es exactamente lo que se piensa desarrollar en el estudio: identificar los casos positivos, realizar el cultivo y determinar su patrón de sensibilidad y resistencia, para después recomendar el tratamiento adecuado.¹⁸

IV. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles de resistencia Inicial o Primaria y Adquirida o Secundaria a los medicamentos antituberculosos de primera línea, isoniazida, rifampicina, estreptomina y etambutol del *Mycobacterium tuberculosis*, en pacientes de los Yungas de Caranavi y Guanay del Departamento de La Paz.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Recolectar muestras de esputo de pacientes sintomáticos respiratorios con baciloscopia positiva y negativa, realizar el aislamiento primario en medio de cultivo de Ogawa por el método de decontaminación Kudoh.
2. Determinar los niveles de resistencia Inicial o Primaria en pacientes sin antecedentes de tratamiento, en los municipios de Caranavi y Guanay.
3. Determinar los niveles de resistencia Adquirida o Secundaria, en casos con antecedentes de tratamiento (fracaso, recaída y abandono).
4. Correlacionar la resistencia con la aplicación de la estrategia del Programa nacional de tuberculosis DOTS-C (tratamiento acortado directamente observado comunitario).

V. MARCO TEORICO

A. ANTECEDENTES HISTORICOS.

1. HISTORIA DE LA TUBERCULOSIS ^{3,6}

Identificaciones Paleontológicas en deformidades esqueléticas características de tuberculosis se hallaron en fósiles de fauna paleolítica y neolítica, se cree

que alguno de estos animales afectados por esta enfermedad vivieron en la tierra mucho tiempo antes de la aparición del hombre.²

En Bolivia, según diferentes autores, como Juan Balcazar, creyeron que esta se difundió antes de la conquista y correspondía a lo que se llama en la lengua nativa ONCCOYAK USUNKALLTA, existiendo en la actualidad argumentos convincentes como lo demuestran las infecciones del patólogo norteamericano Marvin Alison en memorias precolombinas en Chile y mostrarnos ilustraciones de figuras humanas tiahuanacotas con joroba provocada por la tuberculosis de columna o “mal de Pott”, que seguramente inspiró la danza de los curcus (jorobados) y de los viejitos.⁶

Sin embargo, los primeros antecedentes concretos fueron dados por Antonio de Ulloa, citado por Balcazar, señalando que para 1600, el mal de la tisis o “mal de minas” era muy grave especialmente entre los Mitayos que morían por millares con clara sintomatología de tuberculosis pulmonar.⁶

B. TUBERCULOSIS

1. DEFINICIÓN DE LA PATOLOGIA

La Tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa bacteriana producida por una mycobacteria del complejo *Mycobacterium*: *M. Tuberculosis*, *M. bovis* o *M. africanum*. (Bacilo de Koch), con diversas manifestaciones clínicas y con amplia distribución mundial.³

La producción y desarrollo de las lesiones y su curación o progreso están determinados principalmente por:

* El número de mycobacterias en el inóculo y su multiplicación subsiguiente.

* La resistencia y la hipersensibilidad del huésped.

Se producen dos lesiones principales

a. Tipo exudativo: Este consiste en una reacción inflamatoria aguda, con líquido de edema, leucocitos polimorfonucleares y más tarde, monocitos alrededor de los bacilos tuberculosos; este tipo se observa principalmente en el tejido pulmonar en donde se asemeja a una neumonía bacteriana. Puede curarse por resolución de modo que todo el exudado es absorbido; puede dar lugar a una necrosis masiva del tejido; o puede evolucionar hacia el segundo de tipo de lesión (el productivo). Durante la fase exudativa la prueba de la tuberculosis se vuelve positiva.²⁰

b. Tipo productivo: Cuando esta completamente desarrollada la agresión que es un granuloma crónico consta de tres zonas:

* Una zona central de células gigantes multinucleadas, grandes, que contienen bacilos tuberculosos.

* A una zona media de células pálidas epiteloideas a menudo orientadas radialmente.

* Una zona periférica de fibroblastos, linfocitos y monocitos. Después se desarrolla tejido fibroso periférico y la zona central sufre necrosis caseosa. Esta lesión se denomina tubérculo. Un tubérculo caseoso puede romperse en un bronquio vaciando su contenido y formando a una cavidad. Puede curar posteriormente por fibrosis y calcificación.²⁰

2. DESCRIPCIÓN CLÍNICA ³

Los pulmones son los órganos más comúnmente afectados. La enfermedad puede comprometer también los riñones, huesos, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones o diseminarse por todo el organismo. Como resultado del proceso patológico y de acuerdo con la historia natural de la enfermedad se puede producir la curación espontánea o bajo tratamiento, la cronificación del paciente o la muerte. En la

tuberculosis curada es característica la cicatriz tuberculosa o secuela que puede ocurrir en cualquier órgano y si bien no es contagiosa, sí puede producir limitación e incapacidad funcional.

La transmisión se efectúa por vía aérea al inhalar la persona sana las partículas de esputo que exhala el enfermo al toser, hablar o estornudar. No es posible infectarse a través de un beso, una relación sexual o compartiendo utensilios de comida o ropa. La tos es la forma más efectiva de transmisión del bacilo. Donde existe Tuberculosis bovina, la vía de transmisión es la ingestión de leche cruda. La tos, es el síntoma más precoz y se presenta en más del 90% de los casos de tuberculosis pulmonar. El contagio se presenta mientras el enfermo elimina bacilos, al iniciar el tratamiento rápidamente se suprime la población bacteriana por lo tanto desaparece el riesgo.

El aislamiento del paciente no tiene justificación, por cuanto una vez iniciado el tratamiento, la población en riesgo que puede contagiarse disminuye progresivamente. Sin embargo, se deben tomar todas las medidas de protección para evitar el contagio de las personas que interactúen con el enfermo. Cada enfermo bacilífero, sin tratamiento, puede infectar entre 10 a 15 personas por año. La forma de contagio de la tuberculosis es de persona a persona y donde hay tuberculosis bovina del ganado al hombre.

El periodo de incubación varía entre 2 a 12 semanas. Ocurrida la infección, alrededor del 10% desarrollará la enfermedad en alguna época de la vida. Si el infectado de Tuberculosis adquiere el VIH, el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa es del 50%.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

La Organización Mundial de la Salud -OMS- declaró en abril de 1993 que la Tuberculosis había adquirido carácter de urgencia mundial, debido principalmente a falta de atención a la enfermedad por parte de muchos

gobiernos, con programas de control mal administrados, además del crecimiento demográfico y ahora último al vínculo entre la Tuberculosis y la infección con el VIH. Según ésta organización, cerca de la tercera parte de la población mundial está infectada con el *Mycobacterium Tuberculosis*. En el año 1995 se reportaron más de nueve millones de casos nuevos de Tuberculosis con más de 3 millones de muertes.²⁰

Mycobacterium Tuberculosis causa mayor mortalidad que cualquier otro agente infeccioso. Las muertes por Tuberculosis corresponden al 25% de la mortalidad evitable en países en desarrollo. El 95% de los casos y el 98% de las muertes por Tuberculosis ocurren en países en desarrollo. El 75% de los casos en países en desarrollo ocurren en la población económicamente productiva (15-50 años).²⁰

4. MENINGITIS TUBERCULOSA EN MENORES DE 5 AÑOS

La Meningitis Tuberculosa en menores de cinco años, mide indirectamente las coberturas por BCG alcanzadas en el país. En los últimos años se observa una tendencia a la disminución de esta patología en el Grupo de Menores de un año, asociada a un incremento en la cobertura de la vacunación BCG a este mismo grupo.¹⁶

5. FACTORES DE RIESGO

La susceptibilidad es universal, para todas las edades y sexos. Sin embargo, la desnutrición, el hacinamiento, las malas condiciones higiénicas, la infección por el VIH, algunas enfermedades debilitantes y energizantes, los inmunosupresores, la diabetes, el estrés, la silicosis, el alcoholismo, la drogadicción y la indigencia entre otros, aumentan la susceptibilidad de las personas a la enfermedad.¹⁶

6. FACTORES DE PROTECCIÓN¹⁶

La mejor forma de prevenir la enfermedad es cortar la cadena de transmisión de enfermo a sano mediante la búsqueda, localización precoz de las fuentes de infección y su tratamiento hasta obtener su curación. Para cortar la cadena de transmisión no basta con diagnosticar todas las fuentes de infección, es preciso diagnosticarlas oportunamente, de tal manera que al momento del inicio del tratamiento hayan infectado el menor número posible de contactos.

La vacunación BCG a menores de un (1) año, con énfasis en el recién nacido, evita las formas progresivas, diseminadas y graves de la enfermedad en el niño. El efecto preventivo de la vacunación con BCG en la Tuberculosis infecciosas de los adultos, y por lo tanto en la transmisión de la tuberculosis, es limitado.

Mientras dure el periodo de transmisibilidad (Hasta 2-3 semanas de iniciado el tratamiento), el paciente debe cubrirse la boca con un pañuelo al toser.

C. TUBERCULOSIS PRIMARIA¹⁵

Después de haber inhalado los bacilos de la tuberculosis, la tuberculosis primaria se caracteriza por una secuencia de pasos biopatológicos. Los bacilos de la tuberculosis son ingeridos por los macrófagos residentes de los alvéolos pulmonares. Aquí los microorganismos se multiplican, dentro de estas células recién llegadas migran a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos hiliares, donde se desarrolla una respuesta inmune dominada por las células T helper. Ahora se halla la inflamación en diversos sitios, en el sitio original de la infección, a lo largo de los vasos linfáticos y en los ganglios linfáticos regionales. Esta secuencia de acontecimientos lleva alrededor de 30 días. A pesar de su crecimiento lento, las mycobacterias pueden haberse multiplicado de forma sustancial para este momento y se hallan en grandes cantidades.

En este estadio de la infección la prueba cutánea con tuberculina en general se positiviza y la radiografía de tórax revela parches de densidad en crecimiento en los pulmones. Ahora las defensas inmunes se las ingenian para controlar la proliferación de los microorganismos y retardar su diseminación local, mientras que los macrófagos, activados por las células T comienzan a matar a los microorganismos o a disminuir el crecimiento de la población. Cierta número de bacilos de la tuberculosis ya pueden haberse diseminado por el cuerpo.

En los tejidos, en especial en los ganglios linfáticos hiliares, los microorganismos están contenidos en tubérculos, pequeños granulomas que consisten en células epiteloides, células gigantes y linfocitos. (La formación de los granulomas es causada en parte por una de las ceras de los microorganismos conocidos como el factor cordón, porque es responsable del crecimiento de los microorganismos con una disposición similar a una cuerda).

Con el tiempo, el centro de los tubérculos se necrosa y avanza para formar masas acelulares de restos como queso denominados material caseoso. La combinación de una sola lesión en el pulmón, a menudo exactamente por debajo de la pleura, y de material caseoso en los ganglios linfáticos se denomina complejo de Ghon.⁸

La tuberculosis primaria puede seguir dos caminos. En las personas sanas las lesiones curan de forma espontánea y se fibrosan o calcifican. Estas lesiones en general persisten durante toda la vida y pueden verse años después en radiografías de tórax como nódulos radió opacos. En las personas inmunocomprometidas, los microorganismos pueden invadir el torrente circulatorio. Luego pueden localizarse y causar la enfermedad en casi cualquier órgano del cuerpo. Esto puede provocar una infección generalizada y potencialmente letal conocida como tuberculosis miliar diseminada. En este caso tubérculos visibles en muchos órganos, incluidos el hígado, el bazo, los riñones, el cerebro y las meninges.

¿Como se detiene la tuberculosis primaria?

Evidentemente la respuesta celular original fracasa en controlar la multiplicación de los microorganismos. Sin embargo con el tiempo se desarrolla inmunidad celular no desempeña un papel importante en la respuesta inmune a la tuberculosis. Aparecen anticuerpos en la circulación, pero no parecen desempeñar un papel defensivo eficaz y tampoco son útiles como una herramienta diagnóstica.¹⁹

Si bien los macrófagos activados en general matan a las bacterias intracelulares, no siempre pueden destruir a los excepcionalmente resistentes bacilos tuberculosos. Sin embargo los microorganismos intracelulares pueden ser mantenidos bajo control durante lapsos prolongados. Se llega aun equilibrio inestable: algunos macrófagos matan a los microorganismos, otros son destruidos y liberan su contenido bacteriano y otros más permanecen en un estado de equilibrio y contiene en su interior las bacterias latentes durante un lapso prolongado. El procesamiento inmunológico de las bacterias que son destruidas lleva a la continua estimulación antigénica.¹⁹

La participación de los macrófagos tiene su precio. Se sabe que dos sustancias producidas por estas células, la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral contribuyen a los síntomas de la enfermedad. Entre sus diversas actividades la IL-1 actúa como el mediador de la fiebre que presentan los pacientes con tuberculosis. El factor de necrosis tumoral, o caquectina, interfiere en el metabolismo de los lípidos y conducen a la severa pérdida de peso.¹⁹

D. TUBERCULOSIS SECUNDARIA.¹⁵

Años Después de haber adquirido la tuberculosis primaria algunas personas desarrollan los síntomas crónicos y progresivos que caracteriza a la tuberculosis. La exacerbación algunas veces puede deberse a la alteración de

la función inmune; evidentemente cualquier compromiso del sistema inmune compuesto por las células T y los macrófagos puede volver a una persona anormalmente vulnerable a la reactivación de las mycobacterias que han estado siendo transportadas en el cuerpo en la forma latente. Por supuesto, la reinfección con bacilos de la tuberculosis adquiridos de forma externa puede provocar las mismas manifestaciones.

Es bien sabido que ciertas infecciones, como el sarampión, deprimen de manera transitoria las respuestas inmunes medidas por células, incluyendo la reacción a la tuberculina, también se sabe que predispone a los pacientes a la tuberculosis por reactivación. Es probable que otros agentes comunes tengan efectos similares pero que son menos evidentes clínicamente. Los pacientes que reciben Corticosteroides por enfermedades inflamatorias, que están siendo tratados con quimioterapia anticancerosa o que tienen SIDA pueden presentar tuberculosis. En otros casos la causa precipitante de la enfermedad por reactivación no se conoce.

1. TUBERCULOSIS PULMONAR DE TIPO ADULTO.¹⁵

La tuberculosis pulmonar de tipo adulto, también llamada tuberculosis pulmonar crónica, broncogénica, post primaria, secundaria de reinfección, tisis o mas simplemente tuberculosis, es la forma mas prevalente de la enfermedad.

Es en realidad la manifestación mas frecuente de la tuberculosis del adulto, la más contagiosa y la principal causa de muerte por esta enfermedad.

Se diferencia de la primoinfección por su tendencia a progresar, por su frecuente ubicación en las partes altas y dorsales de los pulmones, porque se disemina preferentemente por una vía broncogena o intracanalicular, y por su facilidad para producir extensas áreas de caseosis y cavidades, donde la pululan millones de mycobacterias.

La tuberculosis pulmonar de tipo adulto generalmente se origina en los focos apicales o subapicales, producto de las diseminaciones posprimarias precoces.

a. Cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar del adulto

- Expectorcación con sangre (hemoptisis)
- Disnea (formas avanzadas)
- Asintomático (hallazgo radiológico)
- Fiebre (variable)
- Síntomas sistémicos inespecíficos
- Baja de peso (variable)
- Tos y expectorcación

E. TUBERCULOSIS INFANTIL¹⁵

1. DIAGNÓSTICO

La susceptibilidad del niño a la infección y enfermedad tuberculosa hacen necesario que el personal de salud sospeche la presencia de ésta ante cuadros que eventualmente pudieran ser tuberculosis.

El diagnóstico de la tuberculosis infantil presenta dificultades dadas las diferentes e inespecíficas manifestaciones de la enfermedad y la baja proporción de aislamiento del bacilo.

El diagnóstico de la tuberculosis en niños se hace por la demostración del bacilo por examen directo o cultivo. Ante todo niño con probable tuberculosis se deben analizar los siguientes criterios:

a. Clínico

Los signos y síntomas de tuberculosis son inespecíficos y de gran variabilidad, según el órgano comprometido, la extensión y severidad de la enfermedad. Los

síntomas pueden ser comunes a otras enfermedades respiratorias. La presencia de síntomas como tos crónica o un estado de infección respiratoria que no cede con antibióticos usuales deben hacer sospechar tuberculosis.

Los síntomas constitucionales pueden incluir fiebre, pérdida o no ganancia de peso, anorexia, adinamia y diaforesis. La tuberculosis extrapulmonar infantil puede ser ganglionar, meningoencefálica, osteoarticular, pleural o diseminada (miliar). Los síntomas dependen de la localización y grado de compromiso.

b. Epidemiológico

Ser contacto de un paciente con tuberculosis bacilífera. Es necesario realizar el estudio o investigación epidemiológica a todos los adultos sintomáticos respiratorios y a los niños en contacto con el paciente. El niño es generalmente un caso poco bacilífero y de baja contagiosidad. Se impone siempre el estudio del caso fuente o bacilífero, que usualmente es un adulto en contacto con el niño.

c. Radiológico

No hay estudios de rayos X que sean específicos, sino sugestivos o compatibles y en muchas ocasiones son punto de partida o complemento necesario en el análisis de diagnóstico.

Es necesario sospechar tuberculosis en imágenes radiológicas que demuestren lesión miliar, cavernas, adenopatías, complejo primario, aspectos de diseminación broncogena, atelectasias, infiltrados neumónicos y condensaciones.

También son muy sugestivas las calcificaciones, en especial si son únicas; el derrame pleural es de rara ocurrencia en la tuberculosis del niño y se presenta en formas similares a las del adulto.

d. Prueba de tuberculina

La prueba de tuberculina (PPD) positiva (mayor de 10 mm), no hace diagnóstico de enfermedad tuberculosa en el niño por sí sola. Es necesario tener en cuenta las condiciones inmunológicas y el antecedente de vacunación con BCG. Es importante considerar los falsos negativos a la PPD por enfermedades como Sarampión, Varicela, Tosferina; formas severas de tuberculosis, Desnutrición, Quimioterapia, uso de esteroides, período de lactancia y mala técnica en la aplicación. Los falsos positivos a la prueba se pueden presentar cuando hay aplicación previa de la vacuna BCG, presencia de mycobacterias no tuberculosas e hipersensibilidad.

F. DEFENSA DEL HUESPED. ¹⁴

¿Como una persona resiste la infección?

Numerosos elementos afectan la forma en que nuestro cuerpo combata el bacilo tuberculoso. Entre estos se incluyen:

1. LA EDAD Y EL SEXO¹⁴

Existe poca diferencia entre niños y niñas hasta la pubertad. Los niños y los lactantes de ambos sexos tienen defensas débiles. Hasta los 2 años de edad la infección es particularmente susceptible a desarrollar sus formas más fatales, la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa, debido a la diseminación por la circulación sanguínea.

2. FACTORES TOXICOS.¹⁴

El tabaquismo y la elevada ingesta de alcohol son los elementos importantes que disminuyen las defensas corporales. Al igual que los Corticosteroides y otros inmunodepresores utilizados para tratar ciertas enfermedades.

3. OTRAS ENFERMEDADES.¹⁴

En muchos países la infección VIH es lejos actualmente la más importante. La alteración de las defensas del huésped frecuentemente se traduce en complicaciones como una tuberculosis. La tuberculosis es también susceptible de desarrollarse en pacientes con diabetes, leucemia o lepra. La tuberculosis miliar puede ser consecutiva a la infección VIH, el sarampión, la tos ferina u otras infecciones agudas de la infancia. La malaria crónica y la infestación con gusanos pueden ser particularmente importantes en los trópicos.

4. POBREZA.¹⁶

Significa en muchos casos un lugar inadecuado y haciendo, así como condiciones de trabajo desfavorables. Estas pueden disminuir las defensas y favorecer las infecciones. Los individuos que viven en tales condiciones están a menudo mal nutridos. La compleja situación de la pobreza facilita el desarrollo de una enfermedad por parte del bacilo de Koch.

Y en general las condiciones que determinan una depresión transitoria o permanente de la inmunidad celular.

G. INMUNIDAD.¹⁴

En el humano se logran poner en marcha mecanismos de defensa más específicos, que despiertan un tipo de inmunidad especial, de tipo retardado y medida por células, que es la que nos defiende de las infecciones predominantemente intracelulares.

1. ESQUEMA INMUNOLÓGICO.

Los conocimientos sobre la Inmunología de la tuberculosis son aun muy incompletos.

El bacilo tuberculoso es un verdadero mosaico de antígenos, constituido por múltiples epitopes o determinantes antigénicos. La mayoría de ellos parecen estar en la pared celular, pero algunos derivan de proteínas citoplasmáticas y los hay que son secretados *in vivo*. Algunos creen que estos antígenos últimos, también denominados “proteínas de escape”, porque salen o se “escapan” al medio extracelular durante la multiplicación del *Mycobacterium tuberculosis*, son captados y procesados por los macrófagos y serían los principales inductores de la respuesta inmune.

En los últimos años se ha despertado un renovado interés en identificar y caracterizar los llamados antígenos inmunodominantes o de virulencia del bacilo tuberculoso. Algunos de estos antígenos han sido asociados a las llamadas proteínas de shock agudo (heat shock proteins), una familia de moléculas muy primitivas, presentes en las paredes celulares de todos los seres vivos, fácilmente inducibles ante cualquier estrés fisiológico, como por ejemplo el que experimentan los bacilos de Koch al ser fagocitados por los macrófagos. Estos antígenos, cuando son presentados con antígenos de histocompatibilidad HLA clase II, activarían a los linfocitos CD4, induciendo inmunidad protectora; en cambio, cuando son presentados con HLA clase I, activarían a los linfocitos CD8, determinando inmunosupresión.

Por su parte, el bacilo de Koch también dispone de mecanismos que lo protegen de las defensas orgánicas. Posee sulfatidos y mycobacterinas que impiden la fusión de los fagosomas con los lisosomas, favoreciendo su sobrevivencia dentro de los macrófagos. Varios componentes de su pared lipídica, sin ser antígenos, actúan como modificadores de la respuesta inmune celular y de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Entre ellos están el muramilpeptido, los ácidos micólicos, las ceras D, el lipoarabinomano, algunas glicoproteínas y otras moléculas de potente acción biológica. Una proteína de mucho interés, por sus propiedades supresoras de la

respuesta linfocitaria, es el arabinogalactan, componente de la pared mycobacteriana.

Sea como fuere, según que antígeno procesa determinada población de macrófagos y según el epítipo que le presenta a determinada subpoblación de linfocitos T, la respuesta podría ser protectora o dañina.

Así, los sobrenadantes de cultivos de bacilos de Koch inducen la producción de interferón gamma por parte de los linfocitos T, implicando que algunos antígenos mycobacterianos solubles son capaces de despertar inmunidad protectora; en cambio, cuando se emplean extractos de bacilos muertos o partes de su pared, lo que se estimula es la hipersensibilidad retardada.

Ha sido individualizado una serie de citoquinas necrotizantes, como el FNT, que cuando alcanza altas concentraciones sería uno de los responsables de las reacciones de hipersensibilidad, del fenómeno de Koch y de la necrosis tisular, con caseosis y formación de cavernas. Sin embargo, por lo menos localmente y en pequeñas cantidades, el FNT tendría una función protectora, ya que parece ser esencial para la formación de granulomas. Así, el FNT podría desempeñar un papel defensivo o perjudicial dependiendo de la concentración que alcance en los tejidos y de la respuesta del huésped.

Las células NK o células asesinas naturales, que no requieren de una sensibilización previa para actuar, desempeñarían una importante función defensiva frente a la tuberculosis.

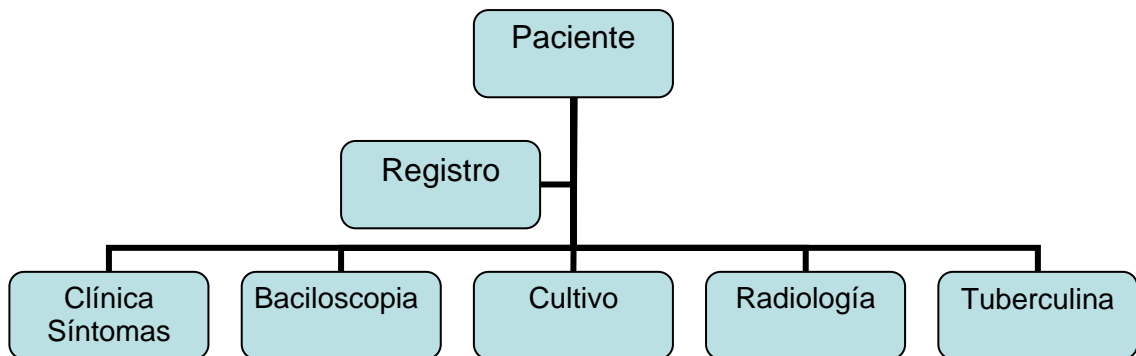
Por otra parte, los linfocitos CD8, además de su clásico rol inmunosupresor, también tienen funciones tóxicas, por contacto directo con otras células, propiedad que ha demostrado ser importante en la destrucción de macrófagos cargados de mycobacterias.

Se ha intentado encontrar alguna relación entre la respuesta inmune frente a la tuberculosis y antígenos de histocompatibilidad (MHC). Hasta ahora no se ha observado ninguna asociación consistente con antígenos MHC clase I (HLA-A, B); en cambio, ha sido descrita una mayor relación entre antígenos clase II, especialmente HLA-DR2 y riesgo de desarrollar tuberculosis progresiva.

Es concebible que diversos antígenos o epitopos mycobacterianos sean capaces de inducir respuestas diferentes en distintos huéspedes. De este modo, la patogenia de la tuberculosis podría depender del balance entre reacciones de hipersensibilidad, que serían desfavorables, y las mediadas por subpoblaciones especiales de células CD4, que serían protectoras.

El riesgo de infectarse con bacilos tuberculosos depende predominantemente de factores extrínsecos, es decir de la probabilidad e intensidad de la exposición al mycobacterio, en tanto que los factores de riesgo de desarrollar la enfermedad son intrínsecos, ósea de dependiendo de la resistencia del huésped.¹⁶

H. DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS



1. CLINICA

Existe una fuerte probabilidad de tener una tuberculosis si se presentan los síntomas considerados más frecuentes:

- a. Tos persistente durante 15 días.
- b. Expectoración que pueda contener sangre (hemoptisis), pudiendo haber dificultad para respirar y dolores de pecho.
- c. Pérdida de apetito y de peso, sensación de malestar y fatiga generalizada (astenia), sudores nocturnos y fiebre.

2. BACILOSCOPIA.¹⁷

a. Muestra de esputo.

A todo Sintomático Respiratorio debe practicársele la baciloscopia seriada de esputo así:

- Primera muestra: En el momento de detectarlo como Sintomático Respiratorio.
- Segunda muestra: El día siguiente, el primer esputo de la mañana.
- Tercera muestra: En el momento de entregar la segunda muestra.

La baciloscopia de esputo (examen microscópico del extendido coloreado) es considerada el examen básico para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis humana, especialmente en su forma broncopulmonar.

La coloración de Ziehl-Neelsen puede realizarse directamente sobre la muestra clínica o bien después de su decontaminación (eliminación de la flora agregada) y se llama baciloscopia por concentración. Los bacilos aparecen como formas alargadas coloreadas en rojo brillante sobre un fondo azul (si se usa azul de metileno como colorante de contraste).

Se emplea un microscopio equipado con objetivo de inmersión y la observación debe realizarse siempre de la misma manera.

Las mycobacterias pierden su ácido-alcohol resistencia al extraérseles su capa lipídica externa por tratamiento con etanol -álcali, o al someter los bacilos desecados a una molienda fina. La integridad de la estructura celular y de los

lípidos de su pared es esencial para que las mycobacterias conserven esa propiedad.

3. CULTIVO.¹⁷

a. Medios de cultivo

Es una técnica que tiene mayor sensibilidad, ya que basta que existan más de 10 bacilos por mililitro en muestras dirigidas y concentradas, para que sea positivo. Los medios para cultivo primario de mycobacterias son los que están elaborados a base de huevo: (por ejemplo, Lowenstein- Jensen, Stonebrink y Ogawa).

El cultivo se realizará selectivamente con el siguiente orden de prioridades.

- * En el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, de sintomáticos respiratorios con baciloscopia de esputo seriadas negativas y cuadro clínico sugestivo de tuberculosis.
- * Diagnóstico y confirmación de tuberculosis infantil.
- * Diagnóstico y confirmación de tuberculosis pulmonar.
- * Sospecha de fracaso del esquema de tratamiento, por persistencia o reaparición de baciloscopia positiva del esputo al término del quinto mes de tratamiento.
- * para estudios epidemiológicos de resistencia primaria y secundaria de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos.

Las muestras esputo contaminadas deben ser decontaminadas antes del cultivo. La decontaminación tiene por objeto, eliminar la flora asociada a *Mycobacterium tuberculosis*, cuyos gérmenes se multiplican más rápido que el bacilo. Asimismo sirve para homogenizar la muestra especialmente el esputo a fin de liberar al bacilo del mucus, material celular y tejidos. Realizando el método de decontaminación de Petroff o por Kudoh, colocar los tubos recién sembrados en la estufa de incubación.

El desarrollo de las colonias de *Mycobacterium tuberculosis* generalmente se observa luego de dos a tres semanas. **Las colonias son de color crema, rugosas de aspecto de coliflor y de borde irregular.**

b. Informe de resultado de cultivo.

Se recomienda la siguiente escala semicuantitativa.

(-) No se observan colonias.

N⁰ Número total de colonias si hay menos de 20.

(+) De 20 a 100 colonias.

(++) Colonias separadas más de 100.

(+++)
Colonias confluentes (se observa desarrollo en toda la superficie del medio).

(C) Cultivos contaminados.

4. RADIOGRAFÍA.

El diagnóstico radiológico de la tuberculosis no es fiable. Las imágenes observadas en una radiografía torácica pueden ser debidas a una tuberculosis a otras enfermedades diversas y la aparición de imágenes radiológicas no es específica de la tuberculosis. Las radiografías torácicas pueden ser útiles en los pacientes con baciloscopia negativas, pero deben ser interpretadas solamente por un médico competente.

5. REACCION DE TUBERCULINA.

La reacción de tuberculina, es de poca ayuda diagnóstica. Para aumentar su especificidad se ha escogido concentraciones de PPD (Derivada proteico purificado) tan bajas que han hecho que pierda mucho su sensibilidad, de modo que no solo no es capaz de identificar a todos los individuos que han sido infectados con el bacilo tuberculoso, sino que incluso puede ser negativa en muchos enfermos.. La reacción de tuberculina tiene mayor utilidad diagnóstica en los niños, especialmente en los no vacunados con BCG. Incluso en los

vacunados, sobre todo si son contactos de un caso bacilífero, Un PPD francamente positivo (induración de 15 o más mm), tiene mayores posibilidades de representar una infección reciente con el bacilo tuberculoso.²⁵

I. CARACTERÍSTICAS DEL CRECIMIENTO

Las mycobacterias son aerobias estrictas y obtienen energía de la oxidación de muchos compuestos sencillos. El aumento de la tensión de CO₂, estimula el crecimiento. Sus actividades bioquímicas son características y su velocidad de crecimiento es mucho más lenta que la mayor parte de las bacterias.

El tiempo de duplicación del bacilo tuberculoso es aproximadamente 18 horas. Las formas saprofitas tienden a crecer más rápidamente, a proliferar bien a 22 grados centígrados o 23 grados, a producir más pigmento, y hacer menos ácido-resistente que las formas patógenas.¹⁷

J. IDENTIFICACIÓN DE *Mycobacterium tuberculosis*.²⁵

Mycobacterium tuberculosis puede ser identificado mediante el examen directo, utilizando para tal efecto la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo, en medios apropiados como el medio de Lowenstein – Jensen, el medio de Ogawa-Kudoh, los cuales son respaldados con distintas pruebas, que pueden realizarse en un laboratorio; para tales pruebas se recomienda controlar los siguientes parámetros: temperatura óptima para el aislamiento y promedio de crecimiento, producción de pigmento, acumulación de Niacina, reducción de nitratos a nitritos y actividad catalasa.

1. TEMPERATURA ÓPTIMA.¹⁷

La temperatura óptima para el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* es de 37 °C ya que su crecimiento es mínimo o pobre a 30 o 42 °C.

2. PRODUCCIÓN DE PIGMENTO.¹⁷

Esta es una característica diferencial de las mycobacterias, depende del color que se desarrolle con la incubación en la oscuridad (escotocromogenico) o bien estimulado solo por la exposición a la luz (fotocromogénico). El *Mycobacterium tuberculosis* no produce pigmento.

3. ACUMULACIÓN DE NIACINA.¹⁷

Soluble en agua en un medio de cultivo sobre la base de huevo es una característica diferencial y valiosa para identificar al *Mycobacterium tuberculosis*, ya que este es incapaz de convertir la Niacina libre en ribonucleótido de Niacina.

4. REDUCCIÓN DE NITRATOS A NITRITOS.¹⁷

Donde el *Mycobacterium tuberculosis* junto a otras especies como *M. Kansasii*, *M szulgai*, *M fortuitum* y otras, tienen la capacidad, apropiada para poder sintetizar la enzima nitrorreductasa son capaces de realizar esta reducción.

5. ACTIVIDAD DE LA CATALASA.¹⁷

La mayor parte de las mycobacterias producen la enzima catalasa, sin embargo existen diferentes formas que pueden ser activadas por calentamiento a 68 °C durante 20 minutos y otras son estables.

Por lo tanto la medición de la cantidad de catalasa producida por una cepa dada de *Mycobacterium* antes y después del calentamiento constituye una prueba de diferencia para identificar especialmente a cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida.

K. POBLACIONES BACILARES

Desde el punto de vista terapéutico es importante reconocer los 4 tipos de poblaciones bacilares.¹⁵

Primera: Habría una primera población, formada por microorganismos en fase de metabolismo activo. Son mycobacterias extracelulares en continuo y rápido crecimiento, localizadas en las paredes de las cavidades donde la fisiología del medio es óptima (pH: 7,4 y P02: 100-140 mmHg). Se estima que su concentración es alrededor de 10. Éstas son, por su número, las que determinan la gravedad de la enfermedad, las que se diseminan fácil por vía bronquial, las que se eliminan en gran número al exterior y determinan el contagio, y las que contienen mayor cantidad de mutantes naturales inicialmente resistentes. Sobre esta población actuarían los fármacos bactericidas, cuya acción sería máxima durante los primeros días de tratamiento. La INH sería la más bactericida, seguida por la rifampicina (RIF). La estreptomycin (E) y la pirazinamida (PRZ) serían muy poco eficaces en este sentido. La INH destruye las mycobacterias que se multiplican con mayor rapidez. Su actividad decae a medida que disminuye el índice de crecimiento bacteriano y es muy poco eficaz sobre las bacterias de lenta multiplicación. Estos son, pues los fármacos que, asociados previenen la selección de mutantes resistentes y hacen que los pacientes estén protegidos, pronto dejen de ser contagiosos.¹⁵

Segunda: Una segunda subpoblación localizada en el material caseoso donde el pH es neutro, pero el contenido de oxígeno es bajo, y que estaría la mayor parte del tiempo con una actividad metabólica muy reducida, y que únicamente la presentaría durante periodos cortos, en los cuales actuarían los fármacos. En esta población, Rifampicina sería el más efectivo puesto que para ejercer su actividad bastaría con periodos cortos de actividad metabólica a diferencia de los otros fármacos, incluida isoniazida, que precisarían de períodos más largos para actuar, esta segunda fase esta; Constituida por microorganismos en fase de inhibición ácida. Su crecimiento y multiplicación están inhibidos por un medio

muy ácido o por una deficiente oxigenación de su entorno. Se encuentran en el interior de los macrófagos y su concentración es alrededor de 10 microorganismos. La actividad de la PRZ recae fundamentalmente sobre esta población, la cual aumenta a medida que el índice de crecimiento de las mycobacterias disminuye.¹⁵

Tercera: Una tercera subpoblación, predominantemente intracelular, sometida a un pH ácido, sobre la cual ejercería su mayor acción pirazinamida (Z).¹⁵

Está integrada por microorganismos en fase de multiplicación esporádica que se reproducen en accesos de horas de duración. Se localizan en el caseum, donde el pH es neutro. Constituyen una población de, más o menos, 10 microorganismos. La RIF actúa selectivamente sobre esta población, ya que su actividad comienza a los 15-20 min de su exposición al bacilo, mientras que la INH necesita una exposición de horas para comenzar a actuar.¹⁵

Cuarta: Se ha postulado sobre la existencia de una cuarta subpoblación, que permanecería en latencia durante unos periodos tan largos que ningún fármaco podría erradicarla y que finalmente sería extinguida por las defensas del organismo.¹⁵ Los bacilos de la segunda y tercera población, al tener un crecimiento lento o intermitente, obligan a prolongar el tratamiento para conseguir su extinción

L. COMPONENTES GENERALES DEL *Mycobacterium tuberculosis*

1. LIPIDOS¹¹

Las mycobacterias son ricas en lípidos. Entre estos se incluye ácidos micólicos (ácidos grasos de cadena larga, C78 a C90) ceras y fosfatidos. En la célula, los lípidos están unidos en su mayor parte a proteínas polisacáridos. El muramildipeptido (del péptido glucano) combinado con ácidos micólicos, puede ocasionar la formación de granulomas; los fosfolípidos inducen necrosis

caseosa: Hasta cierto grado los lípidos son causantes de la resistencia a ácidos y alcohol. Su eliminación con ácido caliente suprime esta propiedad, la cual depende de la integridad de la pared celular y de la presencia de ciertos lípidos. Dicha resistencia también se pierde con la alteración sonora de células mycobacterinas. El análisis de los lípidos por cromatografía de gas, revela patrones que pueden ayudar a la clasificación de las diferentes especies. Las cepas virulentas de los bacilos tuberculosos forman "cordones serpentinos" microscópicos en los cuales los bacilos ácido-resistentes se encuentran ordenados en las cadenas paralelas. La formación de cordones esta relacionada con la virulencia a partir de bacilos virulentos se ha extraído, con éter de petróleo un "factor formador de cordones" (trehalosa – 6.6 – dimicolato). Inhibe la migración de leucocitos, causa granulomas crónicos y puede actuar como un "coadyuvante inmunitario.

2. PROTEÍNAS¹¹

Cada tipo de mycobacterias contiene varios tipos de proteínas que son la reacción a la tuberculina. Las proteínas unidas a una fracción cética, pueden mediante inyección inducir sensibilidad a la tuberculina. También provocan la formación de diversos anticuerpos.

3. POLISACARIDOS¹¹

Mycobacteria contiene diversos polisacáridos. Su función en la patogenia de la enfermedad es incierta; puede inducir hipersensibilidad de tipo inmediato y servir como antígenos en reacciones con suero de personas infectadas.

M. COMPONENTES DE LA ENVOLTURA CELULAR MYCOBACTERIANA¹¹

La envoltura celular de las mycobacterias incluye la pared celular y la membrana plasmática. Esta última aparece en el microscopio electrónico de

transmisión como una típica “membrana unitaria”, cuyo espesor es de 20nm. Se pone de manifiesto la existencia de una pared estructurada en tres capas.

< Una capa interna que posee dos zonas, una mas exterior transparente a los electrones y otra interna, opaca a los electrones.

< Dos capas externas, mas o menos visibles y que a menudo poseen estructuras fibrosas, denominadas L-1 y L-2

Las dos capas externas están formadas por glicolípidos, no asociados covalentemente y proteínas, las cuales tienen diferentes definiciones moleculares en las distintas especies de mycobacterias. El complejo micolil-arabinogalactano-peptiloglucano (mAGP) y la lipoarabinosa (LAM), forman en conjunto la estructura básica de la envoltura celular de las mycobacterias.

1. LÍPIDOS MYCOBACTERIANOS ¹¹

Las mycobacterias son ricas en lípidos, esto representa aproximadamente el 40% de su peso en seco y se localizan mayoritariamente en la pared celular. El estudio de los lípidos ha servido para la identificación y clasificación de las mismas.

Entre los principales componentes lipídicos podemos mencionar:

- a. Ácidos micólicos
- b. Ceras
- c. Fosfolípidos
- d. Esteres de trehalosa
- e. Sulfatidos
- f. Glicopéptidos
- g. Lipooligosacaridos

h. Glicolípidos fenólicos

A los lípidos se les atribuye un gran número de funciones. Estos en cierto grado son responsables de la ácido-alcohol resistencia. Los ácidos micólicos y los fofolípidos son componentes estructurales importantes en la pared celular plasmática respectivamente, los triglicéridos y trealosas contribuyen a la supervivencia de estos microorganismos ante condiciones adversas y aunque las propiedades antigénicas se le han atribuido principalmente a componentes lipídicos. El “factor cordón” y los sulfatidos tienen un papel importante en la patogenicidad de estos microorganismos.

N. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA.¹⁷

1. METODO DE LAS PROPORCIONES DE CANETTI Y RIST.

a. Preparación del medio de cultivo para sensibilidad y resistencia.

Los medios de cultivo Lowenstein Jensen con y sin drogas deben ser preparados al mismo tiempo y pueden ser utilizados en un periodo máximo de un mes desde la fecha de su preparación si se los mantiene en refrigeración a una temperatura de 4 a 8 grados centígrados

La cantidad precisa de cada droga que tiene que contener el medio se llama Concentración crítica.

La proporción crítica o criterios de resistencia es la proporción de mutantes resistentes de una población bacilar por encima de la cual la cepa es considerada como resistente.

1) Proporción crítica del *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas antituberculosas es: (Tabla 2)

TABLA 2

DROGA CRITICA	CONCENTRACIÓN ug/ml	PROPORCION %
SM	4.0	1
INH	0,2	1
RIF	40,0	1
EMB (Clorhidrato)	2,0	1

SM: Estreptomina; INH: Isoniazida; RIF: Rifampicina; EMB; Etambutol
Concentración de las drogas antes de la coagulación.

2) Potencia de las drogas. Los microgramos (ug) de droga activa por miligramo (mg) de peso total del producto empleado constituyen la potencia real de la droga.

Estos valores para estas drogas son los siguientes: Tabla 3

TABLA 3

DROGA	ug de sustancia activa por mg
SM	8000
INH	1000
RIF	1000
EMB	890
SM: Estreptomina; INH: Isoniazida; RIF: Rifampicina; EMB; Etambutol	

3) Preparación de la solución madre o stock.

La solución madre se prepara empleando agua destilada estéril como solvente. Para aquellas drogas no solubles en agua tales como la Rifampicina se emplean solventes adecuados (en este caso Dimetilformamida o alcohol etílico)

de 95%). El modo de preparar las soluciones madres y para llegar a una concentración final de cada droga, la cual es de 10.000 ug/ml, o 20. 000ug/ml, es el siguiente: (Tabla 4)

TABLA 4

DROGA	SM	INH	RIF	EMB
SOLVENTE	Agua destilada	Agua destilada	Dimetilformamida*	Agua dest.
VOLUMEN DESOLVENTE Para 100 mg de droga	8.0 ml	10 ml	5 ml	8.9 ml
CONCENTRACIÓN final (ug/ml)	10 000	10 000	20 000	10 000

*Puede emplearse alcohol etílico 95°

b. Recomendaciones para preparar las soluciones Madre y las diluciones de drogas.

Preparar las soluciones madre a partir de la droga pura pesada y disuelta en el solvente adecuado, el mismo día en que se prepara el medio de cultivo. Las soluciones de droga no requieren ser esterilizadas.

Pueden conservarse hasta su uso las soluciones madre a –20 °C, en este caso se recomienda distribuir volúmenes pequeños de la solución de cada droga en varios envases, de tal manera que el contenido de cada envase sea empleado solo una vez.

Las diluciones de droga se preparan el mismo día de su uso. Las cantidades sobrantes deben ser desechadas. Cada dilución se mezcla bien mediante agitación antes de preparar la siguiente. Debe utilizarse pipetas adecuadas y

estériles, además de emplearse siempre material de vidrio estéril. Operar con las precauciones usuales de asepsia en el trabajo del laboratorio.

c. Preparación de las soluciones de drogas en cantidad suficiente para incorporar a 500 ml de medio Lowenstein Jensen.

Preparación de las diluciones de drogas a partir de la solución madre para agregarlas al medio Lowenstein Jensen antes de que este se coagule (cantidades para 500 ml de medio). (Tabla 5)

TABLA 5

Droga	Dilución a partir de solución madre(*)	Volumen de dilución que se agregara a 500 ml de medio
Estreptomina	Dilución A : 1 : 5 , /c/ = 200 ug/ml	1 ml
Isoniazida	Dilución A : 1:10 , /c/ = 1000 ug/ml Dilución B: 1: 10 , /c/ = 100 ug/ml	1 ml
Rifampicina	Solución madre sin diluir	1 ml
Etambutol (Clorhidratado)	Dilución A : 1: 10 , /c/ = 1 000 ug/ml	1 ml

(*) Como solvente se emplea agua destilada. La rifampicina no requiere dilución.

La dilución de la droga contenida en 1 ml, según lo señalado se incorpora a 500ml del medio, mezclando por agitación suave y rotando el frasco durante 5 minutos.

Posteriormente el medio se distribuye en tubos y se coagula (la temperatura de coagulación del medio no debe exceder los 85 °C y el tiempo de coagulación no debe pasar de 45 minutos), luego de esto se los deja a temperatura ambiente para que se enfríe y se ajustan las tapas de rosca de los tubos. Guardar en refrigeración. El medio con las drogas incorporadas se conservara en refrigeración convenientemente resguardado para evitar su desecación.

d. Preparación del patrón turbidimétrico.¹⁷

El patrón turbidimétrico a utilizarse es una suspensión de vacuna BCG de 1 mg/ml preparada por reconstitución de una ampolla de esta vacuna liofilizada hasta esa concentración. Reconstituida la vacuna puede conservarse en refrigeración hasta un mes como máximo en un tubo herméticamente cerrado.

También puede utilizarse:

Suspensión de sulfato de bario, preparado por combinación de las siguientes soluciones en las proporciones indicadas (McFarland N ° 1).

0.1 ml de solución acuosa de cloruro de bario al 1 %

9. 9 ml de solución acuosa de ácido sulfúrico al 1 %

La suspensión resultante de duración indefinida, se conservara en un tubo cerrado herméticamente, el que se agitará antes de usar el producto. En ambos casos, la suspensión patrón diluido se obtiene por dilución 1:10 del patrón; la BCG en el solvente previsto para el producto y la suspensión de sulfato de bario ($BaSO_4$) en agua.

Ñ. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

1. COMO SE TRATA LA TUBERCULOSIS

Si el diagnóstico se hace es un estadio precoz de la enfermedad y si el paciente no está gravemente enfermo (ya sea a causa de la tuberculosis o de otra

enfermedad), es posible curar, prácticamente, todos los casos de tuberculosis. Esto se logra gracias aun tratamiento adecuado, a condición que los bacilos causantes no sean resistentes a los medicamentos que se usan habitualmente para el tratamiento de la tuberculosis. Los pacientes con tuberculosis multirresistentes (causada por bacilos resistentes tanto ala rifampicina como a la isoniacida) presentan una curación difícil, sino imposible.²⁴

a. Bases del tratamiento.

El tratamiento de la tuberculosis esta basado en la quimioterapia. Esta constituye igualmente el único medió prevenir la diseminación de los bacilos tuberculosos. Las condiciones para realizar una quimioterapia correcta son las siguientes:

- * utilizar una asociación apropiada de medicamentos antituberculosos para prevenir la aparición de resistencia a estos medicamentos.
- * Prescribir las dosis adecuadas.
- * Que el paciente regularmente tome los medicamentos.
- * Durante un periodo de tiempo suficiente para prevenir la recaída de la enfermedad una vez terminado el tratamiento.
- * El tratamiento debe administrarse a todo paciente que presente una tuberculosis confirmada y debe ser gratuito.

b. Cuando debe comenzarse el tratamiento.

El tratamiento no debe comenzarse antes de tener un diagnostico seguro. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible después de recibir dos resultados de laboratorio que señalan la existencia de baciloscopia positiva o, alternativamente, si el paciente esta gravemente enfermo y existe una fuerte sospecha de tuberculosis. El tratamiento de los individuos que presentan una sola baciloscopia positiva, o baciloscopias negativas, debe ser determinado por un medico o responsable sanitario competente.²⁴

c. Etapas del tratamiento.

El tratamiento de los casos con baciloscopia positiva debe incluir siempre una fase intensiva inicial, ya que un tratamiento inicial que comprende tres o más medicamentos presenta la ventaja de ser más eficaz para eliminar a los bacilos y para minimizar la influencia de los bacilos que son resistentes a los medicamentos. La fase intensiva inicial, en los pacientes con baciloscopia positiva, debe durar al menos dos meses y debe prolongarse hasta que se negativicen sus baciloscopias, pero nunca más allá de tres meses (la mayor parte de los casos negativizarán sus baciloscopias al cabo de dos meses). La fase intensiva es una parte muy importante de la quimioterapia.²⁴

La fase de continuación es importante para asegurarse que el paciente está totalmente curado y que no recaerá después de haber completado su tratamiento. La fase de continuación no necesita muchos medicamentos, pero su duración debe ser suficiente para ser eficaz.

d. Que hacer con Pacientes con antecedentes de tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, es indispensable interrogar cuidadosamente a los pacientes y averiguar si han sido tratados anteriormente por una tuberculosis. Los pacientes con baciloscopia positiva que han sido tratados previamente durante por lo menos un mes, deben ser considerados como potenciales portadores de bacilos resistentes a uno o más medicamentos. Tales pacientes requieren una forma de tratamiento diferente de la que se propone a los pacientes que no han sido nunca tratados y deben ser atendidos por un médico o responsable sanitario competente.²⁴

e. Tratamiento directamente observado y como administrarlo.

Una supervisión frecuente y cuidadosa es necesaria para asegurarse que el paciente toma adecuadamente todos los medicamentos prescritos. Cuando se

prescriben esquemas que contienen la rifampicina, cada dosis de medicamento que contiene la rifampicina debe ser tomada bajo supervisión directa. Esto requiere que el paciente este presente en el momento de la distribución de los medicamentos, cada día, durante todo el periodo durante el cual toma rifampicina. Esto puede llevarse a cabo en forma ambulatoria si el paciente puede acudir cotidianamente al centro de salud.²⁴

La fase de continuación no contiene rifampicina y los medicamentos son entregados habitualmente en cantidades equivalentes a un mes de tratamiento, para su toma cotidiana en auto-administración (excepto en los casos de retratamiento tratados con rifampicina). Esto permite limitar el tiempo durante el cual el paciente debe asistir al centro de salud diariamente permitiéndole volver a tomar sus actividades normales, una vez que ha terminado la fase intensiva y cuando, en general, se siente mejor para hacerlo.²⁴

Cuando el paciente ha tomado todos los medicamentos durante el periodo prescrito, debe suspenderse el tratamiento. Una quimioterapia adicional no presenta interés significativo para el paciente si este ha tomado todos los medicamentos prescritos. Aunque sea raro observar una recaída de la tuberculosis después de un tratamiento adecuado, es necesario señalar a los pacientes la necesidad de consultar si presentan nuevamente síntomas o signos evocadores de tuberculosis.²⁴

f. Recomendaciones sobre las dosis de los medicamentos¹²

Existe un acuerdo internacional en relación con las dosis por Kilo de peso de cada medicamento antituberculoso (Cuadro 1).

Cuadro 1. Dosis óptimas de los principales medicamentos antituberculosos (las dosis extremas so señaladas entre paréntesis).

Cuadro 1

Medicamentos	Dosis cotidiana en mg/Kg	Dosis Intermitente 3 veces/semana en mg/Kg
Isoniacida	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicina	10 (8-12)	10 (8-12)
Pirazinamida	25 (20-30)	35 (30-40)
Etambutol	15 (15-20)	30 (25-35)
Estreptomicina	15 (12-18)	15 (12-18)
Tioacetazona	2,5 (2,3)	

Se recomienda la preparación que contiene la dosis mas baja para el tratamiento de los adultos: (RH) 150 mg/75 mg; (H) 100 mg; Z 400 mg; E 400 mg; (EH) 400 mg/150 mg; (S) 1 g. La excepción es (TH) que es mas simple de utilizar en su forma de mayor dosis: un solo comprimido por día de (TH) de 150 mg/300 mg para los adultos de 40 Kg o mas.

g. Utilización de los medicamentos.¹²

Tanto para el paciente como para la comunidad, es esencial evitar el desarrollo de la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Un paciente cuyo primer tratamiento fracasa tiene más probabilidades de tener bacilos resistentes. La

resistencia a un medicamento puede llevar a la resistencia de cualquier otro si este es administrado como el único acompañante de un a droga a la cual los bacilos ya son resistentes.

Se debe disponer de un esquema de retratamiento capaz de curar a los pacientes que fracasan en su primer tratamiento. Este esquema usara los mejores medicamentos disponibles a los cuales el paciente pueda responder, puesto que se trata de su ultima oportunidad para curar, El esquema de retratamiento recomendado comprende la rifampicina y la isoniacida, alas cuales se agrega el etambutol durante todo el tratamiento. Los pacientes que fracasan en su primer tratamiento no deben tomar la rifampicina como único acompañante de la isoniacida, para no producir una multirresistencia.

Un paciente catalogado como fracaso del tratamiento después de haber tomado isoniacida y tioacetazona tiene grandes posibilidades de curar. En este caso se dan dos medicamentos (la rifampicina y el etambutol) en la fase de continuación del esquema de retratamiento. Estos medicamentos son, en principio, eficaces, puesto que nunca habían sido administrados previamente solos con isoniacida, a la cual los bacilos eran, quizás, resistentes en el momento del fracaso terapéutico. Si el paciente ha tomado isoniacida y etambutol en la fase de continuación del primer tratamiento, siempre para asegurarse que el paciente recibe por lo menos dos medicamentos con altas probabilidades de ser eficaces.

h. Quimioterapia de ocho meses para los casos nuevos de tuberculosis.¹⁸

Debe administrarse una quimioterapia de ocho meses a todos los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva que nunca han sido tratados previamente por una tuberculosis durante mas de un mes, a condición de asegurarse que cada dosis de los medicamentos de la fase intensiva inicial sea

tomada bajo supervisión directa. También puede emplearse este esquema para los pacientes gravemente enfermos con otras enfermedades de tuberculosis no tratadas anteriormente; este tipo de tratamiento debe ser administrado bajo la supervisión de un médico o de un responsable. Las normas de administración de los medicamentos según el peso del paciente son indicadas en el cuadro 2.

Cuadro 2

Mes De tratamiento	Medicamento	Peso en Kg		
		25-39	40-55	>55
1-2 Fase intensiva	(RH) (R 150 mg H 75 mg Comprimidos combinados	2	3	4
	Z (400 mg)	2	3	4
	E (400 mg)	1,5	2	3
3-8 Fase De Continuación	(TH) (T 50 mg H 100 mg) Comprimidos combinados	2	-	-
	(TH) (T 150 mg H 300 mg) Comprimidos combinados	-	1	1

H= isoniacida; R= rifampicina; Z= pirazinamida; E= etambutol; T= tioacetazona

i. Quimioterapia de ocho meses para los pacientes tratados anteriormente. ¹⁸

Los pacientes con baciloscopia positiva que en el pasado han tomado medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, durante más de un mes, deben recibir un esquema de retratamiento. Las indicaciones de retratamiento son:

Recáídas: Se trata de pacientes que vuelven a presentar baciloscopia positivas después de haber sido tratados por una tuberculosis y considerados curados o tratamiento completado, al término de un tratamiento completo.

Fracaso del tratamiento: Se trata de pacientes en curso de tratamiento por una tuberculosis con baciloscopia positiva, que persisten o que siguen presentando baciloscopias positivas cinco meses o más después del inicio del tratamiento.

Tratamiento después de abandono del tratamiento: Se trata de pacientes que han sido tratados durante al menos un mes, que han interrumpido su tratamiento durante mas de dos meses consecutivos y que vuelven a consultar al centro de salud presentando baciloscopias positivas. Estos pacientes deben ser registrados de nuevo con orto número. El mismo tipo de pacientes, pero con baciloscopias negativas, no deben ser registrados de nuevo y deben terminar el tratamiento inicialmente prescrito.¹⁸

Cuadro 3. Número de comprimidos que deben ser tomados cotidianamente por los adultos en retratamiento según el peso corporal y las dosis contenidas en cada comprimido. ¹⁸

Cuadro 3

Meses De tratamiento	Medicamentos	Peso en Kg		
		25-39	40-45	>55
1-2 Fase Intensiva (todos los Días)	(RH) (R 150 mg H 75 mg) Comprimidos combinados	2	3	4
	Z(400 mg)	2	3	4
	E(400 mg)	1,5	2	3
	S	0,5 g	0,75 g	1,0 g*
3 Fase Intensiva (todos los días)	(RH) (R 150 mg H 75 mg) Comprimidos combinados	2	3	4
	Z(400 mg)	2	3	4
	E(400 mg)	1,5	2	3
4-8 Fase de Continuación (tres veces por semana)**	(RH) (R 150 mg H 75 mg) Tabletas combinadas	2	3	4
	H (100 mg)	1	1	2
	E (400 mg)	2	3	4

H= isoniacida; R= rifampicina; Z=pirazinamida; S= estreptomina; E= etambutol

* Los pacientes mayores de 45 años deben recibir 0,75 g; la estreptomina no debe ser administrada a las mujeres embarazadas.

** Cuando el programa preconiza la utilización de rutina de E durante la fase de continuación del tratamiento de los casos nuevos, el retratamiento debe seguir incluyendo Z (400 mg) en su fase de continuación, a razón de 3 comprimidos para los pacientes de peso inferior a 40 Kg, 3 comprimidos para los pacientes que pesan entre 40 y 55 Kg y 4 comprimidos para los que pesan mas de 55 Kg.

j. Quimioterapia de doce meses para los casos nuevos de tuberculosis.¹⁸

Para la quimioterapia de doce meses, debe emplearse el siguiente esquema: Isoniacida + tioacetazona (en una tableta combinada) cotidianamente durante 12 meses. En los pacientes con baciloscopia positiva, esta asociación debe acompañarse siempre de estreptomicina o de etambutol todos los días durante los 2 primeros meses (Cuadro 4). Dosis de los medicamentos para las quimioterapias de 12 meses, en función del peso corporal.

Cuadro 4

Medicamento	Peso en Kg			
	10-24	25-39	40-55	>55
(TH) (T 50 mg H 100 mg Comprimidos combinados	1	2	-	-
(TH) (T 150 mg H 300 mg) Comprimidos combinados	-	-	1	1
S	0,25 g	0,50 g	0,75 g	1,00 g
E (400 mg)	1	1,5	2	3

H= isoniacida; R= rifampicina; T= tioacetazona; S= estreptomicina; E= etambutol

Este esquema puede utilizarse para todos los casos de tuberculosis fuera de los casos con baciloscopia positiva. Puede ser administrado a los casos nuevos de tuberculosis con baciloscopia positiva (asociado a la estreptomicina o etambutol durante la fase intensiva inicial), si los esquemas de 8 meses no son disponibles o si es imposible realizar una supervisión directa de la toma de todas las dosis de medicamentos de la fase intensiva inicial.

2. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

a. Historia clínica. Es necesario insistir en algunos aspectos fundamentales:

- posibles procesos asociados: embarazo, alcoholismo, hepatopatía, nefropatía, gota.
- medicación concomitante que pueda interferir o ser interferida por el tratamiento antituberculoso.
- establecer la situación respecto a la tuberculosis: caso inicial sin ningún tratamiento previo, quimioprolaxis previa, recaída, paciente bacilífero crónico.

Confirmar el diagnóstico obteniendo muestras respiratorias (esputo) para cultivo, identificación y pruebas de sensibilidad y resistencia siempre que sea posible.

Comprobar la normalidad de los parámetros de la analítica básica o ajustar las dosis, si procede, en caso contrario.

Ajustar dosis al peso del paciente.

b. Analítica: todos los pacientes deberían tener una analítica basal, que incluya: pruebas de función hepática y renal, uratos y hemograma completo.

Se recomienda examen de agudeza visual y de visión de colores en pacientes que recibirán etambutol, y audiometría si se administra un aminoglucósido (estreptomina, amikacina, kanamicina) o capreomicina.¹⁵

c. Hospitalización: La mayoría de pacientes tuberculosos se pueden tratar desde el inicio ambulatoriamente. La hospitalización, que sigue produciendo de forma innecesaria en muchos casos, no ofrece ventajas, encarece el tratamiento y lleva consigo el riesgo de transmisión de la

enfermedad sin unas medidas correctas de prevención (aislamiento respiratorio, ventilación efectiva, filtros de alta eficiencia, radiación ultravioleta).¹⁵

La necesidad de una hospitalización inicial del enfermo tuberculoso dependerá de su gravedad, enfermedades asociadas y sus circunstancias sociales. Siempre será lo más breve posible.

d. Indicaciones de hospitalización serían: Formas graves de la enfermedad, asociación de enfermedades concomitantes, o pacientes que requieran exploraciones complementarias complejas.

e. Educación sanitaria: Es imprescindible motivar a los pacientes para que sigan el tratamiento e instruirlos sobre los posibles efectos secundarios e insistir en que comuniquen inmediatamente cualquier sintomatología que aparezca durante el tratamiento. Por el contrario también se debe insistir en que no modifiquen o suspendan la medicación sin consulta previa.

f. Aislamiento: La necesidad de hospitalización para el aislamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar es un concepto erróneo.

Los clásicos estudios demostraron que la mayoría de veces, la infección de los contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar ya se ha producido antes del diagnóstico del caso índice y que la incidencia de tuberculosis entre los mismos no se influenciaba si el tratamiento era ambulatorio o tras una estancia inicial en sanatorio. Además tras el inicio del tratamiento el número de bacilos presentes en el esputo se reduce rápida y considerablemente. Con los tratamientos actuales (HRZ) la carga bacilar disminuye unas 200 veces a las dos semanas del inicio del tratamiento y también lo hacen simultáneamente la intensidad de la tos y el volumen del esputo.¹⁵

Todo ello justifica que alrededor de dos semanas del inicio del tratamiento el riesgo de transmisión de la enfermedad sea mínimo. Se comprende pues, que

más efectivas que el aislamiento, estén indicadas unas normas básicas de higiene durante las primeras semanas del tratamiento: taparse la boca al toser o estornudar, utilizar pañuelos desechables, y ventilar y asolear bien las habitaciones.

3. DURANTE EL TRATAMIENTO

Los controles periódicos son obligados para conseguir tres objetivos fundamentales:

- * Conseguir la colaboración y evitar los errores en la automedicación
- * Detección precoz de la iatrogenia
- * Comprobar la eficacia del tratamiento.

a. Es imprescindible conseguir la colaboración y evitar los errores en la automedicación.- Usando para conseguirla la estimulación y la educación sanitaria constante del paciente, ya que el abandono, la toma irregular de la medicación, y los errores en la posología son las causas principales del fracaso terapéutico. Es aconsejable comprobar el cumplimiento de la prescripción mediante la detección, sin aviso previo, de fármacos en la orina, para lo cual es suficiente, generalmente, con la observación de su color anaranjado, debido a la Rifampicina o con la demostración de la presencia de metabolitos de H (Edius-Hamilton). La hiperuricemia producida por pirazinamida (Z), presente en la mayoría de casos, es otro buen indicador de la ingesta del tratamiento.⁵

Asociaciones fijas

En la actualidad se dispone de preparados que combinan rifampicina, isoniazida, pirazinamida- RHZ- (Rifater: 50 mg de H, 120 mg de R y 300 mg de Z por gragea), o RH (Rimactazid, Rifinah: 150 mg de H y 300 mg de R por gragea). Su biodisponibilidad es similar a la de las mismas dosis de estos

fármacos administrados por separado. Su uso es aconsejable y se tendría que generalizar, ya que juntamente con una mayor comodidad de ingesta que mejora el cumplimiento, facilitan la prescripción, y presentan la ventaja, importantísima, de evitar la monoterapia y por tanto, si el paciente abandona el tratamiento, se evita la aparición de gérmenes con resistencias adquiridas ya que dejaría de tomar todos los fármacos simultáneamente.¹⁵

Es preciso señalar que, aunque en teoría, se disminuye la posibilidad de errores en la prescripción, se debe tener cuidado con la similitud de los nombres que puede inducir a confusión: Rifaldin (R), Rimactan (R), Rimifon (H), Rifinah (RH), Rimactazid (RH), Rifater (RHZ).

b. Para la detección precoz de la yatrogenia.- Hay que valorar detenidamente los síntomas y reacciones adversas que pueden provocar los fármacos, para que no sea abandonada la medicación por molestias transitorias. Ante fenómenos graves se han de suprimir todos los fármacos hasta que se recupere el paciente y, posteriormente, volver a darlos sustituyendo el fármaco responsable de la reacción.²¹

Es preciso recalcar que para el control de los efectos secundarios, la mejor medida es instruir a los pacientes de los mismos, y facilitarles el contacto inmediato con el personal sanitario que los controla, y en este sentido las visitas rutinarias deben de servir para reforzar este punto además de estimular a seguir el tratamiento.

Los controles analíticos rutinarios, probablemente no son necesarios si la analítica antes del tratamiento es normal y el paciente no presenta ninguna otra condición asociada (hepatopatía, nefropatía, gota, alteraciones hematológicas, ingesta de otros fármacos).

Control de la hepatotoxicidad. La toxicidad hepática es el efecto adverso más importante. Es necesario tener en cuenta que ante una alteración de las pruebas hepáticas, se debe de establecer un equilibrio entre evitar una hepatitis que puede ser mortal, y lo que representa prescindir de uno o mas de los fármacos de primera línea, que obligará a modificar la pauta terapéutica que por definición será mas larga y menos efectiva.

En cualquier caso, siempre se deben respetar los siguientes puntos:

- 1) Todos los pacientes en tratamiento antituberculoso se deberían manejar en condiciones que permitan la práctica de analítica de forma inmediata ante cualquier síntoma sugestivo de hepatotoxicidad. Hay que recordar que en muchas ocasiones es difícil distinguir los síntomas de toxicidad hepática (náuseas, vómitos, anorexia, astenia) de la intolerancia gastrointestinal, si exceptuamos la ictericia.
- 2) Los controles rutinarios de las pruebas hepáticas probablemente no son necesarios, si éstas eran normales antes del tratamiento y el paciente está asintomático, a menos que aparezcan síntomas sugestivos de toxicidad por los fármacos.
- 3) Se deben extremar las precauciones si el paciente era portador de hepatopatía previa.
- 4) Se debe suspender siempre la medicación ante síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, hepatomegalia dolorosa, y especialmente ictericia. Cuando aparecen dichos síntomas, hay que suprimir todos los fármacos, y en este caso, si la hepatitis es tóxica, la función hepática se recupera rápidamente y, a veces, se puede reiniciar el tratamiento con controles analíticos próximos. Algunas recomendaciones (BTS) aconsejan la

reintroducción a dosis progresivas. Si ésta se vuelve a alterar se han de comprobar por separado los fármacos, empezando por la isoniazida (H).

- 5) El aumento de las transaminasas, inmediato después de la ingestión del fármaco, hace necesario suprimirlo definitivamente, o bien suprimir los fármacos implicados y sustituirlos por otros.

c. La eficacia del tratamiento se controla en base a la clínica, la radiología, y sobre todo a la microbiología. - Los síntomas clínicos y la analítica tienen un valor relativo en el seguimiento. La mayoría de pacientes tratados inicialmente, y de forma correcta, mejoran a las pocas semanas de iniciar el tratamiento, desapareciendo los síntomas respiratorios, la fiebre, y mejorando su estado general.

Por el contrario, la persistencia de la sintomatología, tiene mayor valor, en el sentido de:

- replantear el diagnóstico, si no estaba confirmado.
- valorar posible incumplimiento en la toma de la medicación.
- detectar posibles efectos secundarios de la medicación (ej. fiebre por fármacos).

La radiología tiene un valor escaso para evaluar la evolución y revelar fracasos terapéuticos, y son frecuentes los motivos de error, por ejemplo las cavernas residuales.

En general es suficiente con practicar una radiografía a los 2 o 3 meses del inicio del tratamiento y al final del mismo para tener constatación de las lesiones residuales.

- Controles de esputo:

- 1) La baciloscopia directa solo tiene un cierto valor en el seguimiento.

- 2) Los cultivos, con el tratamiento estándar, deben de negativizarse entre los 2-3 meses, por lo que es en ese momento donde se deben recoger muestras de esputo.
- 3) El examen de esputo antes de dicho tiempo en ocasiones es más bien causa de confusión que de ayuda.
- 4) En caso de utilizar pautas alternativas, sospecha de incumplimiento, o retratamientos, se deben extremar los controles microbiológicos.

O. MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA.¹⁴

1. ISONIAZIDA

La *isoniazida* es la hidracida del ácido isonicotínico o hidracida del 4-ácido piridenocarboxílico, correspondiendo una posología entre 5 y 8 mg/Kg peso/día.

Tiene una concentración mínima inhibitoria muy baja, de 0,02 a 0,05g/ml, lo que contribuye a su eficacia. La difusibilidad permite encontrar la droga en el líquido cefalorraquídeo, hecho que ha modificado el tratamiento de la meningitis tuberculosa, con abandono de la vía intratecal. Su acción se hace a todo pH y es activa tanto extra como intracelular.

a. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción está vinculado con las modificaciones enzimáticas sobre el *M. tuberculosis* y con su ARN. Los *M. tuberculosis* tratados con isoniazida pierden su carácter de ácido resistencia, una característica asociada a los ácidos micólicos. La isoniazida inhibe la síntesis del ácido micólico, lo que llevó a correlacionar con la muerte celular.

b. TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

Tiene actividad bactericida temprana de una droga antituberculosa la que esta ejerce en la caída de las unidades formadoras de colonias por ml de esputos en los primeros dos días de tratamiento. Destaca que su utilización en esquemas terapéuticos de cuatro drogas actuales no aumenta esa actividad bactericida temprana. Señala además que en esos primeros dos días la isoniazida destruye el 95% de los bacilos de Koch, y al ser administrada con rifampicina esta actúa sobre los microorganismos de metabolismo más lento

c. RESISTENCIA A LA ISONIAZIDA

Una vez desarrollada la infección y establecida la enfermedad si hay modificaciones de la resistencia del germen para la isoniacida, la virulencia en el aparato respiratorio es similar a la de los sensibles, aunque el número de localizaciones extra-respiratorias es significativamente menor. Las variaciones en el grado de resistencia no son importantes, pero esta se mantiene a través del tiempo, no habiendo reversibilidad hacia cepas sensibles, hecho muy pocas veces comprobado (Rey y col).

2. RIFAMPICINA

La rifampicina fue desarrollada por Sensi en 1965 a partir de la *Nocardia mediterranei*, es la 3-4 imino-metil piperacilin rifamicina SV y es lítica para el *M. Tuberculosis* actuando desde los 20 minutos en que éste comienza a reproducirse. Tiene gran absorción a nivel gastrointestinal y completa en su metabolismo un ciclo enterohepático, la rifampicina se desacetila en el hígado.

a. MECANISMO DE ACCION

La acción sobre el *M. tuberculosis* es lítica, en todo pH y en cualquier lugar que el germen se encuentre. Rifampicina es un inhibidor de la trascrición de RNA por medio de mutaciones en una región bien definida de la subunidad de la polimerasa RNA dependiente de DNA, codificada por el gen rpoB.

b. TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS.

Como tiene gran acción lítica y los gérmenes no se reponen para reproducirse luego de estar en contacto con ella, se puede dar la misma dosis, en tratamientos intermitentes, 2 ó 1 vez por semana. El inconveniente que presenta es que hay aumento de los fenómenos colaterales, por formación de anticuerpos anti-rifampicina; al ser ingerida nuevamente produce un «*shock*» característico en diferentes órganos efectores. Así puede haber broncoespasmo, trastornos digestivos, hepáticos, síndrome símil gripal («*flu like-syndrome*»), púrpura trombocitopénica, etc. Si hay púrpura trombocitopénica la rifampicina debe ser proscripta definitivamente en ese enfermo (González Montaner, González Montaner y col).

c. RESISTENCIA A LA RIFAMPICINA

El 96% de las cepas resistentes a rifampicina tienen alteraciones genéticas en el fragmento bp-81 del *rpoB* que codifica la subunidad. DNA-dependiente de la RNA polimerasa. En esta región se han detectado variaciones de hálelos diferentes y se sabe que genotipos *rpoB* están asociados con alto nivel de resistencia a rifampicina (Chaves y col). Actúa inhibiendo la DNA polimerasa RNA dependiente.

La resistencia primaria era un hecho excepcional, que ha cambiado desde el desarrollo de la epidemia de HIV/SIDA, ya que en estos pacientes hay no sólo aumento de la resistencia primaria la rifampicina asociada a otras drogas antituberculosas, sino que aún puede detectarse monoresistencia primaria a la rifampicina.

3. ESTREPTOMICINA

Fue desarrollada por Waksman y Schatz en 1943 a partir de *Streptomyces griseus*. Antibiótico aminoglucósido que actúa a pH ligeramente alcalino y que

no se absorbe por vía digestiva, por lo que la administración debe ser parenteral.

La dosis es de 15 a 20mg/Kg peso/día por vía intramuscular en una sola inyección. Corresponde a 1 g diario en personas de más de 50Kg y con 0,75g diarios en menos de ese peso. En los pacientes de más de 50 años, con una posible insuficiencia renal latente desconocida que impide la eliminación del antibiótico, conviene hacer administración de la dosis total día por medio a efectos de evitar acumulación de estreptomina en el organismo y la aparición de fenómenos tóxicos.

a. MECANISMO DE ACCION

La estreptomina, como otros aminoglucósidos (kanamicina, capreomicina, viomicina, amikacina,) actúa dificultando la síntesis proteica en el ribosoma y determina una lectura errada del código genético; actuando en poblaciones bacilares de multiplicación activa en las paredes de las cavidades, bacilos extracelulares de pH neutro, mientras que en los bacilos de multiplicación lenta, intracelular en los macrófagos y extracelulares en los focos caseosos, no interfiere con la síntesis de proteínas, ya que solo actúa a pH neutro o alcalino.

b. TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

Produce hipoacusia (en especial la dihidro-estreptomina) o trastornos del laberinto (preferentemente el sulfato de estreptomina), además de acción tóxica renal y manifestaciones de hipersensibilidad cutánea por contacto al trabajar con estreptomina (especialmente en los enfermeros).

Esta Contraindicado en hipersensibilidad conocida, miastenia gravis y en lesiones del octavo par craneal. Tiende a acumularse en algunos tejidos como en oído interno y en los riñones, ejerciendo en estos lugares su mayor toxicidad. La toxicidad aumenta en aquellas personas de edad y en aquellas con disfunciones renales, en las mujeres embarazadas produce sordera.

c. RESISTENCIA A LA ESTREPTOMICINA

La resistencia a estreptomina en el bacilo tuberculoso ha sido encontrada en mutaciones en el locus *rpsL* codificando la proteína ribosomal S12 en alrededor del 50% de los aislamientos clínicos y en el gen *rrs* codificado en el ribosoma 16 S del RNA en otro 10% (Risk y col).

4. ETAMBUTOL

Quimioterápico de síntesis, desarrollado en 1967, Es un medicamento bacteriostático que se sigue utilizando a pesar de sus limitaciones, debido a que ayuda a prevenir la resistencia a otras drogas llamadas mayores. Ahora se lo utiliza asociada a la rifampicina cuando se conoce que la cepa de *Mycobacteria* es resistente a la isoniazida.

a. MECANISMO DE ACCIÓN.

Actúa como bacteriostático inhibiendo la síntesis del componente arabinogalactano de la pared celular e impidiendo la duplicación del ARN del *M. tuberculosis*, con lo que éste en algunos pasajes se agota y el germen no puede reproducirse y muere por envejecimiento.

b. TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

Los trastornos tóxicos más evidentes son la pérdida de la agudeza visual y dificultad en la percepción de los colores, especialmente del espectro del verde, por lo que se requiere control adecuado de este sentido.

c. RESISTENCIA AL ETAMBUTOL.

La resistencia a etambutol aparece a través de expresión aumentada de los genes *embCAB*, que codifican la proteína que se presume tienen funciones de transferasa arabinósicas (Risk y col).

P. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS.

1. RESISTENCIA NATURAL.

Una cepa naturalmente resistente es una cepa salvaje resistente a un medicamento en particular, sin haber nunca estado en contacto con el. La probabilidad de que existan bacilos resistentes a los medicamentos depende esencialmente del número total de bacilos tuberculosos.

En los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, las cepas mutantes resistentes siempre están presentes, puesto que hay millones de bacilos tuberculosos al interior de una cavidad de dimensión mediana.¹⁹

2. RESISTENCIA ADQUIRIDA O SECUNDARIA.

También se la conoce como resistencia secundaria y su origen es debido: a) un tratamiento incorrecto, por Ej. la administración de un solo medicamento. b) cuando los medicamentos han sido administrados pero los bacilos del paciente son resistentes a uno de ellos. c) El paciente no toma su medicamentos en forma adecuada.²⁰

3. RESISTENCIA INICIAL O PRIMARIA.

Si un enfermo, que ha adquirido una resistencia a un medicamento antituberculoso o a varios a varios, contamina a un sujeto sano, los bacilos tuberculosos de la persona infectada son resistentes a los mismos medicamentos que los bacilos del contaminador, aun si el enfermo nunca ha recibido esos medicamentos en su vida. Esto es lo que se llega a denominar resistencia primaria.²⁰

Q. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS.

1. INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó a principios de 1995: «si el control de la tuberculosis (Tb) a todo lo ancho del mundo no mejora, entonces se esperan en la presente década noventa millones de nuevos casos y treinta millones de muertes.

Para explicar tan alarmante situación se habla del surgimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con más de cinco millones de personas coinfectadas con Tb y VIH, de los cuales sólo la mitad están bajo tratamiento; de éstos sólo un cuarto son tratados exitosamente. En un editorial de *Berkelman y Hughes*, comentan que el comercio internacional y el constante intercambio de personas entre los países han hecho perder el significado de los términos local y global en el contexto de las enfermedades infecciosas. Esto nos motiva dada la magnitud, lo candente y polémico de la tuberculosis resistente a múltiples drogas (TRMD) a nivel mundial, a hacer algunas reflexiones sobre el control y tratamiento de la misma, aunque en nuestro país hoy la multiresistencia es un problema.

2. MECANISMOS QUE PRODUCEN RESISTENCIA

El bacilo tuberculoso tiene tasas espontáneas y predecibles de mutaciones cromosómicas que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos. El surgimiento de la resistencia a las drogas se produce debido a mutaciones al azar preexistentes en las poblaciones de bacilos, así se puede afirmar que las mismas no son secundarias a la exposición de los medicamentos. La posibilidad de mutaciones espontáneas que causen resistencia a 2 drogas

antituberculosas como isoniacida y rifampicina es altamente improbable ya que, por ejemplo, este fenómeno se puede producir en 10^8 a 10^9 replicaciones bacterianas para cada uno de los medicamentos, por lo que para los 2 se necesitarían 10^{16} replicaciones y aun los pacientes con tuberculosis cavitaria extensa no albergan un número tan grande de bacterias.

De lo anteriormente expuesto podemos inferir que la multiresistencia es un problema creado por el hombre, ya sea el médico o el paciente, y se presenta en las siguientes circunstancias: insuficiente número de agentes activos en un tratamiento, monoterapia, ingestión errática de las drogas, dosis subóptima, omisión de uno o más de los agentes prescritos y pobre absorción de los medicamentos.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS

La magnitud global de la resistencia a las drogas antituberculosas nunca ha sido bien establecida.

Existen muchas limitaciones en los países en vías de desarrollo, algunos de los cuales no tienen recursos para realizar cultivos, y en otros los *test* de susceptibilidad no se efectúan, además de que no existe una estandarización entre los países e incluso entre los laboratorios de un mismo país, sin embargo, en 1997 se publicó un estudio de toda la literatura sobre el particular que apareció en el MEDLINE entre 1985 y 1994 que arrojó los siguientes resultados.

La tasa de resistencia primaria a isoniacida tuvo un rango de 0 a 16,9 % (tasa media de 4,1 %); a estreptomina de 0,1 a 23,5 (media 3,5 %); a rifampicina 0-3 % (media 0,2 %) y etambutol 0-4,2 % (media 0,1 %). La tasa de resistencia adquirida a estos agentes fue mayor que la primaria y se comportó así: isoniacida 4,0-53,7 % (media 10,6 %); estreptomina 0-19,4 % (media 4,9 %); rifampicina 0-14,5 % (media 2,4 %) y etambutol 0-13,7 % (media 1,8 %). Las

mayores tasas de multiresistencia fueron reportadas en Nepal (48 %), Guajarat, India (33, 8 %), Nueva York (30,1 %), Bolivia (15,3 %), y Corea (14,5 %).¹⁸

En los últimos años han sido reportados varios brotes de TUBERCULOSIS RESISTENTE A MUTIPLES DROGAS (TRMD) en el continente americano. En los Estados Unidos la mayoría de los mismos ha ocurrido en pacientes con el VIH y esta coinfección ha producido una alta mortalidad. En el resto de los países latinoamericanos el papel del VIH es menos significativo con excepción de Haití. En pacientes seronegativos el curso de la TRMD es más indolente, por lo que éstos excretan bacilos por un mayor período e infectan de esta manera a un número mayor de contactos.²⁴

Se ha sugerido por algunos autores que la TRMD no tiene el mismo grado de trasmisibilidad que la Tuberculosis susceptible, varios estudios no sostienen esta afirmación, por el contrario parece que tienen la misma capacidad de transmisión. Un estudio realizado en Brasil apoya lo anteriormente planteado; se siguieron 218 contactos estrechos y saludables de 64 pacientes con TRMD, a los 4 años el 8 % de los mismos desarrolló Tb con los patrones de resistencia similares a los de sus contactos.

4. CONCEPTOS Y DEFINICIONES²⁴

Tuberculosis resistente a múltiples drogas. Es la tuberculosis donde se aíslan bacilos resistentes a 2 o más drogas antituberculosas. Nosotros nos adherimos a los que consideran la presencia de multiresistencia cuando ésta es a isoniacida y rifampicina, las 2 principales drogas en el tratamiento de la Tb.

Se considera resistencia primaria cuando el paciente no tiene historia de tratamiento previo anti Tb y resistencia secundaria o adquirida cuando se ha recibido tratamiento por más de 1 mes. Siguiendo las orientaciones de la OMS en cuanto al tratamiento estándar de primera línea de 6 u 8 meses de la Tb, se logra vencer en la mayoría de los casos el riesgo de falla del tratamiento, por la

existencia de resistencia primaria cuando se usa el mismo. En cuanto a la falla del tratamiento en pacientes con resistencia adquirida se puede evitar con el régimen de retratamiento estándar, también orientado por la OMS, que es el siguiente: isoniacida, rifampicina y etambutol durante los 8 meses de tratamiento más la pirazinamida los primeros 3 meses, además de estreptomina los 2 primeros meses. (2SHRZE/1HRZE/5HRE).

El régimen estándar de tratamiento debe ser aplicado a los pacientes con falla del tratamiento nacional estándar, recaída y pacientes que regresan al tratamiento después de una interrupción prematura del mismo, si el tratamiento se hace completo y directamente observado, la mayoría de los pacientes se curarán.

Los pacientes tratados previamente con 1 o varios cursos de quimioterapia y en los cuales el esputo permanece positivo por directo o cultivo se observan 3 subpoblaciones de bacilos.

< Los que permanecen susceptibles a todas las drogas antituberculosas.

< Los que son resistentes a isoniacida, pero siguen susceptibles a rifampicina.

< Los que son resistentes, al menos, a isoniacida y rifampicina.

La proporción mayor es la del primer grupo en las regiones o países donde la quimioterapia ha sido aplicada adecuadamente en los últimos años. Por el contrario en los pacientes que tienen falla después del retratamiento si fue administrado completo y bajo observación directa, la mayoría excretan bacilos resistentes (80 %) y hasta el 50 % será multiresistente.

Debemos sospechar la presencia de TRMD cuando recibimos los informes del laboratorio que indican resistencia al menos a la isoniacida y rifampicina, aunque este resultado debe ser recibido críticamente si es uno solo y si no se

corresponde con el comportamiento clínico, por lo que se deben indicar 1 ó 2 nuevos estudios de susceptibilidad, pues el error en los laboratorios también puede estar presente. Se debe sospechar también TRMD cuando el paciente está recibiendo el retratamiento directamente observado y después de 5 meses continúa excretando bacilos y/o no hay mejoría clínica o empeora.

Si sospechamos falla lo primero es chequear si el paciente ha tomado las drogas como se prescribieron, pues este incumplimiento es la causa más común del mismo. No debemos cambiar aceleradamente de tratamiento si encontramos esputos positivos a los 2 ó 3 meses de iniciado el mismo, porque los pacientes con enfermedad severa se puede demorar más en negativizar el esputo, podemos realizar el monitoreo a través de la disminución de la codificación en el examen directo, la mejoría radiológica y clínica.

Si tenemos disponibles los *test* de susceptibilidad se deben realizar en los cultivos positivos a los 4 ó 5 meses de iniciado el régimen, ya a esta altura el cultivo reviste gran importancia en el diagnóstico de multiresistencia. Si a los 2 ó 3 meses el cultivo permanece positivo y el directo se ha negativizado, podemos considerar que estamos en el camino de la completa conversión. Por otro lado, de 1 a 2 meses después de negativizado el cultivo se puede encontrar exámenes directos positivos debido a la presencia de bacilos muertos.

En un esputo que inicialmente se convirtió en negativo o inclusive la codificación disminuyó y posteriormente aumenta o se positiviza, estamos en presencia de una falla del tratamiento, esto se conoce con el nombre de aumento y disminución.

5. BASES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS.²⁴

Existen algunos principios básicos en el tratamiento de la TRMD que deben ser tenidos en cuenta si se quiere tener éxito en tan difícil tarea; en primer lugar el

mismo debe ser llevado a cabo en unidades especializadas que cuenten con un personal de vasta experiencia y habilidad, estas unidades especiales deben tener el respaldo de un laboratorio confiable que sea capaz de realizar los cultivos y los *test* de sensibilidad, y a su vez, debe existir otro laboratorio a un nivel superior para chequear la calidad del primero.

El tratamiento de la TRMD involucra a las llamadas drogas de segunda línea o de reserva que son menos efectivas, producen más reacciones secundarias, por lo que son menos toleradas y son mucho más caras, por lo tanto, se infiere que las autoridades sanitarias deben ejercer estricto control sobre las mismas, limitar su uso a las unidades y personal entrenado, de esta manera se evitará el surgimiento de tuberculosis incurable.

Es de vital importancia la garantía de un adecuado suministro de las drogas que permita completar los tratamientos una vez que éstos se han iniciado.

La guía fundamental para iniciar un adecuado tratamiento es el resultado de los *test* de resistencia a todas las drogas, incluyendo las llamadas de segunda línea, sin embargo, en la mayoría de los casos éstos no están disponibles al momento de decidir el tratamiento que siempre será individualizado, por lo que es crucial obtener una serie de datos por todas las vías posibles como son: el paciente, sus familiares, los médicos de asistencia y la historia clínica previa y así conformar una historia detallada de cada uno de los tratamientos recibidos y la respuesta, tanto clínica como bacteriológica, para facilitar el trabajo se puede crear un esquema que recoja la siguiente información:

- Datos generales.
- Fecha de diagnóstico.
- Fecha de comienzo de cada tratamiento.
- Drogas recibidas, dosis, frecuencia y duración de cada tratamiento.
- Fecha de terminación de cada tratamiento.
- Resultado de los exámenes directos.

- Resultados de los cultivos.
- Resultados de los *test* de sensibilidad.
- Resultados de los exámenes radiológicos.
- Comportamiento clínico en cada momento.

Existen 2 situaciones específicas a las que el médico se enfrenta a la hora de decidir qué régimen utilizar ante un paciente con TRMD. La primera es el desconocimiento

Del resultado de los *test* de susceptibilidad, esto ocurre incluso en unidades especializadas y en regiones o países donde el tratamiento de la Tb está organizado y controlado por programas. Lo usual es que estos resultados demoren al menos 2 meses por lo que se hace imprescindible comenzar el tratamiento sin los mismos en la mano.

Los datos recogidos en el esquema anterior nos permiten conocer las drogas a las cuales los bacilos del paciente tienen probabilidad de permanecer sensibles, y sobre esta base indicar el régimen disponible que pueda ser el más efectivo, dicho paciente debe recibir el tratamiento bajo supervisión directa, por lo menos hasta que el esputo se negativice. Se le debe brindar un adecuado soporte psicológico que le permita sobrellevar los efectos indeseables de las drogas seleccionadas, con el convencimiento por parte del paciente y el o los trabajadores de salud responsables de su cuidado de que éstas son la única barrera existente entre la vida y la muerte.

La primera regla es no utilizar drogas que se hayan dado previamente, se deben usar al menos 3 ó 4 a las cuales el bacilo probablemente permanezca sensible. Es aconsejable utilizar un aminoglucósido inyectable más la pirazinamida, ya que la resistencia a esta última es improbable a pesar de haber sido usada anteriormente, esta combinación suministra una buena actividad bactericida.

El tratamiento debe ser siempre diario y directamente observado. Como se utilizan drogas débiles se debe extender éste hasta 18 meses después de la

conversión del esputo que debe ocurrir 3 ó 4 meses después del comienzo. Éste será el momento de suspender una o más de las drogas más débiles y con más reacciones secundarias. Se debe realizar un seguimiento bacteriológico con cultivo y examen directo mensualmente hasta el sexto mes y después realizarlos cada cuatro meses hasta finalizar el tratamiento.

6. INDICACIÓN DE LA CIRUGÍA EN LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS (TRMD)

Debido al alto porcentaje de fallas de tratamiento, existen centros donde hoy en día son más agresivos y usan más frecuentemente la resección quirúrgica como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad localizada y una buena reserva cardiorrespiratoria. ²⁰

Para evitar complicaciones en la cirugía de la Tb se debe operar cuando la población bacilar es muy baja, está demostrado que el mejor momento es después de 2 meses de tratamiento. Es indispensable seguir con el mismo régimen utilizado antes de la intervención al menos por 18 meses más.

7. DROGAS ANTITUBERCULOSAS DE SEGUNDA LÍNEA

De acuerdo con su actividad se pueden dividir en tres grupos:

Con actividad bactericida: aminoglucósidos, tionamidas y en condiciones de pH ácido pirazinamida (droga de primera línea utilizada en la TRMD).

Drogas con actividad bactericida baja: fluoroquinolonas.

Drogas con efecto bacteriostático (cuando se dan en las dosis usuales al hombre) etambutol, cicloserina y PAS.

a. AMINOGLUCÓSIDOS

1) KANAMICINA Y AMIKACINA

Son agentes bactericidas tanto *in vivo* como *in vitro* contra la mycobacteria tuberculosa. Este efecto se debe valorar cuando hay resistencia a la estreptomycinina. Es común la resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina.

La dosis óptima es de 15 mg/Kg de peso, usualmente de 750 mg a 1 g diariamente por 5 días por vía intramuscular profunda.

La duración del tratamiento es de 3 a 4 meses, si es necesario administrar la droga en la segunda fase se hará 2 ó 3 veces por semana a la misma dosis con monitoreo de las reacciones secundarias.

a) Efectos adversos

Ototoxicidad, sordera o vértigo, nefrotoxicidad reversible. Debe ser reducida la dosis en los pacientes con IRC para evitar la acumulación de la droga. No se deben utilizar en el embarazo.

2) CAPREOMICINA

No es realmente un aminoglucósido. Su efecto bactericida es de valor cuando los bacilos son resistentes a estreptomycinina, kanamicina y amikacina, pues no hay resistencia cruzada entre ellas.

La dosis usual es de 1g diario en una sola dosis sin excederse de 20 mg/kg/día de 40 a 120 días, después debe ser reducida a 2 ó 3 veces por semana por el riesgo aumentado de reacciones secundarias.

a) Reacciones secundarias

Las mismas que las drogas anteriores, además de hipocalcemia, hipomagnesemia, raramente reacciones cutáneas y hepatitis. Se debe administrar intramuscular profundo para evitar el edema y dolor.

3) ETIONAMIDA O PROTIONAMIDA

Son agentes bactericidas del grupo de las tionamidas, su estructura química es parecida a la tiacetazona, por lo que es frecuente una resistencia parcial cruzada entre ellas. Su presentación es en tabletas de 125 mg o 250 mg. La dosis máxima óptima es de 15-20 mg/kg/día o 1 g. La dosis usual es de 500 mg a 1 g diariamente en dependencia del peso corporal y la tolerancia. Pocas personas pueden tomar más de 750 mg diarios.

a) Reacciones secundarias

Molestias epigástricas, anorexia, náuseas, sabor metálico. Pueden ocurrir vómitos y aumento de la salivación. No son raras las reacciones psicóticas incluyendo alucinaciones, también depresión. La hipoglucemia es rara pero peligrosa, no se debe administrar durante el embarazo.

b. FLUOROQUINOLONAS

1) OFLOXACINA Y CIPROFLOXACINA

Son agentes bactericidas débiles de la familia de las fluoroquinolonas. Las evidencias sugieren que su eficacia es equivalente cuando una de ellas es utilizada sólo con otras drogas efectivas. No tienen reacción cruzada con otros agentes antituberculosos, pero sí entre ellas. Se presentan en forma de tabletas, 200 mg de ofloxacina y 250 mg de ciprofloxacina. La dosis usada es

de 600-800 mg (3 ó 4 tabletas) de ofloxacina o 1 000-1 500 mg (4-6 tab) de ciprofloxacina durante la fase inicial. Si la dosis de 800 mg no es tolerada se puede reducir a 400 mg de ofloxacina durante la segunda fase.

a) Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) o síntomas del SNC (mareos, cefalea, cambios de carácter y raramente convulsiones). No se deben utilizar en el embarazo y en niños en crecimiento pues pueden empeorar el mismo por su acción sobre los cartílagos.

c. DROGAS CON EFECTO BACTERIOSTÁTICO

1) CICLOSERINA O TERIZIDONA

Es bacteriostática en la dosis usual. Terizidona es una combinación de 2 moléculas de cicloserina. Este antibiótico no tiene resistencia cruzada con otras drogas.

La dosis es administrada en tabletas de 250 mg de cicloserina y 300 mg de terizidona. La dosis máxima es de 15 a 20 mg/Kg, la usual es 500 a 750 mg de cicloserina y 600 mg de terizidona. Pocos pacientes toleran más de 750 mg diarios y en la segunda fase más de 500 mg/día, se divide en 2 dosis diarias.

a) Reacciones secundarias

Mareos, convulsiones, cefaleas, temblor, insomnio, confusión, depresión. El mayor riesgo es el intento suicida, se deben monitorear las reacciones del sistema nervioso central. La piridoxina puede disminuir estas manifestaciones. Se debe evitar su uso en pacientes con historia de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo, debe usarse con precaución en pacientes con IR.

2) ÁCIDO PARAAMINOSALICÍLICO. (PAS)

Es un agente bacteriostático, su principal valor fue como efectiva compañía de la isoniacida para prevenir la resistencia a esta última, fue usado mucho hace 30 años, pero raramente hoy. Su presentación puede ser en tabletas de 0,5 g o gránulos en paquetes de 4g. La dosis diaria es de 150 mg/Kg ó 10 a 12 g diarios en 2 dosis. Hay evidencias de que 4 g cada 12 horas de la preparación granular se asocia con un buen nivel en sangre y buena tolerancia.

a) Reacciones secundarias

Trastornos gastrointestinales y dermatológicos, disfunción hepática, hipocalcemia. La administración prolongada en grandes dosis puede producir hipotiroidismo que es reversible al suspender la droga. Debe evitarse en los pacientes con falla renal.

< LEVAFLOXACINA Y ESPARFLOXACINA.

Estos 2 agentes han demostrado en estudios con animales tener una mayor potencia contra el bacilo Tb. Tanto *in vivo* como *in vitro* en comparación con ofloxacin y ciprofloxacina y, por lo tanto, son una esperanza como drogas de segunda línea en el tratamiento de la TRMD. Levafloxacina parece ser la fluoroquinolona de elección para todos los pacientes que son candidatos a la terapia con quinolonas.

Por otra parte la esparfloxacina tiene de 2 a 8 veces mayor actividad microbactericida que ofloxacin, ciprofloxacina y levafloxacina en dosis toleradas, sin embargo, ésta debe ser usada con gran precaución, pues tiene una alta incidencia de fotosensibilizad, por lo que el paciente que la toma no puede recibir la luz solar ni rayos ultravioletas artificiales mientras dure el tratamiento y hasta 5 días después de discontinuado el mismo (comunicación personal de *Paula I. Fujiwara*, Directora del Buró de control de la Tuberculosis en Nueva York.

VI DISEÑO METODOLOGICO.

A. POBLACIÓN.

- Se recolectaron, una muestra de esputo de las muestras seriadas de cada uno de los 176 pacientes en estudio; cada paciente fue examinado con una baciloscopia de diagnostico y a los mismos se les realizo una encuesta y un seguimiento con la ficha de control de la tuberculosis de los hospitales de Caranavi y Guanay.
- Es por estos motivos, que para el análisis de los resultados se prefirió analizar globalmente a nivel del área de los Yungas.
- Del total de sintomáticos respiratorios con los síntomas de Tuberculosis en el área de los Yungas (Caranavi y Guanay) es de 748 (100%); De los cuales entraron al estudio 176 (23,53%).
- Caranavi es un centro de afluencia de varias poblaciones alejadas. Del total de sintomáticos respiratorios con los síntomas de la Tuberculosis en el área de los Yungas Caranavi es de 616 (100%); de los cuales entraron al estudio 96 (15,6%).
- Del conjunto de pacientes de Guanay con síntomas de tuberculosis o sintomáticos respiratorios, son 132 (100%) de los cuales entraron al estudio 80 (60,6%) casos:

1. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION DE LA POBLACION.

En la recolección de las muestras de esputo de pacientes sintomáticos respiratorios, fue realizada en los Hospitales de Caranavi y Guanay durante los fines de semana de feria.

La localización de la enfermedad, la confirmación bacteriológica, la severidad de la enfermedad y los antecedentes de tratamiento de los pacientes son los factores que permiten aplicar criterios de inclusión y exclusión de la enfermedad en dos categorías.

a. Categoría I: Pacientes sin antecedentes de tratamiento.

1) Caso nuevo (Pacientes vírgenes de tratamiento): Un paciente que nunca ha tomado drogas antituberculosas o que los ha tomado por menos de 4 semanas y que presentan:

- Tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva.
- Tuberculosis pulmonar baciloscopia negativa con lesiones radiológicas extensas y sintomatología importante.

b. Categoría II: Pacientes con antecedentes de tratamiento.

1) Casos con tratamiento previo:

a) Abandono (Interrupción del tratamiento):

Un paciente que realizó tratamiento por más de un mes y retoma el tratamiento luego de haberlo interrumpido por 2 meses o más, y retorna a los servicios de salud con baciloscopia de esputo positiva. También algunos casos con baciloscopias negativas que clínica y radiológicamente tienen evidencia de tuberculosis activa.

b) Recaídas:

Un paciente de tuberculosis pulmonar, quien en el pasado ha sido declarado como curado por un médico, después de un tratamiento completo, y ha vuelto con baciloscopia de esputo directo positivo, y actualmente presenta de nuevo la enfermedad.

c) Fracaso:

Un paciente, mientras esta en tratamiento, permanece o presenta baciloscopia positiva al quinto mes o más, después de haber comenzado el tratamiento.

También se clasifica como fracaso un enfermo que fue inicialmente baciloscopia negativo y se vuelve baciloscopia positivo después del segundo mes de tratamiento.

B. METODOS.

1. AMBITO DE ESTUDIO.

El presente estudio se realizo en el área de los Yungas en la provincia de Caranavi y en la provincia de Guanay, los pacientes comprenden aquellas personas que presentaron síntomas clínicos de padecer la enfermedad, se los denomina como pacientes sintomáticos respiratorios debido a que presentan una expectoración continua durante no menos de dos semanas, siendo confirmados, siendo confirmados como positivos mediante el diagnostico de la Baciloscopia.

En los Yungas, el clima varia según la altitud, desde tropical, pasando por subtropical a templado, y la humedad generalmente es muy alta, siendo este un factor muy importante en el presente estudio como un parámetro de predisposición a la enfermedad de la tuberculosis.

La temperatura ambiental promedio llega a 18 grados centígrados a 21 grados con un máximo de extremos de 32 a 35 grados centígrados, durante la noche y en la primeras horas del alba la temperatura desciende hasta 15 grados centígrados, en las zonas bajas la atmósfera es calurosa y húmeda.

2. AMBIENTE DE INVESTIGACIÓN.

El procesamiento de las muestras se llevo a cabo en el Laboratorio de referencia Nacional de Tuberculosis del Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA) ubicado en la zona de miraflores, calle Rafael Zubieta N# 1889. En la ciudad de La Paz, Provincia murillo, Departamento de La Paz, Bolivia.

3. TIPO DE ESTUDIO.

El tipo de estudio es experimental y descriptivo, realizando una búsqueda de casos, recolectando las muestras de esputo de sintomáticos respiratorios con síntomas de tuberculosis. Pertenecientes ha el área de los Yungas del departamento de La Paz.

C. TÉCNICAS EMPLEADAS.

1. EXAMEN DIRECTO.

a. Técnica de coloración de Ziehl – Neelsen.

1) Fundamento teorico

Debido a la composición lipidica de la membrana celular de las micobacterias fue necesario hacer actuar sobre ellas soluciones aniónicas y en caliente como lo es la fuccina, derivado del trifenilmetano, el cual aumenta la penetración del colorante en los lípidos de la pared bacilar, la fuccina se une al ácido micólico de la superficie de la pared celular, llegando a tomarse extremadamente hidrofobica, luego la fuccina se introduce al Mycobacterium, que se une a residuos de ácido micólico, lo cual incrementa la coloración roja del complejo micolato de fucsina de la cubierta externa.

Una vez tomada la coloración, los bacilos la retienen enérgicamente sin que la acción de los decolorantes violentos, como el alcohol-ácido, consigan perder el tinte tomado, por lo que se llama ácido-alcohol resistente.

2) Procedimiento

a.- Coloración específica: Se cubrieron los frotis con fucsina fenicada.

Se calentaron por debajo de la lámina con un hisopo impregnado de alcohol encendido hasta que se observe la emisión de vapores blancos; retirar la fuente de calor, repetir dos veces más la misma operación; cuidar que el colorante no se derrame, no se seque o hierva. Si esto ocurre, agregamos más fucsina a la preparación. El tiempo de contacto con la fucsina fue durante un periodo entre 5 y 10 minutos.

b.- Decoloración: decoloramos con alcohol ácido alternando con lavados suaves

De agua fría (el agua tibia desprende los extendidos). Esta operación se repitió las veces que sea necesario hasta que las partes mas espesas queden incoloras.

c.- Coloración de fondo: Se cubrieron los extendidos con azul de metileno por 30 segundos como mínimo. Se lavaron con agua corriente suavemente. Se limpia con algodón impregnado en alcohol por debajo de la lámina. Se secaron las preparaciones a temperatura ambiente sobre un papel absorbente y limpio.

3) Lectura:

Para el examen de los frotis se realizo en un microscopio. La observación microscópica se efectuó con dos objetivos, uno estándar con aumento de x40 y un objetivo de inmersión con aumento de x100 así como oculares de aumento moderado ocular x8 o 10x. Se debe leer un mínimo de cinco zonas que sean

representativas del extendido y un mínimo de 100 campos útiles. Al cambiar la lámina se debió limpiar cuidadosamente el aceite adherido al lente de inmersión, con un papel seco y suave, especialmente si ésta ha sido positiva.

4) Pauta de informe:

- **Ausencia de BAAR: No se observan BAAR en 100 campos microscópicos.**
- **BAAR (+): Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados. Si el total de bacilos observados es menos de diez, dejar registro interno del número encontrado.**
- **BAAR (++): Uno a diez BAAR promedio por campo en 50 campos observados.**
- **BAAR (+++): Más de diez BAAR promedio por campo en 20 campos observados.**

Cuando sólo se encuentra de 1 a 3 BAAR en el total de campos observados, es necesario extender la lectura a un mayor número de campos hasta agotar las posibilidades de encontrar el cuarto bacilo. Si no es posible confirmar la positividad se debe:

- Hacer otro extendido de la misma muestra y observar acuciosamente. Si no se encuentran más bacilos, se informa negativa y si es posible se hace cultivo.
- Solicitar una nueva muestra.

2. CULTIVO EN OWAGA – METODO DE DECONTAMINACION DE KUDOH.

El medio Ogawa-Kudoh, sin ser el ideal, es el que reúne más condiciones para usarlo en forma masiva en países como el nuestro, donde existe una red de laboratorios de la especialidad. Como la composición del medio Ogawa-Kudoh

es muy diferente a otros, especialmente su contenido proteico (huevos) no puede esterilizarse al final de su preparación.

a. MATERIALES

Tener preparado lo siguiente:

- Hisopos con algodón
- Tubos de 100 x 25 aproximadamente que contengan 5 ml de sosa al 4%

b. REACTIVOS

- Fosfato monopotásico	2 g
- Citrato de magnesio	0,1 g
- Glutamato de sodio	0.5 g
- Glicerina	4 ml
- Agua destilada	100 ml
- Huevo homogeneizado	200 ml
- Verde de malaquita al 2 %	4 ml

c. PROCEDIMIENTO

- 1) Esterilizamos los hisopos envueltos en papel o en tubos, en autoclave 15 min a 121 °C
- 2) Tomamos la muestra del esputo con hisopo, el cual se embebe y de inmediato se sumergió en los tubos con sosa al 4% por 2 min, luego se seca el hisopo con cuidado para que no se pegue a la pared interna del tubo. Se siembra directamente en 2 tubos de cultivo y se incuba a 37 °C en aerobiosis, durante 48 horas.
- 3) Posteriormente, se revisaron los tubos para verificar la evaporización del liquido, se ajustaron las tapas y se realizaron las revisiones pertinentes a

los 8, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 días hasta la observación macroscópica de las colonias.

- 4) Se consideraron negativas aquellos cultivos que después de 45 días de incubación no presentaron crecimiento.
- 5) Los resultados se enviaron según normas establecidas a los 20, 40 y 60 días.

3. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA.

a. Método de las proporciones de Canetti y Rist.

Se basa en realizar diluciones, a partir de una solución madre, las cuales nos servirán para obtener poblaciones bacilares (colonias) contables, y así determinar el criterio de resistencia con respecto a una determinada droga.

Par este procedimiento se debió elaborar una batería de tubos, la cual consiste en un juego de 12 tubos: 4 pares (8) de tubos con medio de Lowenstein Jensen, cada par conteniendo una droga respectiva (Estreptomina, Isoniazida, Rifampicina y Etambutol). 4 tubos con medio de Lowenstein Jensen como testigos.

b. Procedimiento.

Tomamos una azada considerable del tubo problema. La misma fue colocada en un tubo con perlas de vidrio que ya contiene unas 5 gotas de agua destilada estéril, agitamos el asa para desprender las colonias. El tubo fue llevado a agitación en vortex por algunos segundos para romper las colonias.

Añadimos con una pipeta Pasteur agua estéril hasta que el grado de turbidez coincida con el patrón de turbidez BCG el cual contiene un miligramo de masa bacilar por mililitro.

Luego de esto realizamos las diluciones correspondientes, de la siguiente manera: Para hacer las suspensiones decimales, se toma con una pipeta de 1 ml estéril, 0,5 ml de la suspensión que contiene 1 mg/ml de la cepa en estudio, cantidad que mezcla con 4,5 ml de agua destilada del primer tubo, es decir el que se rotulo 10^{-1} y se mezcla en el agitador vortex, o por rotación manual para obtener una suspensión homogénea. A continuación y con la misma pipeta estéril se toma 0,25 ml de la suspensión 10^{-1} y se mezcla con los 4,5 ml de agua destilada estéril del tubo rotulado 10^{-3} en la misma forma que antes. Se continua así, esta vez de esta ultima suspensión se toman 0,25 ml y se mezcla con los 4,5 ml de agua destilada estéril del tubo rotulado 10^{-5} luego de esta suspensión se extrae 0,5 ml y se mezclan con los 4,5 ml de agua destilada estéril del tubo rotulado 10^{-6}

Luego de esto se procedió a sembrar, empezando por el tubo más diluido 10^{-6} al más concentrado (10^{-3}), para así utilizar una misma pipeta de 1ml en cada serie, en los procesos por muestra. Se sembraron 2 ml en cada tubo. Se colocaron los tubos sembrados con la tapas semi cerrada (para que se evapore el liquido sobrante) en la estufa a 37 grados centígrados. A los 10 días se lo cierra completamente.

c. LECTURA E INFORME DE LOS RESULTADOS.

La lectura se realizo de la siguiente manera: se contaron cuidadosamente las colonias en los tubos control o testigo de la serie en que es posible hacerlo. La media de la suma de las colonias contadas en los dos tubos control indica el número de bacilos sembrados por tubo. En la misma serie se cuentan las colonias desarrolladas en cada uno de los tubos con droga, lo que indica el numero de mutantes resistentes a cada droga. La relación entre el numero de mutantes resistentes a la droga de que se trate y el numero de bacilos sembrados (tubos control) multiplicada por 100 da el porcentaje de resistencia a esa droga. Los resultados fueron reportados a los 45 días.

VII. RESULTADOS.

1. POBLACION.

a. Población en estudio.

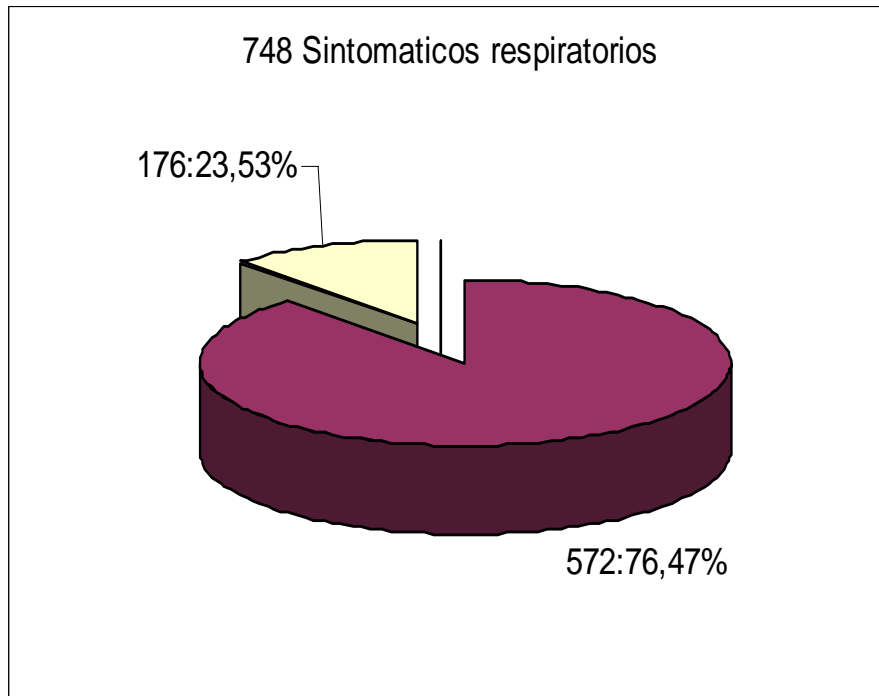


Figura 1. Total de muestras analizadas de pacientes sintomáticos respiratorios en los Yungas (Caranavi y Guanay) del departamento de LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Se estudiaron 176 (23,53%) de pacientes sintomáticos respiratorios con síntomas de tuberculosis provenientes de regiones tropicales de La Paz (Fig.1)

b. Pacientes sin antecedentes de tratamiento y con antecedentes de tratamiento para la tuberculosis.

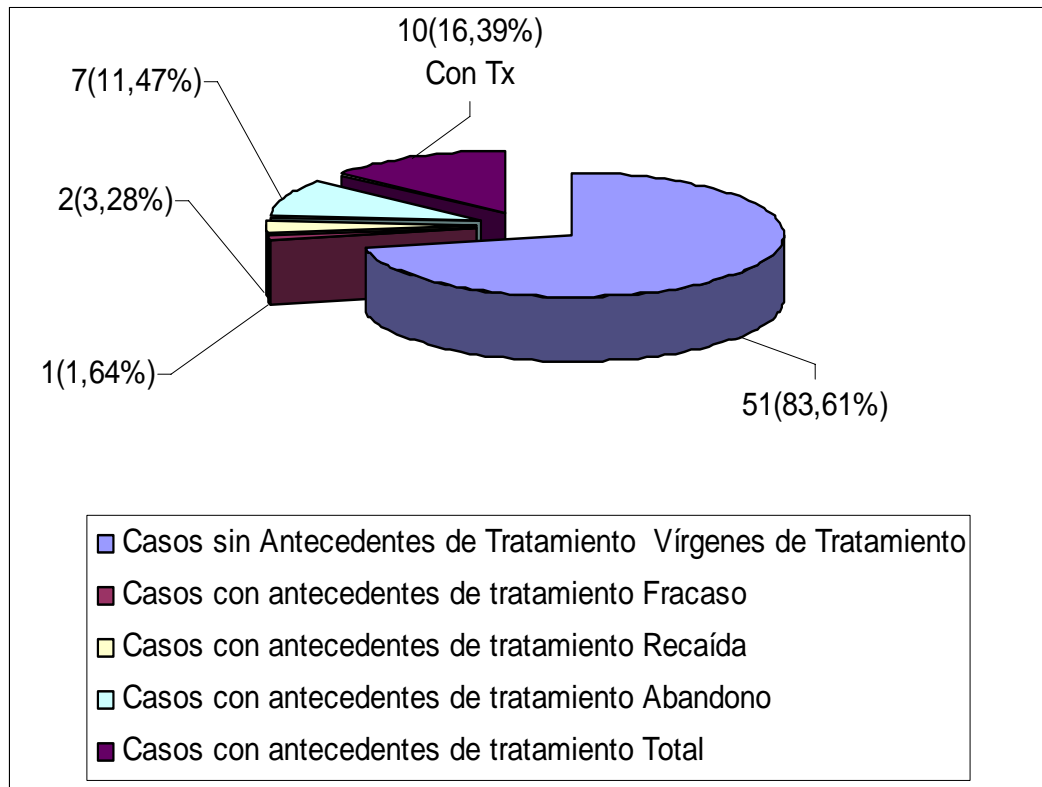


Figura 2. Porcentaje de pacientes sin antecedentes de tratamiento (pacientes vírgenes de tratamiento) y con antecedentes de tratamiento previo (fracaso, recaída, abandono) de tuberculosis incluidos en el estudio en los Yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. LA PAZ, BOLIVIA DE ENERO A JULIO DE 2005.

Pacientes vírgenes de tratamiento con 51 (83,61%). Casos con Antecedentes de tratamiento 10 (16,39%) a los cuales se subclasificaron en Pacientes con Fracaso terapéutico 1 (1,64%), pacientes con recaída 2 (3,28%) y pacientes que abandonaron el tratamiento 7 (11,47%); (Fig. 2).

2. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

a. Muestras de esputo de pacientes sintomáticos respiratorios con baciloscopia positiva y negativa.

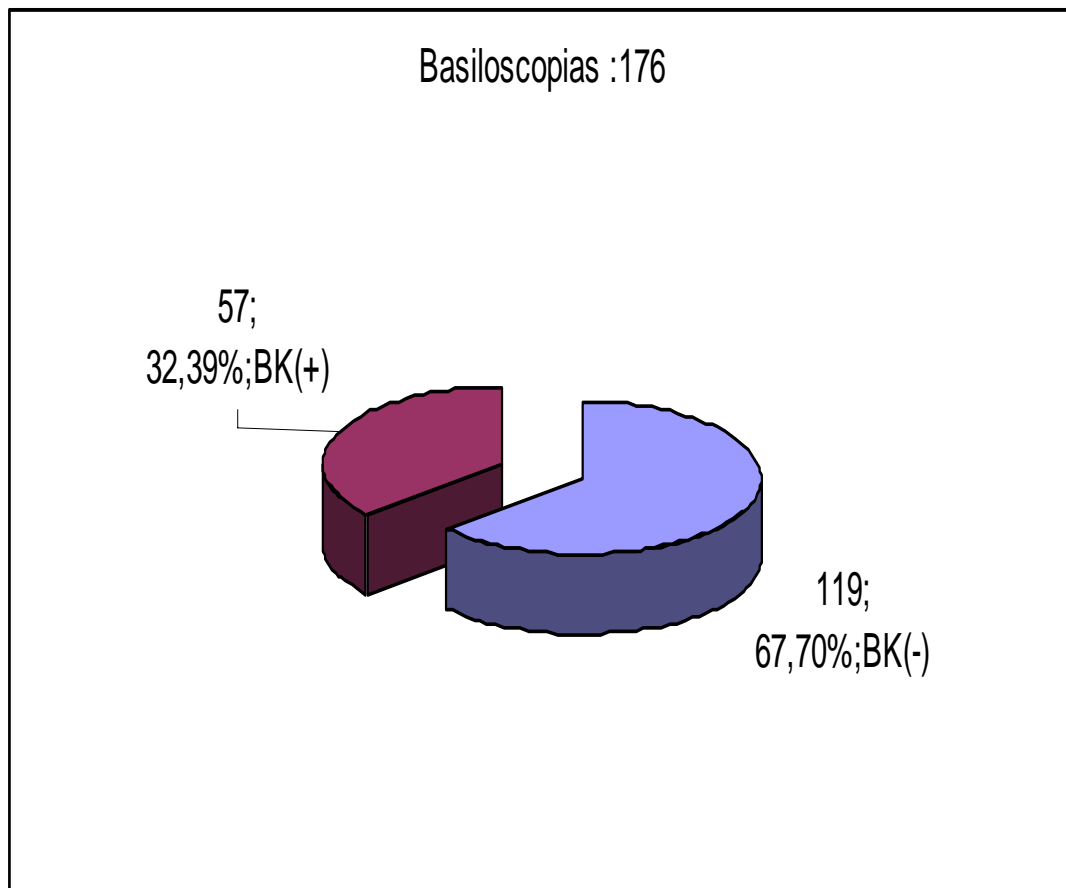


Figura 3. Porcentaje de positividad de la baciloscopia directa de diagnostico en muestras de esputo de los yungas (Caranavi y Guanay) del departamento de LA PAZ BOLIVIA INLASA. LA PAZ. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Pacientes con baciloscopia positiva encontrados en los Yungas (Caranavi y Guanay) es de 57 (32,39%); (Fig. 3)

b. Aislamiento primario en el medio de cultivo de Ogawa por el método de decontaminación de Kudoh.

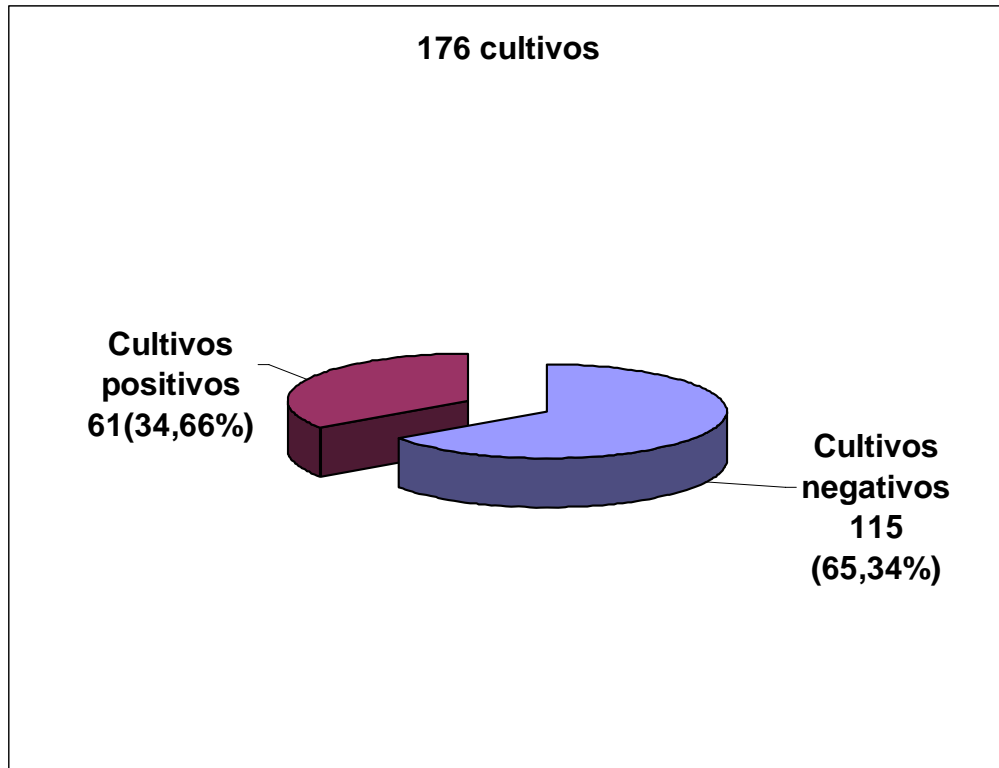


Figura 4. Total de muestras de esputo sembradas en el medio de OGAWA – método de decontaminación de KUDOH en el área de los yungas del departamento de LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

De las 176 muestras sembradas en el medio de cultivo Ogawa se encontraron 61 (34,66%) cultivos positivos; (Fig. 4)

c. Adaptación del Mycobacterium tuberculosis al medio de Owaga – método de decontaminación de Kudoh.

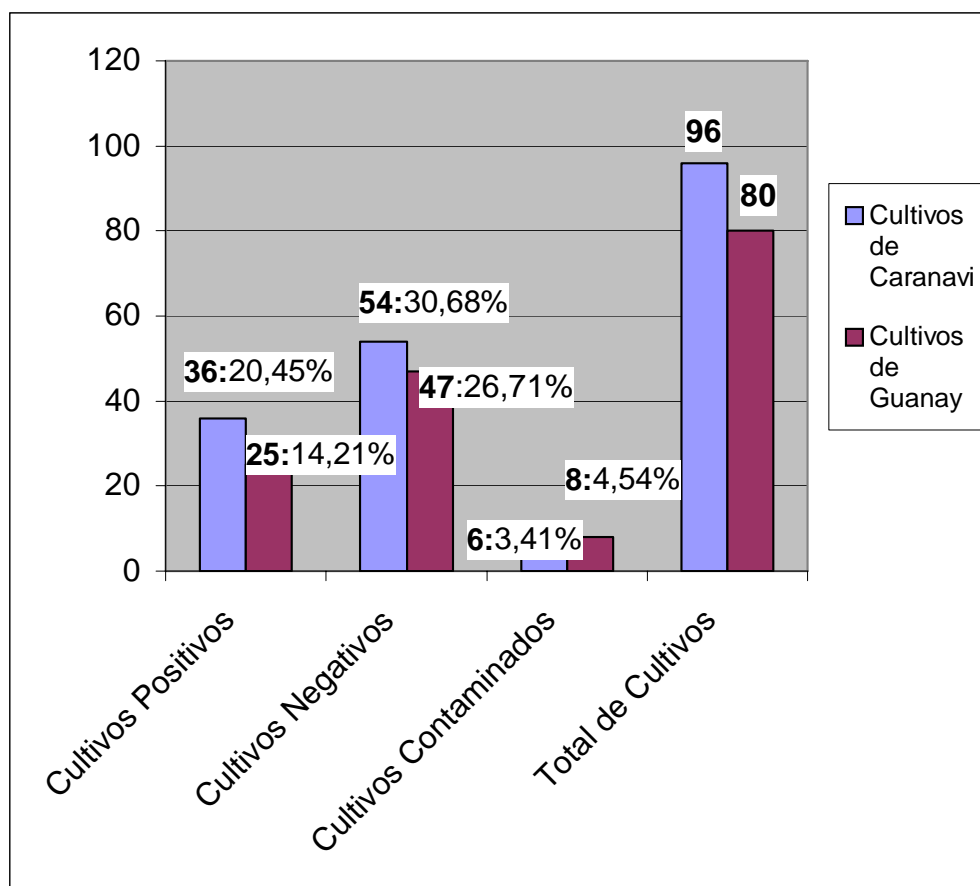


Figura 5. Total de muestras de esputo sembradas en el medio de Ogawa – por el método de decontaminación de Kudoh en Caranavi y Guanay del Departamento de LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

El grado de contaminación en Caranavi es de 6 (3,41%) y el de adaptación es de 36 (20,45%) y en Guanay el grado de contaminación es de 8 (4,54%) y la adaptación es de 25 (14,21%); (Fig. 5)

3. SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA

a. Resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea

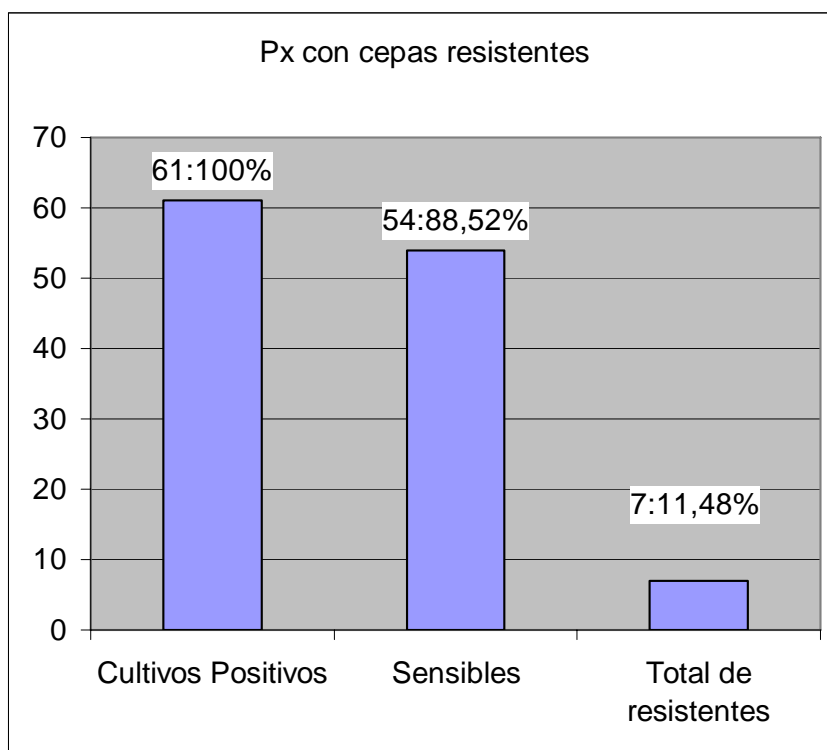


Figura 6. Determinación de resistencia total de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol) en los yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La RESISTENCIA TOTAL en el área de los Yungas (Caranavi y Guanay), en cepas *Mycobacterium tuberculosis* es de 7 (11,48%); (Fig. 6)

b. Pacientes con TEST de Sensibilidad y Resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea.

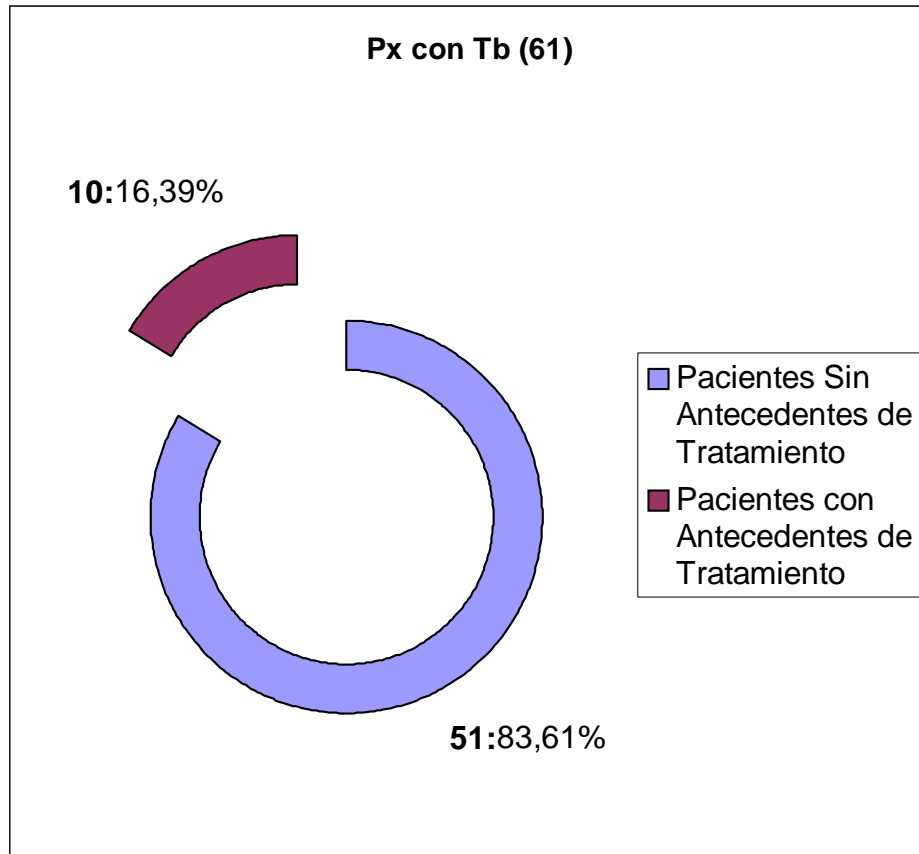


Figura 7 Porcentaje de pacientes sin antecedentes de tratamiento (pacientes vírgenes de tratamiento) y con antecedentes de tratamiento previo de tuberculosis incluidos en el test de sensibilidad y resistencia del estudio en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. LA PAZ, DE ENERO A JULIO DE 2005.

Pacientes sin antecedentes de tratamiento 51(83,61%) y pacientes con antecedentes de tratamiento 10(16,39%) a los mismos se realizó el TEST de sensibilidad y resistencia a medicamentos antituberculosos; (Fig. 7).

4. RESISTENCIA INICIAL

a. Resistencia Inicial o Primaria en el área de los Yungas.

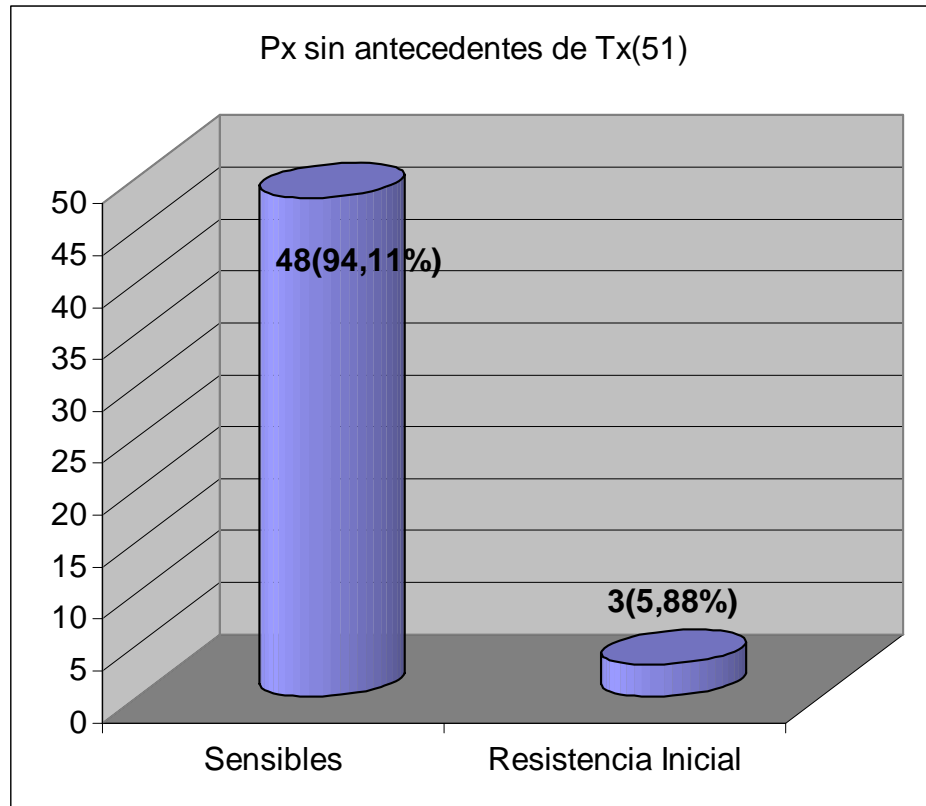


Figura 8. Porcentaje de Resistencia Inicial de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol) en pacientes de los yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La Resistencia Inicial encontrada en el área de los Yungas (Caranavi y Guanay) es de 3 (5,88%); (Fig. 8).

b. Resistencia Inicial frente a una, dos y tres drogas antituberculosas de primera línea.

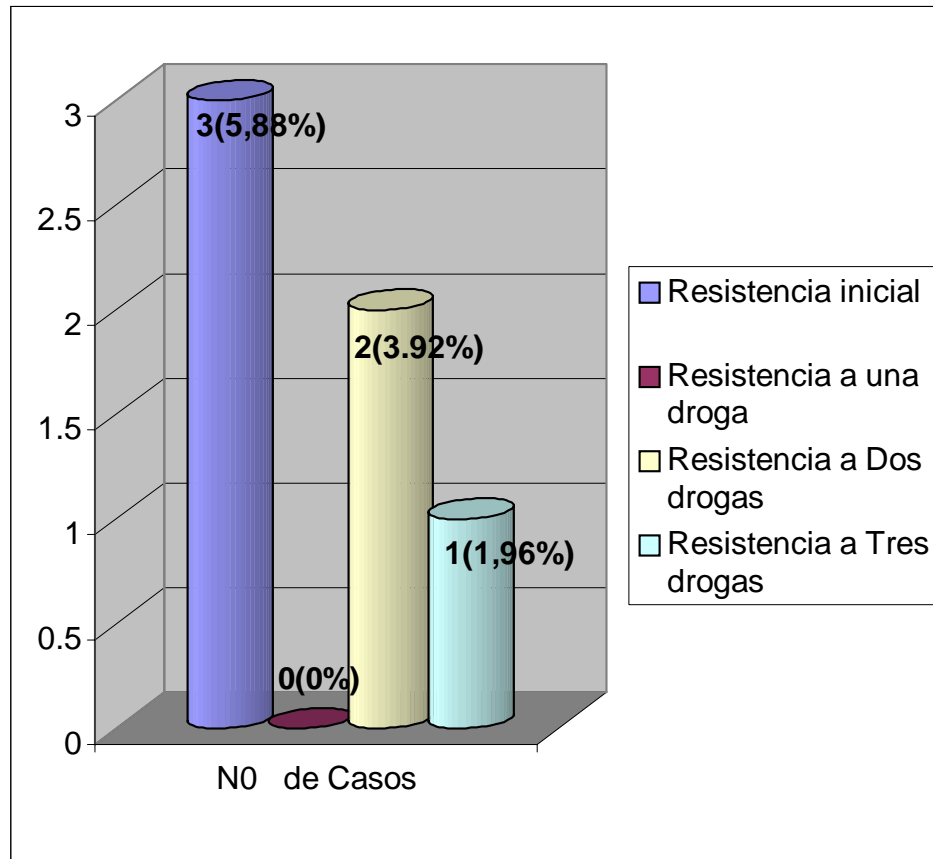


Figura 9. Determinación de la Resistencia Inicial del *Mycobacterium tuberculosis* a 1 droga, 2 drogas y 3 drogas antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Pacientes con resistencia Inicial o Primaria a dos drogas antituberculosas son 2 (3,92%), a tres drogas 1 (1,96%) y a una droga es de 0 (0%); (Fig. 9).

c. Resistencia Inicial a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), estreptomicina (SM) y etambutol (EMB)

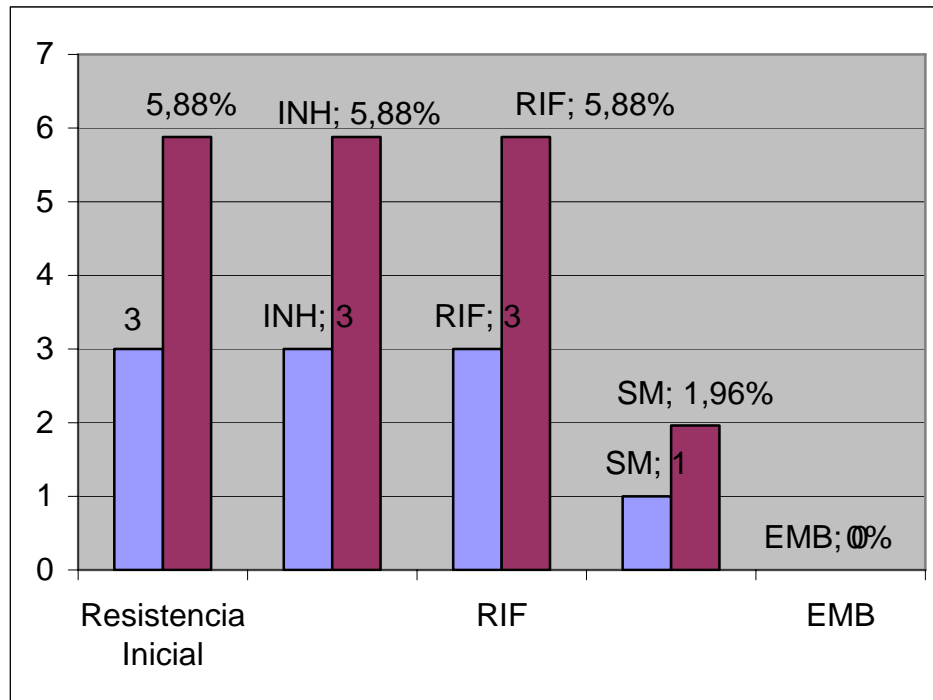


Figura 10. Determinación de la Resistencia Inicial de *Mycobacterium tuberculosis* frente a medicamento antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La Resistencia Inicial del *Mycobacterium tuberculosis* frente a medicamentos antituberculoso, para la isoniazida es de 3 (5,88%) a la rifampicina de 3 (5,88%), a la estreptomicina 1 (1,96%) y al etambutol 0 (0%); (Fig. 10).

d. Resistencia Inicial a dos drogas, isoniazida (INH) y rifampicina (RIF).

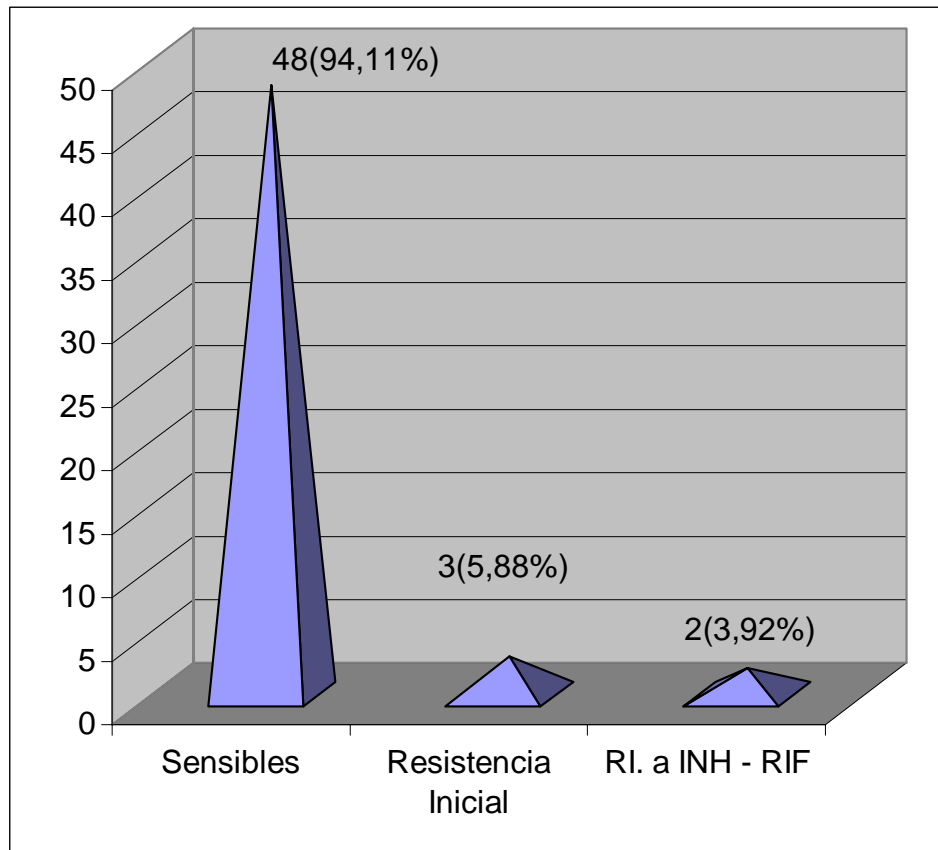


Figura 11. Determinación de la Resistencia Inicial de *Mycobacterium tuberculosis* a dos medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La resistencia inicial del *Mycobacterium tuberculosis* a dos medicamentos antituberculosos de primera línea la isoniazida y rifampicina es de 2(3,92%) en los Yungas; (Fig. 11).

e. Resistencia Inicial a tres drogas isoniazida (INH), rifampicina (RIF) y estreptomicina (SM).

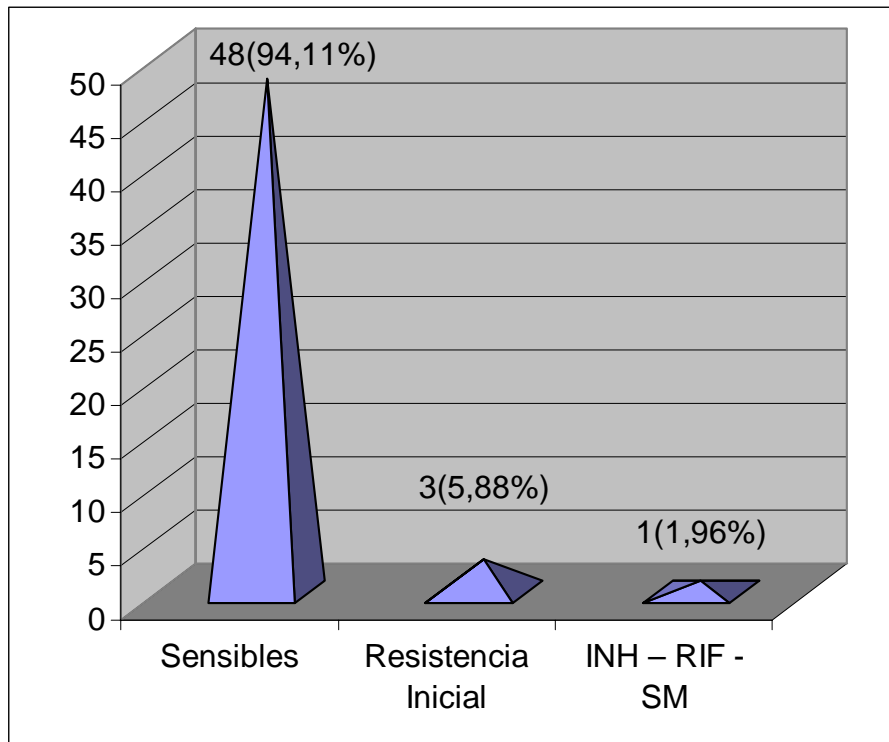


Figura 12. Determinación de la Resistencia Inicial DE *Mycobacterium tuberculosis* a tres medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomicina) en los Yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La Resistencia Inicial a tres medicamentos antituberculosos de primera línea; isoniazida, rifampicina, estreptomicina es de 1(1,96%); (Fig. 12).

f. Multidrogorresistentes (MDR) con Resistencia Inicial

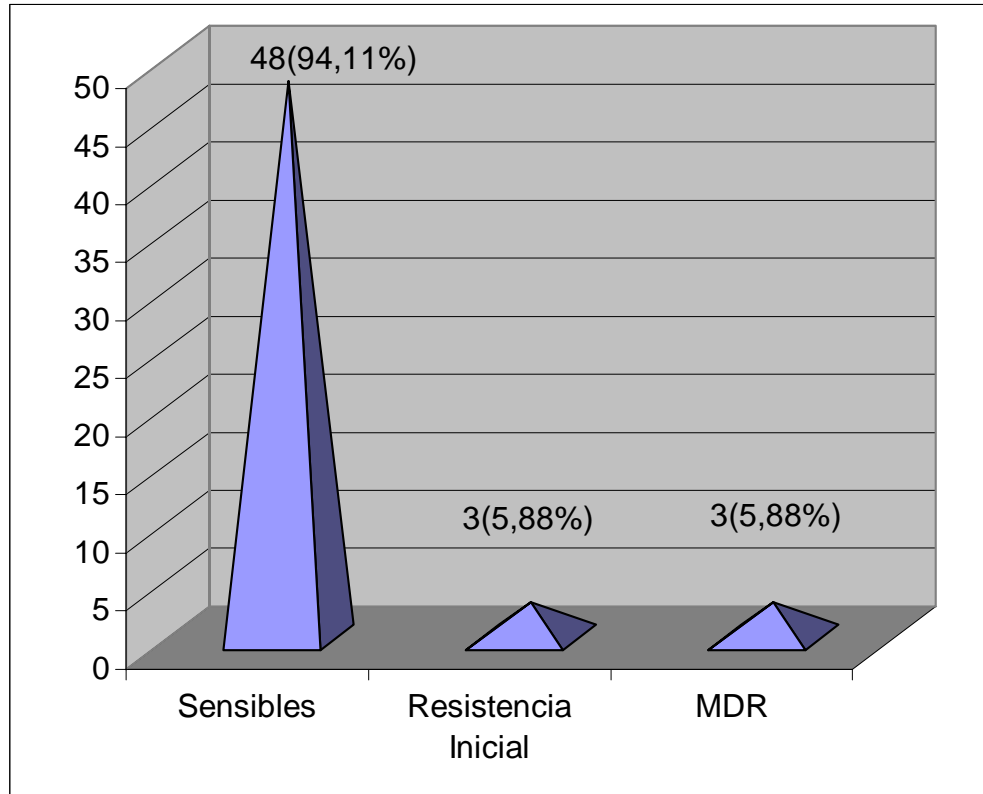


Figura 13. Porcentaje de multidrogorresistentes con Resistencia Inicial en el área de los yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ DE BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO 2005

En los Yungas, Caranavi y Guanay del departamento de La Paz, se evidenciaron pacientes MDR o multidrogorresistentes con RESISTENCIA INICIAL 3 casos con 5,88%; (Fig. 13).

5. Resistencia Adquirida.

a. Resistencia adquirida en los Yungas (Caranavi y Guanay).

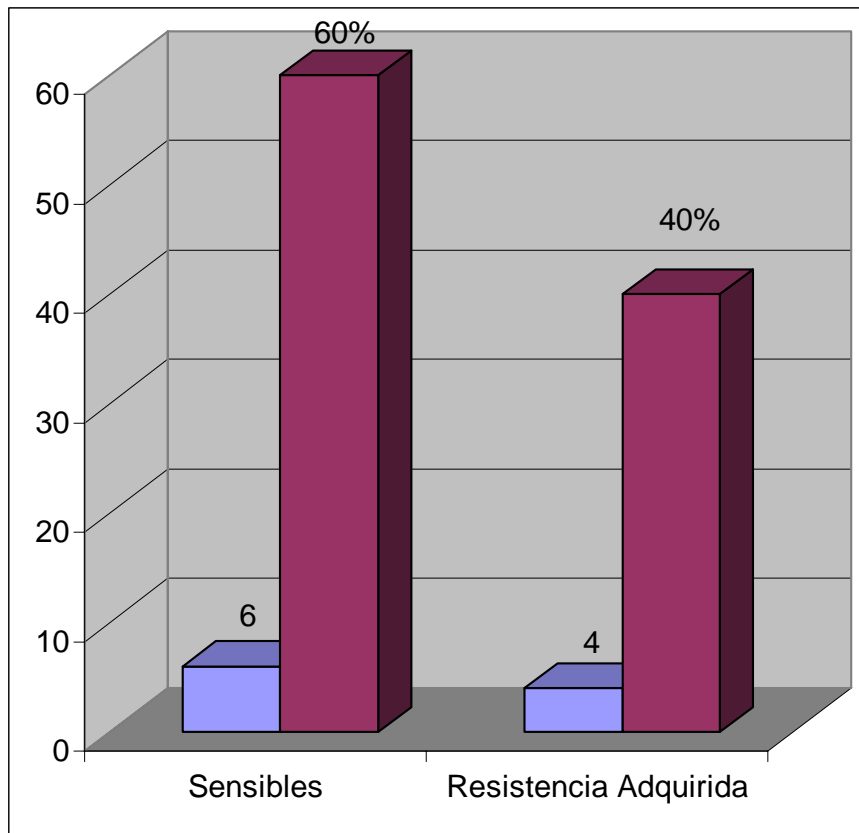


Figura 14. Porcentaje de Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomina, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

En los Yungas del departamento de La Paz en Caranavi y Guanay se localizaron pacientes con Resistencia Adquirida 4(40%); (Fig. 14).

b. Resistencia adquirida a uno, tres y cuatro medicamentos antituberculosos de primera línea.

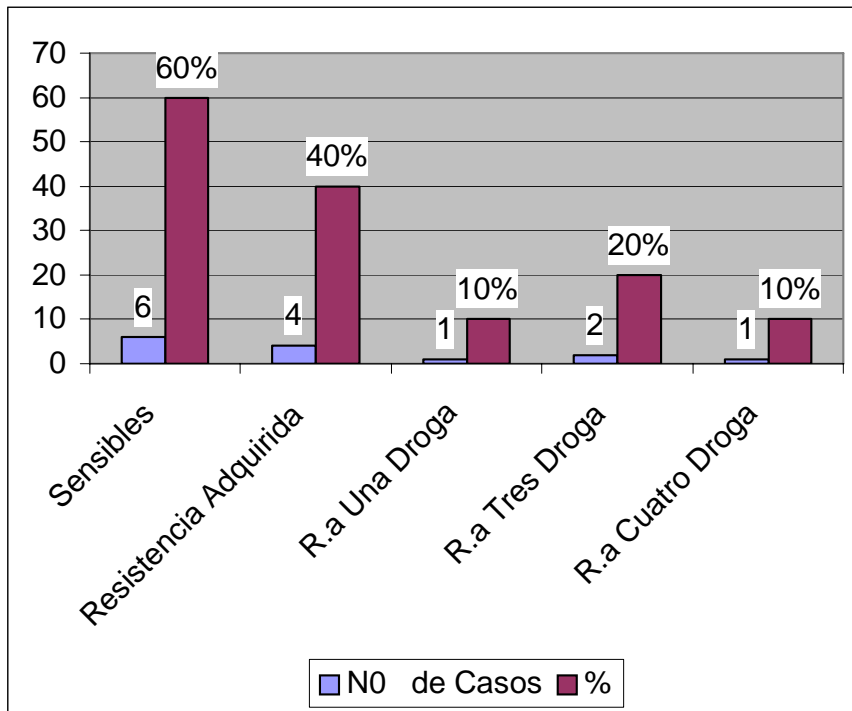


Figura 15. Determinación de la Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a 1 droga, 3 drogas y 4 drogas antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La Resistencia Adquirida del *Mycobacterium tuberculosis* a medicamentos antituberculosos de primera línea es a: una droga 1 (10%), a tres drogas 2 (20%) y a cuatro drogas es de 1 (10%); Fig. 15).

c. Resistencia adquirida a isoniazida (INH), rifampicina (RIF), estreptomicina (SM) y etambutol (EMB).

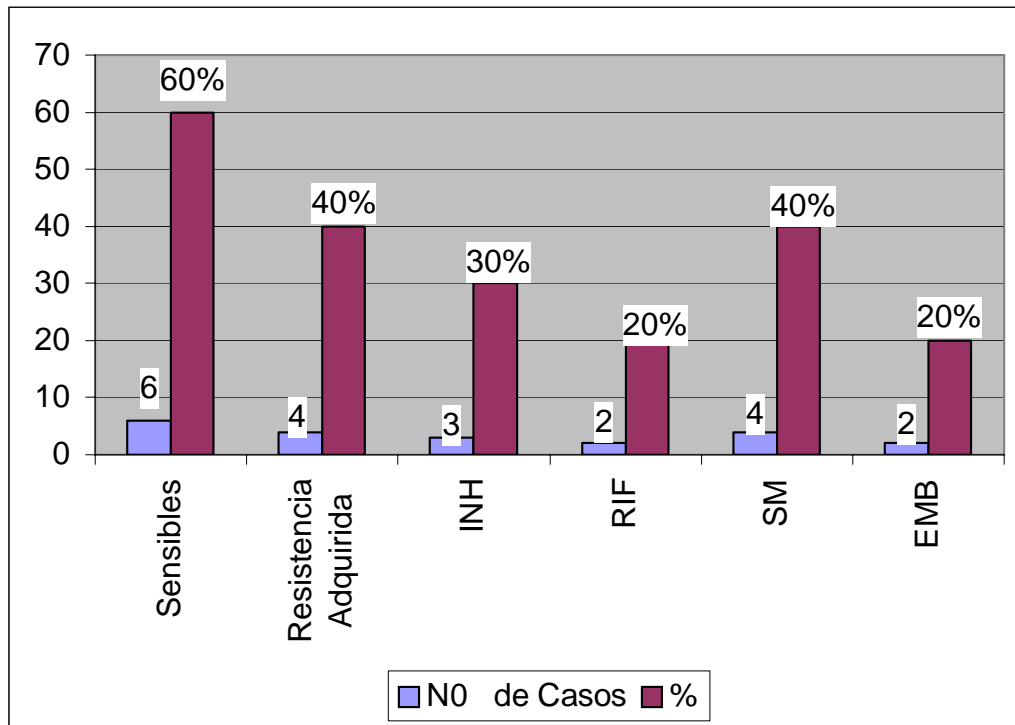


Figura 16. Determinación de la Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* frente a medicamento antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

La Resistencia Adquirida del *Mycobacterium tuberculosis* a cada medicamento antituberculoso de primera línea, en isoniazida 3 (30%), en la rifampicina 2 (20%), estreptomicina 4 (40%) y a etambutol 2(20%); (Fig. 16).

d. Resistencia Adquirida a tres medicamentos antituberculosos, isoniazida, rifampicina y estreptomicina.

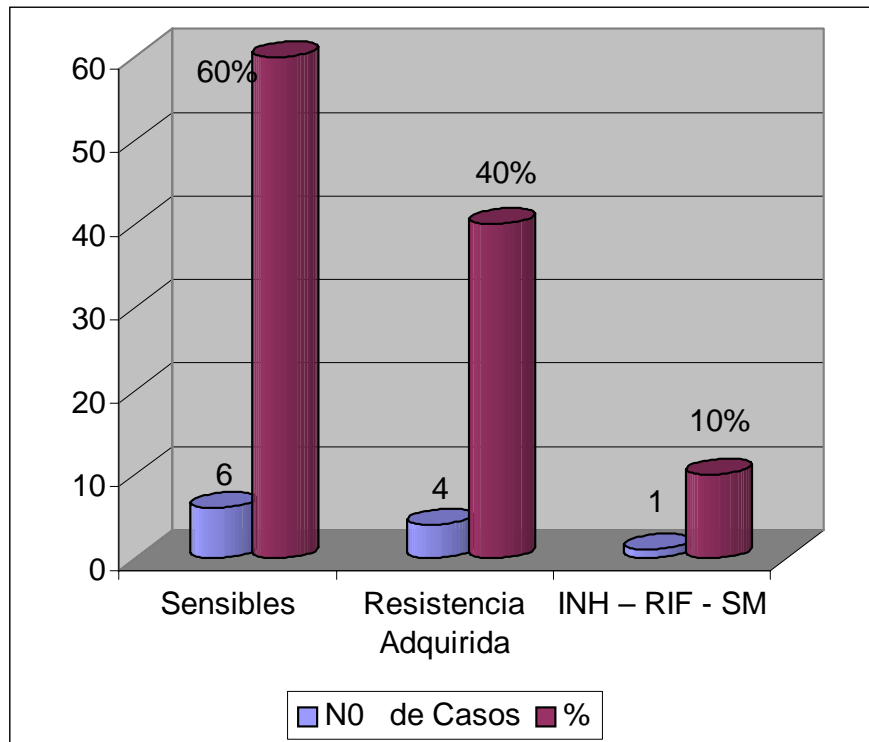


Figura 17. Determinación de la Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a tres medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomicina) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Se hallaron con Resistencia Adquirida a TRES medicamentos antituberculosos de primera línea, isoniazida, rifampicina y estreptomicina 1(10%); (Fig. 17).

e. Resistencia Adquirida a tres medicamentos antituberculosos, isoniazida (INH), estreptomycin (SM) y etambutol (EMB).

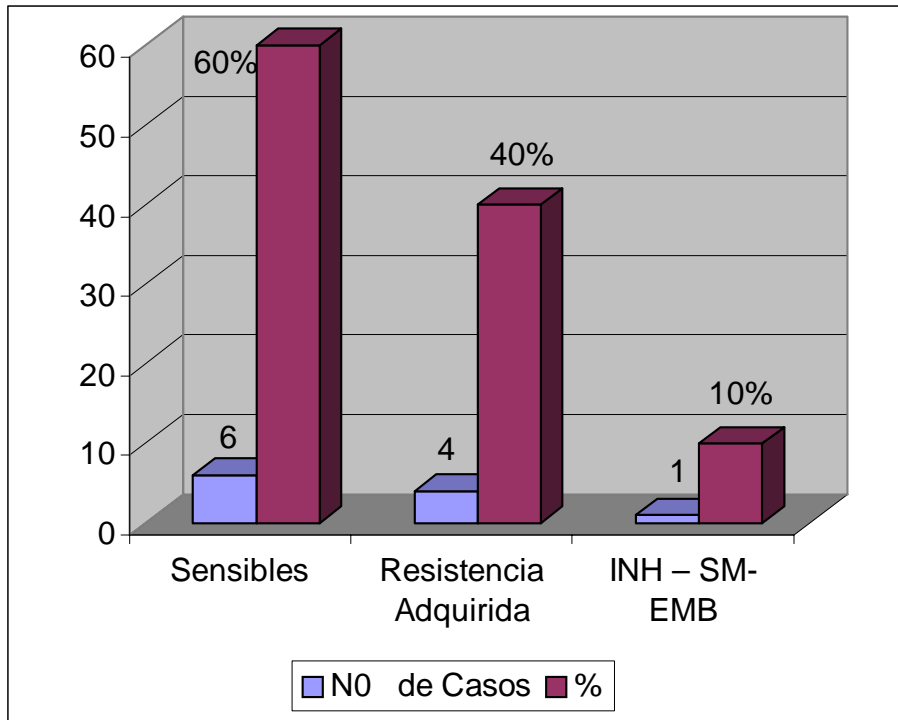


Figura 18. Determinación de la Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a tres medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, estreptomycin, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Se logro identificar a pacientes con resistencia adquirida a TRES medicamentos, isoniazida, estreptomycin y etambutol en 1(10%) de casos; (Fig. 18).

f. Resistencia Adquirida a cuatro medicamentos antituberculosos.

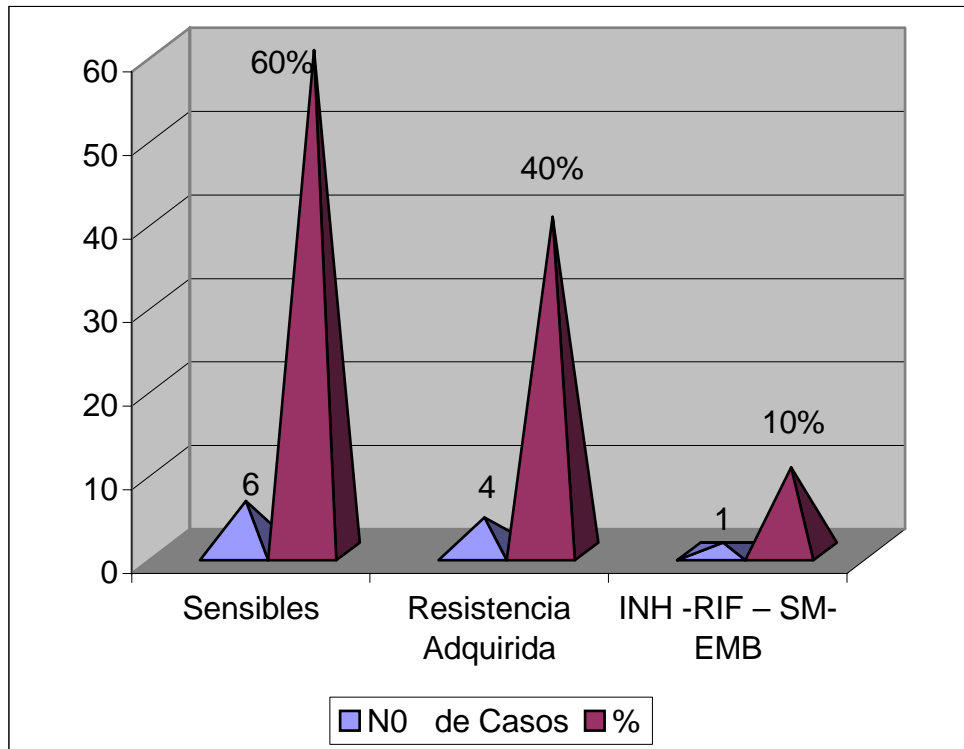


Figura 19. Determinación de la Resistencia Adquirida de *Mycobacterium tuberculosis* a cuatro medicamentos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomycin, etambutol) en los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO DE 2005.

Resistencia adquirida a cuatro medicamentos antituberculosos, isoniazida rifampicina, estreptomycin y etambutol es de 1 (10%); (Fig. 19).

g. Multidrogorresistentes (MDR) con resistencia adquirida.

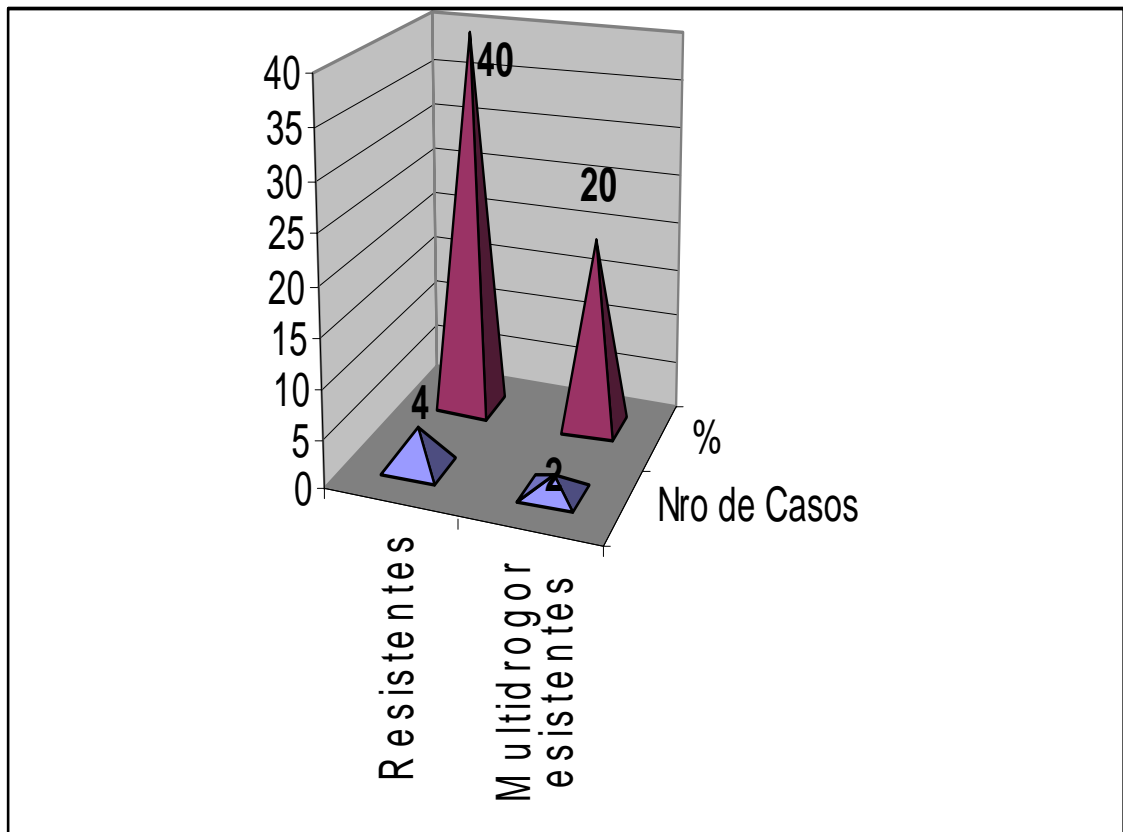


Figura 20. Porcentaje de multidrogoresistentes con Resistencia adquirida a drogas antituberculosas de primera línea (isoniazida, rifampicina, estreptomina) en el área de los yungas del DEPARTAMENTO DE LA PAZ DE BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO 2005.

Se hallaron MDR o multidrogoresistentes 2(20%), con resistencia adquirida: (Fig. 20).

6. Resistencia a los medicamentos antituberculosos, por intervalo de edades (años).

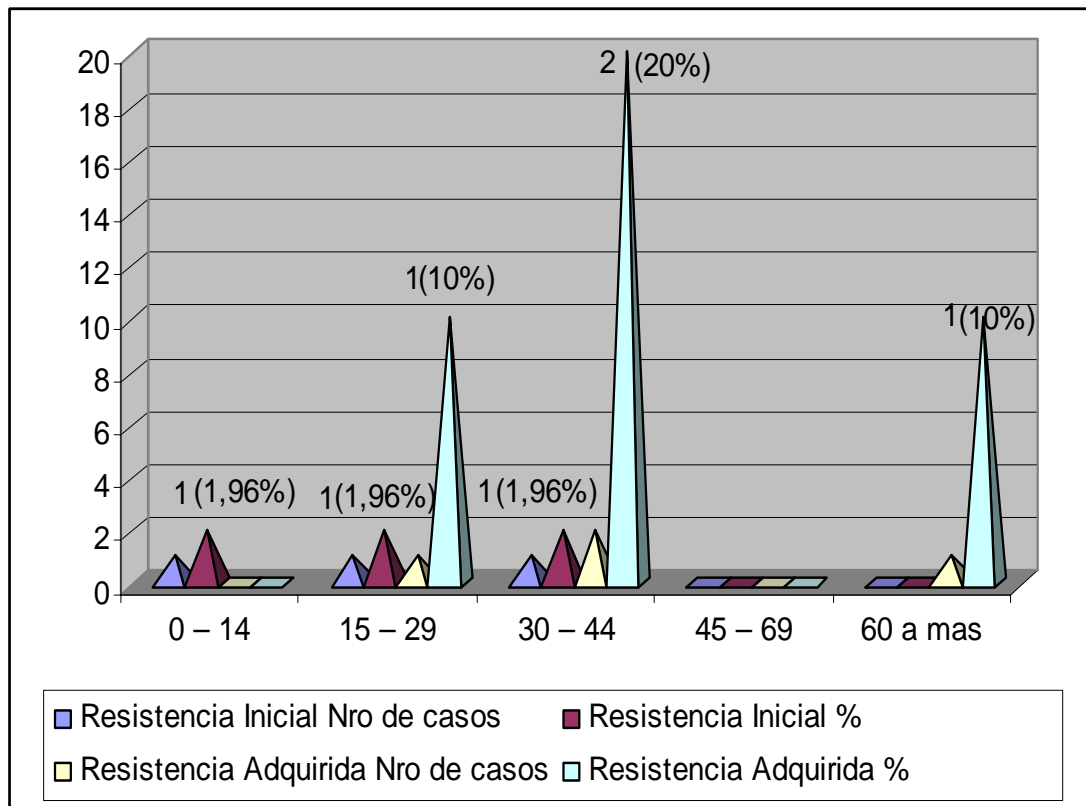


Figura 21. Determinación de la Resistencia Inicial y Adquirida a drogas antituberculosas de primera línea (INH, RIF, SM, EMB) de acuerdo a intervalo de edad en el área de los Yungas (Caranavi y Guanay) del DEPARTAMENTO DE LA PAZ DE BOLIVIA, INLASA. DE ENERO A JULIO 2005.

De acuerdo al intervalo de edad, los mayores porcentajes encontrados en la resistencia adquirida esta entre los 30-44 años en 2(20%), entre los años 15-29 en 1(10%) y en 60 a mas años 1(10%). En la resistencia inicial entre las edades de 0-14,15-29 y 30-44 años 1(1,96%): (Fig. 21).

VIII. DISCUSIÓN.

- Se considero a todos los pacientes multirresistentes con resistencia a la isoniazida y rifampicina como mínimo, mayor es el riesgo de transmisión de estas cepas resistentes a sujetos sanos y de aparición de casos nuevos con Resistencia Primaria y en estos casos suele ser necesario utilizar algún medicamento de segunda línea, estos son menos eficaces y producen mayores efectos secundarios.
- Como todas las demás formas de resistencia a medicamentos, el fenómeno de la tuberculosis multirresistente es enteramente producto del ser humano, esta aparece a consecuencia de un error humano en relación con: la prescripción de la quimioterapia, la gestión de suministro de medicamentos, el tratamiento del caso y los errores médicos que dan lugar a la producción de cepas resistentes.^{26,27}
- La aparición de resistencia bacteriana entre los casos nuevos (no tratados previamente con antibacterianos para la tuberculosis), es decir la Resistencia Primaria, es consecuencia del grado de Resistencia Adquirida en la comunidad. Cuanto más alto sea el número de pacientes que excretan bacilos resistentes en el curso o después del tratamiento, mayor es el riesgo de transmisión de esos bacilos resistentes a sujetos sanos y de aparición de casos nuevos con Resistencia Primaria.^{26,27}
- En el grupo de enfermos previamente tratados en los que se siguen encontrando esputos positivos (por baciloscopia y/o cultivo) con Resistencia Adquirida cabe distinguir: Enfermos que eliminan cepas que siguen siendo sensibles a todos los medicamentos antituberculosos; Enfermos que eliminan cepas resistentes por lo menos a la isoniazida, pero que siguen siendo sensibles a la rifampicina; Enfermos que eliminan cepas resistentes por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina o mas

medicamentos antituberculosos. La proporción de los enfermos depende del tipo de esquema aplicado en la comunidad durante los últimos años. También depende del número de esquemas de tratamiento administrados a los pacientes.¹⁶

- Se debe considerar sospechoso de fracaso el caso con baciloscopia inicial positiva que siguió siendo, o volvió a ser, positivo al cuarto mes de haber comenzado el tratamiento; en estos casos debe solicitarse una baciloscopia de control al quinto mes de tratamiento. Si esta resulta positiva se considera como fracaso y debe solicitarse cultivo y pruebas de sensibilidad. Los resultados de las pruebas de sensibilidad darán una orientación al clínico quien se apoyara en estos, pero ante todo se guiara por la evolución clínica del paciente, antes de sugerir cambios en el esquema de tratamiento.¹⁶
- El tratamiento de tuberculosis activa provee muchos desafíos al personal de salud en términos de escoger un régimen apropiado de drogas ya que existen dificultades que pueden resultar en la aparición de cepas resistentes a las drogas.¹⁶
- El tratamiento de la Tuberculosis resistente a Múltiples Drogas, tiene un costo en Bolivia de 3.000 dólares americanos, la prioridad esencial no debe ser el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, sino la prevención ejecutando un programa de control de la tuberculosis durante varios años.¹⁶
- Las baciloscopias de las muestras de esputo han sido adoptadas como el examen bacteriológico básico empleado en salud pública, como procedimiento diagnóstico de elección, en los enfermos sintomáticos respiratorios y como control del tratamiento de pacientes con tuberculosis por ser un método simple, rápido, específico y económico.¹⁸

- El cultivo, sigue siendo el método mas sensible en el diagnostico de la tuberculosis. Los cultivos permiten diagnosticar los casos en los que el número de mycobacterias eliminadas no es lo suficientemente alto para ser puesto de manifiesto por una baciloscopia.¹⁸
- En el estudio observamos, que el cultivo detecto mayor numero de casos positivos en relación al método de baciloscopia, hecho que pone de manifiesto que los cultivos siguen aumentando la positividad en el diagnostico de tuberculosis pulmonar; el estudio demostró que las baciloscopias positivas son 32,39%;(Fig.3), en el cultivo se detecto mayor grado de positividad con un 34,66%; (Fig.4).
- Los factores de la contaminación pudieron ser de gran variedad, por ejemplo se podría considerar como causa de contaminación al tiempo transcurrido entre la toma de muestra y la puesta en cultivo de la misma que no fue inmediata en algunos casos. Así mismo podríamos pensar que el procedimiento de decontaminacion no fue el apropiado o el paciente tuvo una mayor carga bacteriana diferente al *Mycobacterium tuberculosis*: El total de cultivos contaminados es de 7,95%, en Caranavi son de 3,41% y 4,54%; de Guanay (Ver Fig.5), esta diferencia pudo deberse que la distancia La paz – Guanay el viaje es de 14 horas y el viaje a Caranavi es de 5 horas: las muestras enviadas en un principio no conservaban la cadena de frío; también podía deberse a que cuando se realizaba la siembra en Guanay los cultivos no podían ser incubados a 37 grados centígrados, la incubadora no estaba calibrada y el traslado a La Paz por la distancia no era inmediato.
- Los envases llegaron vacíos y en otros la muestra no cumplía la cadena de frío, cuándo fueron enviados desde los centros de salud hacia ha el Laboratorio de Referencia Nacional de Tuberculosis (INLASA). Esto se pudo constatar cuando se realizaron los viajes para una correcta alza de

las muestras. Es por estos motivos, que para el análisis de los resultados se prefirió valga la redundancia analizar los mismos globalmente.

- Por el estudio realizado en Caranavi, se ha implementado un laboratorio con la capacidad de realizar cultivos elaborados en base de huevo: Lowenstein Jensen, medio de Stonebrink y Ogawa- método de decontaminación de Kudoh (solamente muestras de esputo).

IX. CONCLUSIONES.

Las pruebas de resistencia y sensibilidad se realizaron sobre 61 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, reporto que el 11,48% de los pacientes mostraron resistencia. (Fig.6)

De las 61 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en los Yungas, Caranavi y Guanay. Se presentaron casos sin antecedentes de tratamiento (pacientes vírgenes de tratamiento) un 83,61%. Y los casos con antecedentes de tratamiento previo con un 16,39%, pacientes con fracaso terapéutico 1,64%, pacientes con recaída 3,28% y pacientes que abandonaron el tratamiento 11,47%. (Fig. 2)

Baciloscopias positivas son de 32,39% y baciloscopia negativa son 67,61%. (Fig.3)

En el aislamiento primario en el medio de cultivo de Ogawa, *Mycobacterium tuberculosis* es de 34, 66% de cultivos positivos y negativos es 65,34%. (Fig. 4)

Podemos concluir que la resistencia inicial es de 5,88%; (Fig. 8)

La resistencia inicial a 2 drogas esta con 3,92% y a 3 drogas con un 1,96% en el área de los Yungas. (Fig. 9)

En cuanto a la resistencia inicial ha; Estreptomina un 1,96%, la Rifampicina e Isoniazida un 5,88% y etambutol un 0%. (Fig.10)

En la resistencia inicial del *Mycobacterium tuberculosis* a 2 drogas, Isoniazida y Rifampicina un 3,92%. (Fig. 11)

La resistencia inicial del *Mycobacterium tuberculosis* a 3 drogas, Isoniazida, Rifampicina y Estreptomina es de 1,96%. (Fig. 12)

Los multidrogorresistentes (MDR) con resistencia inicial son del 5,88%,. (Fig. 13)

La resistencia adquirida es un 40%. (Fig. 14)

En la resistencia adquirida a una droga es de 10%, a tres drogas 20% y a cuatro drogas 10%. (Fig. 15)

En la resistencia adquirida frente, a la isoniazida (INH) con 30%, rifampicina (RIF) con 20%, estreptomina (SM) con un 40% y al etambutol (EMB) con un 20%. (Fig. 16)

En la determinación de la resistencia adquirida a 3 drogas, INH- RIF-SM en un 10%. (Fig. 17) y a INH-SM-EMB en 10%. (Fig. 18)

En la resistencia adquirida a 4 drogas antituberculosas, INH-SM- EMB- RIF es de 10%. (Fig. 19)

Multidrogorresistentes con resistencia adquirida en un 30%. (Fig. 20)

En cuanto al intervalo de edad mas afectados, están comprendidos entre las edades de, 0-14, 15-29 y de 30-44 años con 1,96% en resistencia inicial y en la resistencia adquirida entre el intervalo de edad de 30-44 años con un 20% y en

menor proporción entre las edades de 15 – 29 con un 10 y 60 años o mas 10%%. (Fig. 21)

El Grupo de Trabajo en DOTS- C (**Tratamiento acortado Directamente Observado Comunitario**) para MDR identificó el acceso a drogas de segunda línea como uno de los mayores obstáculos para la implementación de un tratamiento y curación de estos pacientes.

Los pacientes identificados como MDR en el estudio realizado en los Yungas, Caranavi y Guanay actualmente están recibiendo tratamiento estrictamente supervisado en Santa Cruz.

X. RECOMENDACIONES.

- Verificar el cumplimiento del tratamiento, especialmente la primera fase (2 meses, aplicando la estrategia DOTS (tratamiento acortado directamente supervisado)).
- Mejorar la información que se le da a un paciente con tuberculosis, es decir explicarle esta enfermedad, como se contagia, la importancia de su tratamiento, etc. Y motivarlo, ya que esta enfermedad es curable.
- Realizar periódicamente estudios de sensibilidad y resistencia, para así poder evaluar el Programa de Control de Tuberculosis.
- El cultivo por Ogawa- Kudoh no sustituye al Löwestein-Jensen como herramienta para el diagnóstico de tuberculosis. Sino que es una alternativa principalmente en áreas rurales, alejadas de las grandes ciudades, que no cuentan con laboratorios bien dotados y las muestras clínicas deben ser transportadas desde lugares muy distantes.

- Del total de muestras estudiadas 176(23,53%), se obtuvo 4 cultivo positivo proveniente de una baciloscopia negativa, el resto de los cultivos positivos, también fueron positivos a la baciloscopia, el resto de los cultivos negativos, también fueron negativos a la baciloscopia De esta manera, puede decirse que la sensibilidad del cultivo es del 100%, mientras que la especificidad se estima en 96,64%. También es factible concluir que la capacidad predictiva de resultados positivos del cultivo respecto al BK es del 93,44% mientras que la capacidad predictiva de resultados negativos es de 100 %.
- Para realizar trabajos de investigación referido a la farmacorresistencia en Hospitales de áreas rurales. La U.M.S.A tendría que hacer convenios con las autoridades del lugar para que ha el investigador le colaboren, en el estudio que beneficiara a la comunidad.
- Conviene advertir con claridad al paciente y al personal de salud que la observación estricta del tratamiento prescrito es una cuestión de vida y muerte. El paciente debe tratar de soportar cualquier efecto secundario desagradable si aprecia la vida y ha de estar dispuesto a someterse a una supervisión directa, con observación de la toma de cada dosis, al menos hasta la negativización del esputo y así evitar su fallecimiento.
- Paciente que suspende el tratamiento durante un mes o más. Es de suma importancia la búsqueda del paciente antes de darlo por perdido. Frente al paciente que abandona es preciso analizar cual es la causa del mismo, reforzando la atención con la intervención de los profesionales como, Psicólogo, Trabajador Social y otros. Considerar sospechoso de abandono al inasistente (paciente que deja de venir por su medicamento 2 días consecutivos).²⁷

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. BASUALDO, Juan. MICROBIOLOGIA BIOMÉDICA 1.ed Buenos aires: 1996. (Buenos Aires: Editorial Atlante SRL) 1188p.Fots.dibs.incl.bibl.tabs.950-9539-30-9.
2. ALCON Silvia. "SEGUIMIENTO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN BOLIVIA". 1998.
3. BROOKS, Geo F, et al, MICROBIOLOGIA MEDICA DE JAWETZ". 14. ED, México D.F: 1992 (Buenos Aires: Impresiones Sudamericanas) 715 p. Fots, dibs, incl, bibl. 968-18-3126-8.
4. "ANTIMICROBAL RESÍSTANSE". Infectious Disease Clinics of North America. Drug Resistance in Tuberculosis, v. 11. Nro 4 December. 1997.
5. GURI, Juan Carlos. RESISTENCIA A LA RESISTENCIA, URI;<http://.cof.es/pam 229/formación continuada>.
6. "ARCHIVOS BOLIVIANOS DE HISTORIA DE LA MEDICINA". Edit.OPS. Marzo-Abril. V.2. Nro 1. La Paz. 1996.
7. COLLINSCH, Grange JM, Yates MD. Tuberculosis bacteriology. Organization and practice. Edition 2. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
8. CROFTON, John Et al. "TUBERCULOSIS CLINICA". tRAD. Mario Ojeda. Edit. MacMillan Education Ltda. 1ra ed. Reino Unido. 1992.

9. LLITTER, Manual. FARMACOLOGÍA: Experimental y clínica. 7. ed, Buenos Aires: 1986 (Buenos Aires: Editorial El Ateneo) 1872. fots, incl, bibl, dibs, 950-02-0075-9.
10. MALAGON. Gustavo. INFECCIONES HOSPITALARIAS. 1 ED, BOGOTA: 1995. (Bogota: Editorial Medica Internacional LTDA) 931 o. Dibs. Bibl. 958-9181-18-x.
11. MEDEROS, Lilian. COMPONENTES DE LA ENVOLTURA CELULAR MICOBACTERIANA. Laboratorio Nacional de Referencias e Investigaciones de mycobacterias y Tuberculosis Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", Cuba. 1997.
12. CROFTON, Jhon es al. "DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE". Edit. OMS. Giebra. 1997.
13. FLORES, I.; Jaspe, G. Y Rojas, Y. Evaluación del cultivo por método de Kudoh para su aplicación en el diagnostico bacteriológico de la tuberculosis. Caracas. Universidad del Oriente. 2000:48.
14. FRIEDEN, T.R.,Sterling,T.,Pablos-Mendez, A.Kilburn,J.O. Cauthen, G.M. Dooley,S:W: The emergence of drug-resistant tuberculosis inNew York city. N Engl J Med 1993;328:523-526.
15. MAYER KH. OpalSM, Medeiros AA. Memechanisms of antibiotic resistance. En:Principles and Practice of Infectious diseases, 3rd ed. MandelGL, Douglas RG, Bennett JE. Eds. Churchill Livingstone. New York 1990

16. Organización Mundial de la salud. Grupos en riesgo. Programa Mundial Contra la Tuberculosis. Ed Kraig Klautdt. 20 Avenue Appia CH- 1211 Ginebra 27. Suiza. 1996.
17. KONEMANN, Elmer et al. "DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO" Edit. Medica Panamericana. 3ra ed Buenos Aires. 1992.
18. MIN. SALUD Y PREVENCIÓN SOCIAL. "PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS". Manual de Normas Técnicas. Plan Quinquenal 1999-2004. Edición 1999.
19. PROGRAMA MUNDIAL CONTRA LA TUBERCULOSIS. (Organización mundial de la salud). [URL://www.who.ch/programmes/gtb_homepage_gee.html](http://www.who.ch/programmes/gtb_homepage_gee.html).
20. VALDIVIA, J.A. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS Y OTRAS MICOBACTERIAS. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". La Habana , Cuba, 1997
21. UICTER. "GUIA DE LA TUBERCULOSIS PARA PAISES DE ESCASOS RECURSOS ECONOMICOS". Edit .IUATID.4ta .Ed. Paris 1996
22. Centro panamericano de Zoonosis. Bacteriología de la tuberculosis Humana y Animal. Rev. Panam. Salud Public. 1979; 6:6-10.
23. SENSIBILIDAD DE LOS METODOS BACILOSCOPIA, CULTIVO Y ELISA PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR. Kamera 30(2):137-144, 2002.
24. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS. 2005 Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias
25. REICHMAN, Lee B; HERSHFIELD, Earl S. "TUBERCULOSIS" A Compresive International Approach. Editorial Narcel Dekker, Inc. New York. 1993.

26. WHO/IUATLD. 2 ANTITUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN THE WORLD". The WHO/ IULTD Global project on antituberculosis drug resistance surveillance. 1994-1997.
27. JHON, Crorton; CHAULET, Pierre. DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE. Impreso en Italia, 1997, Jotto associati. Biella, Italia.

ALGUNOS HITOS HISTÓRICOS

1865: Villemin demuestra que la tuberculosis humana es transmisible por la inoculación a un conejo o a un cobayo.

1882: Robert Koch descubre agente etiológico de la tuberculosis, conocido desde entonces como "bacilo de Koch" y actualmente denominado *Mycobacterium tuberculosis*.

1884: Robert Koch obtiene desarrollo del bacilo sobre suero coagulado.

1887: Nocard y Roux muestran que la adición de glicerina al medio de cultivo estimula el crecimiento del bacilo.

1889-1890: Los trabajos de Rivolta y Maffucci conducen a identificar al bacilo tuberculoso aviar (actualmente denominado *Mycobacterium avium*).

1891: Robert Koch describe el fenómeno de la respuesta inmune y prepara la primera tuberculina.

1902: Dorset pone a punto un medio de cultivo a base de huevo que será mejorado por diversos autores (Lowenstein Jensen, Coletsos, Petragani).

1902: Theobald Smith descubre el *Mycobacterium bovis*, agente etiológico de la tuberculosis bovina.

1921: Calmette y Guérin obtienen una vacuna antituberculosa: BCG (bacilo de Calmette y Guérin) a partir de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, por sucesivos subcultivos.

1944: Waksman descubre la estreptomina, el primer antibiótico activo contra el bacilo de Koch. Otras drogas antituberculosas fueron apareciendo después: en 1949, el ácido para-amino-salicílico o PAS, en 1952 la isoniacida (INH) y en 1967 la rifampicina (RPM).

1950: Se descubre el rol patógeno de otras micobacterias "no tuberculosas", mal llamadas atípicas.

1968 : Se describe el *Mycobacterium africanum* (Castets, Boisvert, Grumbach, Brunel y Rist).

El género *Mycobacterium*

El género *Mycobacterium* (Lehman y Neumann, 1896) pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* (Chester 1897), ubicada dentro del orden de los *Actinomycetales*.

Esta clasificación es a menudo complicada, porque se suele superponer el género *Mycobacterium* con otros géneros como *Corynebacterium* y *Nocardia*.

Sucintamente, la historia cronológica de la familia de *Mycobacteriaceae* es la siguiente (Goodfellow M, et al, 1984).

1898 - Los géneros *Mycobacterium*, *Corynebacterium* y *Nocardia* se reagrupan en la misma familia (Lachner -Sandoval).

1927-Lehmann y Neumann ubican estos tres géneros, en base a sus propiedades tintoriales, en la familia *Proactinomycetaceae* (*Mycobacteriaceae*, Chester 1897).

1971-Tsukamura describe el género *Gordona* como miembro de la familia *Proactinomycetaceae*.

1977-Goodfellow y Alderson incorporaron el género *Rhodococcus* en este grupo

taxonómico.

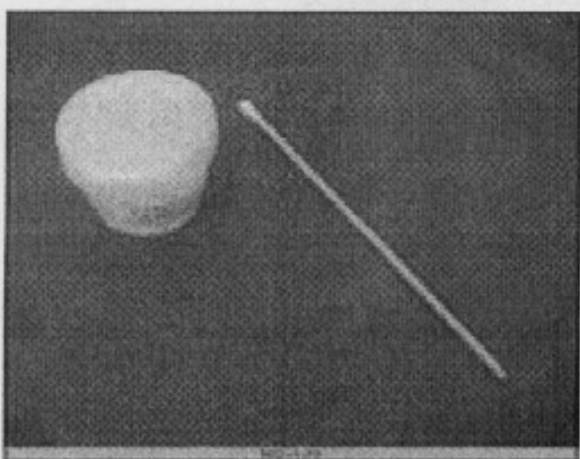
1988-Collins et al. proponen el nuevo género *Tsukamurella* basándose en el análisis del ARNr 16S (Collins M.D., et al, 1988).

Más recientemente, (Goodfellow y Magee, 1998) han descrito los actinomicetes que contienen ácidos micólicos en su pared y se dividen en tres familias: *Corynebacteriaceae*, *Mycobacteriaceae* y *Nocardiaceae*. En la primera de ellas se incluyen los géneros *Corynebacterium* y *Dietzia*, en la segunda *Mycobacterium* y *Gordonae* y en la tercera los géneros *Nocardia*, *Rhodococcus* y *Tsukamurella*.

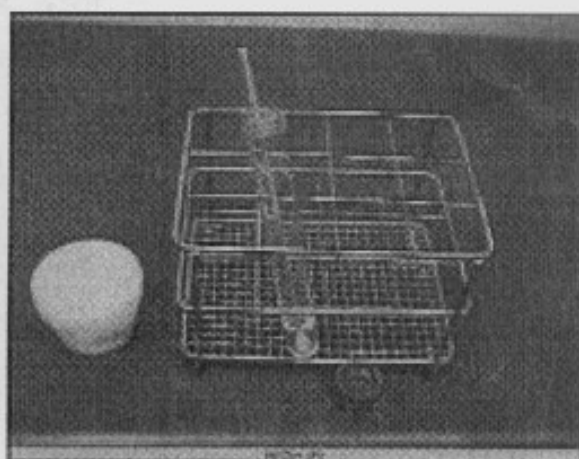
Clásicamente las micobacterias son descritos como bacilos que se colorean débilmente con la tinción de Gram, de forma recta o ligeramente encorvada, de 0.2 a 0.6 μm de ancho por 1 a 10 μm de largo, inmóviles, aerobios, no esporulados y sin cápsula.

La definición del género *Mycobacterium* se basa en tres criterios (Vincent V., et al, 1992): ácido alcohol resistencia, estructura de los ácidos micólicos y proporción de guanina- citosina (GC%) en el ADN.

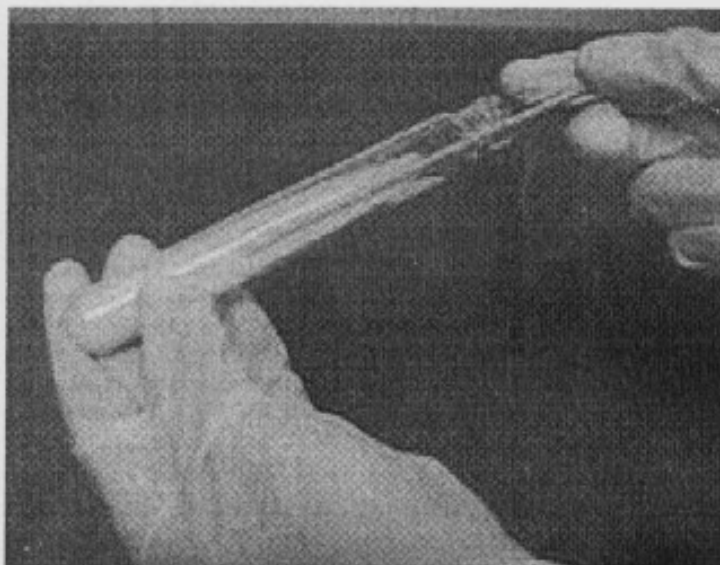
PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE ESPUTO POR LA TECNICA DE KUDOH.



Con un hisopo estéril tomar la partícula útil de la muestra de esputo.



Introducir el hisopo en 4 ml de NaOH al 4% estéril durante 2 min. exactos. Cuidado! No tocar la pared del tubo cuando retira el hisopo!



Sembrar directamente el hisopo por rotación sobre el medio de Ogawa Kudoh. Repetir el procedimiento con nuevo hisopo

Todo el procedimiento dura aproximadamente 5 minutos

DE CADA MUESTRA DE ESPUTO SE SIEMBRA DOS TUBOS DEL MEDIO DE CULTIVO DE OGAWA-KUDOH USANDO DOS HISOPOS Y DOS TUBOS CON 4% NAOH.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

<=> **Baciloscopía.** Examen diagnóstico en búsqueda de bacilos, por microscopía directa.

<=> **Caso crónico.** Paciente que sigue presentando o vuelve a presentar baciloscopía positiva tras haber terminado un régimen de retratamiento supervisado.

<^> **Caso nuevo.** Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o sólo lo recibió por menos de cuatro semanas.

^Concentración crítica. Cantidad precisa de cada droga que debe contener el medio de cultivo.

<=> **Fracaso terapéutico.** Paciente que después de cinco meses de tratamiento sigue presentando o vuelve a presentar una baciloscopía positiva.

<=> **Monoterapia.** Tratamiento con un solo medicamento. La monoterapia de los enfermos portadores de bacilos tuberculoso origina, en general, el desarrollo de una resistencia al medicamento utilizado. Prescribir un solo medicamento en el tratamiento de la tuberculosis, cualquiera que sea la forma, está considerado como un error grave.

<=>**PPD.** Derivado Proteico Purificado de la tuberculina, es un extracto de antígenos del bacilo tuberculoso muerto. La dosis estándar es de 2 TU(Únidades Tuberculina) de la cepa RT 23 en 0,1 ml de tuberculina líquida, estabilizada en Tween 80. Se administra según la técnica intradérmica de Mantoux.

<=>**Prueba de Mantoux.** Es una prueba de intradermoreacción a la tuberculina que utiliza la inyección de PPD tuberculina (generalmente 0,1 ml) estabilizada con Tween 80, entre las dos capas más superficiales de la piel (intradérmica). La prueba se realiza por lo general en la superficie de flexión del antebrazo. Se procede a la lectura 48 a 72 horas luego de la inyección, midiendo la induración(pápula) sin tomar en cuenta el eritema(enrojecimiento) en su diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo.

<=> Proporción crítica. Llamada también "criterio de resistencia", es la proporción de mulantes resistentes de una población bacilar por encima de la cual la cepa es considerada resistente.

^Reactivación, Reparición, Recaída. La reactivación tuberculosa(recaída) es la reaparición de la enfermedad después que el enfermo ha sido declarado curado. Las reactivaciones con confirmación bacteriológica contribuyen a aumentar las nuevas fuentes de infección y deben ser informadas separadamente entre los casos recientemente declarados.

o Recaída. Paciente que, habiendo sido declarado curado de una tuberculosis de cualquier forma después de un ciclo completo de quimioterapia, presenta ahora esputo positivo.

o Test de sensibilidad. Test para determinar la sensibilidad o resistencia de los bacilos de Koch frente a los medicamentos antituberculosos.

SEGURIDAD EN EL LABORATORIO DE MICOBACTERIOLOGIA

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN.

La mayoría de los casos de infección se deben a la aspiración de partículas de aerosol, conteniendo organismos viables. Estos aerosoles se producen por la manipulación de material patológico o cultivos: abrir tubos, preparar frotis, o transfiriendo los cultivos usando pipetas o asas, durante la centrifugación o agitando los tubos o botellas y cuando los cultivos se rompen por accidente. Aunque se emplee la mejor técnica, no se pueden prevenir ciertas formaciones de aerosoles. Por tanto, es probable que el personal de laboratorio se infecte, a menos que se tomen las debidas precauciones. En algunos países europeos, las infecciones de tuberculosis adquiridas en laboratorio se clasifican como enfermedades profesionales, siendo el Director del laboratorio responsable del cumplimiento de las normas de seguridad.

En los países desarrollados, los bacilos de ta tuberculosis se incluyen el Grupo de Riesgo 1(1 de la clasificación de microorganismos infecciosos en base al riesgo de la OMS (1983). Los organismos y el material del Grupo de Riesgo III deberían ser manipulados en "Laboratorios de Contención o de Alta Seguridad", para los que han regulado estándares de ubicación y procedimientos. Son fundamentalmente de tres clases:

1. Organización física del área de trabajo y equipamiento.
2. Seguridad en el equipamiento y los procedimientos.
3. Supervisión de la salud de la plantilla.

MEDIOS DE CULTIVO. MEDIO

LÓWENSTEIN JENSEN Fórmula

Fosfato monopotásico anhidro.....	2,40 g
Sulfato de magnesio heptahidratado.....	0,24 g
Citrato de magnesio.....	0,60 g
L-Asparagina.....	3,60 g
Glicerina bidestilada.....	12,00 ml
Agua destilada c.s.p.....	600,00 ml
Huevos enteros	1000,00 ml
Verde de Malaquita al 2%.....	20,00 ml

Nota. Las cantidades expresadas sirven para la preparación de 1000 ml de medio de cultivo.

ENCUESTA DE LA RESISTENCIA A MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSOS

FORMULARIO N °1

SECRETARIA DE SALUDDISTRITO

CENTRO DE SALUD

.....

I. DATOS DEL PACIENTE :

NOMBRE Y APELLIDOS :

EDAD :SEXO : M F Q Q PROFESIÓN :

DIRECCIÓN

:CALLE:N°

Lugar de trabajo

actual:

Lugar de residencia en los dos años
anteriores.....

II. RESULTADO DE LA BACILOSCOPIA :

FECHA RESULTADO I^{ra} MUESTRA - + ++ +++

I^{da} MUESTRA - + ++ +++

III. CONOCIMIENTO DEL PROBLEMA:

a) Sabe üd. qué es la Tuberculosis? SI

NO

b) Sabe Ud. cómo se transmite la misma? SI

NO

c) Los Síntomas de la Tuberculosis son los siguientes, ha tenido Ud. alguno ? :

TOS Y EXPECTORACIÓN (por más de 15 días) PERDIDA DE PESO PERDIDA DE APETITO SUDORACIONES NOCTURNAS

d) Conoce a alguien que haya presentado o presente estos síntomas ? SI

NO

Esta persona es de su:

FAMILIA TRABAJO OTROS

e) Recuerda Usted qué tiempo ya lleva tosiendo?

..... díassemanas meses

IV. ANTECEDENTES CLÍNICOS :

a) Estuvo registrado anteriormente en algún Centro de salud por enfermar con Tuberculosis ?

SI NO en cuál?

b) Tiene antecedentes de tratamiento anterior para Tuberculosis? SI NO

NO RECUERDA

c) Si ha tenido tratamiento anterior, puede recordar que medicamentos le administraron ? ;

ISONIAZIDA PIRAZINAMIDA RIFAMPICINA OTROS
 ETAMBUTOL NO RECUERDA ESTREPTOMICINA

d) Qué tiempo realizó el tratamiento ?

..... meses no recuerda

e) Lo hizo en forma: REGULAR IRREGULAR

f) Cómo terminó el tratamiento? CURADO NO CURADO

NO SABE