



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**CONCEPTOS  
INMUNOPATOLÓGICOS DE LA  
TUBERCULOSIS**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**CIRUJANA DENTISTA**

**P R E S E N T A :**

**ADRIANA GUADALUPE LOZANO MACÍAS**

**DIRECTOR: M.C. FELIPE DE JESÚS GARCÍA LEÓN  
ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA**

**MÉXICO D. F.**

**2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi papá que con su esfuerzo y ejemplo me enseñó y guió para lograr lo que he querido y ser quien soy.

A mis hermanos con los que he contado siempre, por su cariño y apoyo incondicional.

A mis sobrinos que siempre han llenado cada día de mi vida con alegría y amor.

A Horacio por todo su amor, amistad y apoyo incondicional.

A mis cuñados: Joel, Silvia, José Luis y Tere por ser siempre como hermanos conmigo.

A los Ahmadnia Hatefi, Hilary y Vince por todo su amor y apoyo.

A mis amigos que acompañaron mi jornada haciéndola siempre **única**: Ricardo, Rafael, Nando, Javier, David, Yadira y Güichomai.

Al Dr. Felipe García por compartir su conocimiento, por su gran apoyo durante toda mi carrera hasta el final, y sobre todo por su paciencia, cariño y gran amistad que siempre me ha brindado.

A todos los profesores que aportaron a mi educación como la Dra. Luz del Carmen González y otros que siempre demostraron gran interés y dedicación.

A María del Carmen Salazar Vera por su muy valiosa ayuda, tomando en cuenta que salió mucho de su camino para poderme ayudar.

A la UNAM por lo que me ha brindado

**ÍNDICE.**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes Históricos</b>	<b>6</b>
<b>Aspectos Generales</b>	<b>11</b>
<b>Epidemiología</b>	<b>15</b>
<b>Conceptos Inmunopatológicos</b>	<b>19</b>
<b>Clasificación de la OMS</b>	<b>29</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>31</b>
<b>Complicaciones</b>	<b>41</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>44</b>
<b>Auxiliares de Laboratorio</b>	<b>46</b>
<b>Tratamiento Preventivo</b>	<b>47</b>
<b>Tratamiento Farmacológico</b>	<b>50</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>55</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>56</b>

## INTRODUCCIÒN.

La palabra tuberculosis proviene del latín “Tuberculum” que significa pequeño nódulo o protuberancia.

Se define como una infección crónica contagiosa causada por bacterias del género *Mycobacterium* (*M. Tuberculosis*, complejo *M. avium-intracellulare* y *M. Bovis*) caracterizada por la formación de granulomas en los tejidos afectados y grados variables de hipersensibilidad tipo IV.

Los pulmones son los órganos que con mayor frecuencia se afectan, aunque la enfermedad puede presentarse en cualquier órgano.

A pesar de que sólo afecta del 5 al 10% de los individuos expuestos, es la infección más frecuente en el mundo y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presentan 1.7 millones de muertes al año en el mundo. Se estima que existen entre 8 y 10 millones de nuevos casos anualmente.<sup>46</sup>

La tuberculosis se encuentra principalmente en países subdesarrollados, afecta con mayor frecuencia a personas de raza negra, asiática y latina, sin embargo, a partir de 1985 con la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida su frecuencia en países desarrollados ha aumentado considerablemente.

La tuberculosis es una enfermedad de gran importancia ya que si bien es cierto que no es de “alto contagio”, no deja de ser una enfermedad de gran trascendencia tanto por el número de pacientes afectados como por el número de muertes que causa, los cirujanos dentistas no estamos exentos de este contagio y de tratar con pacientes que presenten esta enfermedad, es por ello que decidí abordar este tema<sup>i</sup> haciendo énfasis en conceptos inmunopatológicos, sin dejar de presentar un panorama de la enfermedad y su tratamiento, con el fin de que

maestros, alumnos y cirujanos dentistas en general tengan herramientas que les permitan aplicar medidas preventivas en el consultorio dental ya que si no se conoce el cuadro clínico y la patogenia de la misma, difícilmente se podrá llevar a cabo una conducta odontológica adecuada en dichos pacientes.

---

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que la historia tenga registradas. Se han encontrado lesiones raquídeas características de la tuberculosis en restos humanos del periodo neolítico, y las pinturas en las tumbas egipcias ponen de manifiesto la formación clásica de la giba de la enfermedad.

Los primeros escritos sugerentes de tuberculosis proceden de la India, 700 A.C. y describen una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por consunción.

En el año 380 A.C., Hipócrates ya conocía la severidad de la tuberculosis abdominal, un aforismo suyo decía: “La diarrea que ataca con expectoración es mortal” y también efectúa una descripción detallada de un trastorno pulmonar llamado tisis, que en términos literarios significa “fundirse o derretirse o desperdiciarse”.

Aristóteles, al observar que los contactos estrechos de los pacientes con tisis tendían a desarrollar la enfermedad, sugirió que era causada por alguna sustancia productora de la misma exhalada hacia el aire en el aliento del paciente.

Andrés Vesalio publicó la primera obra precisa de anatomía humana en 1543, basado en disecciones reales.

Los exámenes de necropsia de los pacientes con tisis identificada (y llamado en aquella época consunción o consumo) indicaron que casi todos estos individuos tenían enfermedad cavitaria en los pulmones.

Dos siglos después, el anatomista holandés Francisco Silvio describió pequeños nódulos duros en los pulmones de los individuos que tenían consunción, que llamó tubérculos, y emitió la teoría de que la tisis se desarrollaba a partir de úlceras (cavidades) dentro del pulmón.

El término de tuberculosis se empleó por primera vez en 1839 por Johann Schönlein, y en 1861, Oliver Wendell Colmes empleó el término peste blanca para llamar la atención sobre la prevalencia devastadora de la tuberculosis en la sociedad.



Figura 1. EL HERMANO DEL REY OSCAR II MUERE DE TUBERCULOSIS EN 1852 A LA EDAD DE 25 AÑOS. 44

En 1854, Hermann Brehmer estableció el primer sanatorio para tuberculosos en Gorbisdorf, Alemania.



Figura 2. Anton Ghon realizó la primera descripción del foco primario. 44

La demostración de los métodos de Koch durante la realización del Congreso Internacional de Medicina en Londres en 1881 fue uno de los puntos

sobresalientes del Congreso. La demostración fue hecha en los laboratorios Lister del King's College y mereció un comentario de Pasteur dirigido a Koch: "Ces't un gran progrès Monsieur", aunque esto desafortunadamente no inició una relación demasiado cordial.

El primer cobayo fue inoculado en agosto 18 de 1881 con los tejidos de un mono muerto espontáneamente de tuberculosis.

Estas investigaciones fueron realizadas con una febril actividad, de tal modo que se obtuvieron resultados tan satisfactorios que en mayo del siguiente año (1882) Koch se atrevió a presentar los resultados preliminares ante la Sociedad Fisiológica de Berlín.

La conferencia fue realizada en un pequeño salón en que cupieron 72 personas y en el mismo local fue puesta una mesa de demostración con 200 preparaciones. Fue notable la ausencia de Virchow (la autoridad mayor en el medio médico de la época) que seguía siendo muy crítico con relación al "trabajo juvenil" que realizaban los jovencuelos en la Oficina Imperial de Higiene. En cambio la opinión de Paul Ehrlich, uno de los asistentes, fue: "todos los presentes estuvieron profundamente conmovidos y esta noche vivimos la más grande experiencia científica".

Dos años después, en 1884, apareció en una revista alemana una larga exposición titulada "La etiología de la tuberculosis" que señalaba el principio de la apoteosis de Roberto Koch, ya que si el trabajo sobre el ántrax le abrió las puertas del mundo científico alemán, la memoria sobre la tuberculosis le aseguró el reconocimiento del mundo entero.

En 1898, Escherich realizó la primera radiografía diagnóstica en niños.

Meunier y De Lille en 1898 utilizaron por primera vez el lavado gástrico como método diagnóstico.

En 1900 se utilizó la colapsoterapia (neumotórax) para el manejo de la TB.

Entre 1907 y 1910, Von Pirquet, Mantoux, Mandel y Moro desarrollaron la prueba de la tuberculina.

En 1932, Florence Seibert elaboró el PPD (Purified Protein Derivative); en 1941 elaboró el PPD estándar y en 1952 la OMS lo aceptó como Estándar Internacional.

En 1944 se desarrollaron los 2 primeros antifímicos: estreptomina (por Albert Schatz y Selman Waksman) y Lehmann desarrolla un segundo fármaco antituberculoso de buena clase, el ácido paraminosalicílico (PAS).

En 1949 se efectuaron estudios de manera simultánea en Estados Unidos y en Inglaterra para hacer frente al problema de la resistencia farmacológica. PAS y estreptomina se combinaron para saber si el tratamiento con fármacos múltiples alteraría la incidencia de la resistencia de los fármacos. Después de seis meses de tratamiento combinado se redujeron de manera notable los números de microorganismos resistentes a los fármacos.

## ASPECTOS GENERALES

La tuberculosis es una enfermedad bacteriana que afecta principalmente a los pulmones, aunque puede afectar cualquier órgano del cuerpo. Sus manifestaciones inicialmente son inespecíficas y en la mayoría de los casos ni el paciente las puede notar. Los síntomas iniciales que se presentan pueden consistir en fiebre, tos, anorexia, y malestar general.<sup>2,3</sup>

En la mayoría de los casos el agente causal es *Mycobacterium tuberculosis* también llamado bacilo de Koch (Figura 3), el cual se adquiere casi siempre por inhalación de gotas suspendidas en el aire que contienen el bacilo tuberculoso provocando una infección antes que la enfermedad.

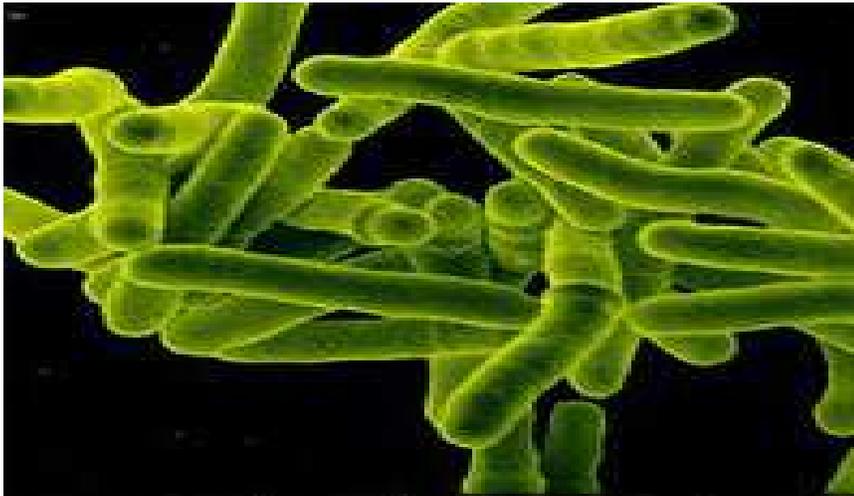


Figura 3. Morfología de *Mycobacterium tuberculosis*. Microfotografía electrónica de barrido. 46

Las micobacterias son microorganismos que causan enfermedades granulomatosas y necrosantes crónicas. Pueden afectar a cualquier órgano, tanto en el hombre como en diversos animales.

Son bacilos finos, inmóviles, no esporulados y Gram-positivos, tienen una pared celular rica en ácidos micólicos y en complejos lipídicos que le confieren la propiedad de ácido-alcohol resistencia, por lo que se tiñen con dificultad. Una vez que logran teñirse, resisten la decoloración por el alcohol o los ácidos (Figura 4).

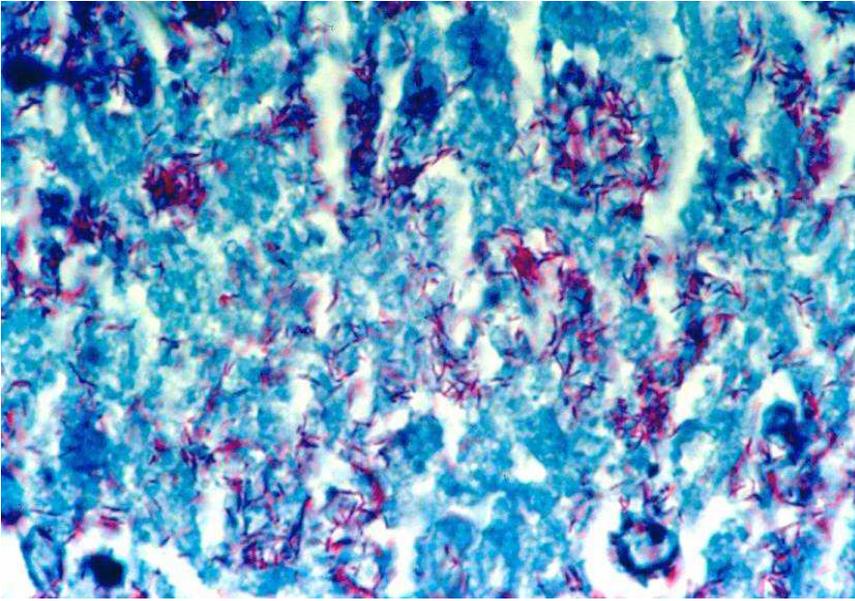


Figura 4. *Mycobacterium tuberculosis*. Tinción de Ziehl Nielsen. Cortesía del Dr. Felipe García de León.

Son de crecimiento lento, se reproducen cada 24-48 horas y son aerobios estrictos. Su estructura antigénica es muy compleja. Existen antígenos comunes a la familia, aunque no todos son bien conocidos; hasta el momento solo el antígeno ESAT 6 parece ser específico de *Mycobacterium tuberculosis*.

Las especies de micobacterias válidas son 85 y se incrementan constantemente. La tuberculosis (TBC) representa un importante problema de salud pública, especialmente en países en desarrollo y en zonas de pobreza o marginación de países desarrollados. En la actualidad, se consideran que como la primera causa de muerte por infección, condicionada por un solo agente.

Es importante diferenciar la infección, de la enfermedad producida por *M. tuberculosis*. La infección es la presencia de microorganismos en el hospedero sin o con manifestaciones clínicas inespecíficas, mientras que la enfermedad propiamente dicha consiste en la reproducción del microorganismo en las células del hospedero causando el cuadro clínico característico y grados variables de hipersensibilidad tipo IV. El riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende

principalmente de factores exógenos. Debido al retraso en acudir al médico y en diagnosticar la enfermedad, se calcula que cada paciente con TBC habrá contagiado a 20 personas antes de que haya podido ser diagnosticado.

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende sobre todo de factores endógenos, tales como, la predisposición natural a la enfermedad y la eficiencia de la inmunidad principalmente celular natural y adquirida.

Las gotitas son pequeñas partículas (1 a 5 nm) generadas y dispersadas por pacientes con enfermedad activa durante la tos, estornudo o el habla. Su tamaño pequeño para entrar y diseminarse, aporta 2 características importantes: 1) Permanecen suspendidas en el aire durante largos períodos de tiempo y 2) Son capaces de escapar de la filtración de las vibrisas y del mecanismo de limpieza mucociliar entrando así en las vías aéreas terminales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos.

El contagio de la enfermedad es por vía aérea, lo que sugiere que se encuentra con mayor frecuencia en pulmones, en los cuales se encuentra el ambiente adecuado para que sobreviva.

Generalmente la enfermedad queda en estado latente, el cual si se convirtiera en un estado activo, podría diseminarse a otros órganos del cuerpo por vía linfática o por medio del torrente sanguíneo.

El tratamiento de la enfermedad no es muy costoso y si accesible para el paciente, tomando en cuenta que es indispensable un seguimiento adecuado para evitar que se presenten complicaciones del cuadro y al mismo tiempo evitar que se pudiera provocar una resistencia al medicamento, quedando incompetente el tratamiento con fármacos.



## EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud estima que 33% de la población mundial, es decir, cerca de 2 millones de habitantes están infectados con *M. tuberculosis* y que cada año existen en el mundo entre 8 a 10 millones de casos nuevos de tuberculosis, 97% de la morbilidad y 98% del número de fallecimientos ocurren en países en desarrollo, con una mayor ocurrencia entre los 15 y 40 años de edad que es la económicamente activa en países menos industrializados, 30% de la población menor de 15 años de edad se encuentra afectada y aproximadamente 450,000 mueren anualmente. Se estima que en los próximos 10 años, la TB matará a 30 millones de personas, afectará a 90 millones de individuos y cientos de millones se sumarán a los casi 2 mil millones de personas ya afectadas.<sup>46</sup>

Aproximadamente de mil a dos millones de personas se encuentran infectadas con el bacilo de la TB y se presentan alrededor de 8 a 10 millones de casos nuevos por año, de los cuales 564,000 ocurren en Latinoamérica. Se reportan de 3 a 5 millones de muertes atribuidas a dicha enfermedad, de las cuales alrededor de 250,000 ocurren en América Latina.

La Organización Panamericana de la Salud calcula que en 1995 más de 50,000 personas fallecieron por tuberculosis en América, y que se produjeron más de 400,000 nuevos casos, más de 50% de ellos en Brasil, México y Perú, se estima que 33% de los casos de tuberculosis no se notifican y algunos de estos probablemente no lleguen a diagnosticarse, situación que da lugar a un aumento considerable de la tasa de morbi-mortalidad y transmisión de la enfermedad.

Anualmente en México, se detectan alrededor de 20,000 casos nuevos de tuberculosis; de estos 95% corresponden a enfermedad pulmonar, la cual es causa de aproximadamente 6,000 muertes.

La Secretaría de Salud de México, a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica nos informa que del 1° al 7 de agosto del 2004, los estados con mayor incidencia de tuberculosis pulmonar son:

Estado	Semana de Referencia	Acumulados al 2004
Veracruz	42	1,018
Baja California	23	571
Chiapas	16	499
Guerrero	14	301
Sinaloa	12	347
Nuevo León	11	426
Distrito Federal	11	265
Estado de México	6	262

El total de casos registrados de los 31 estados y el Distrito Federal es de 219 en la semana mencionada, 7,275 casos acumulados en el 2004, y para el 2003 fue de 8,734.

Y en el caso de la tuberculosis meníngea, considerando los mismos parámetros mencionados anteriormente, tenemos:

Estado	Semana de Referencia	Acumulados al 2004
Veracruz	0	17
Baja California	0	2
Chiapas	0	1
Guerrero	0	1
Sinaloa	0	2
Nuevo León	1	3
Distrito Federal	0	11
Estado de México	1	2

El total de casos registrados de los 31 estados y el Distrito Federal es de 2 en la semana mencionada, 72 casos acumulados en el 2004, y para el 2003 fue de 81.

Según fuentes propias de la Secretaría de Salud ya mencionadas anteriormente, la tuberculosis tanto pulmonar como meníngea se ha mantenido con tendencia a incrementarse y jamás a erradicarse.

En la actualidad, el factor de riesgo más importante para que la infección tuberculosa evolucione hacia una enfermedad progresiva es la inmunodeficiencia, en particular aquella generada por el virus de la inmunodeficiencia humana. La Organización Mundial de la Salud estima que entre 3 y 5% de los casos nuevos de tuberculosis que se producen anualmente en América, se atribuyen a coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); otros factores incluyen desnutrición, diabetes mellitus, insuficiencia renal, terapéutica inmunosupresora, etc.

En Estados Unidos a raíz de la aparición del VIH se incrementaron importantemente los casos de TB, por lo cual en este país se ha venido hablando del “resurgimiento de la TB”, término que algunos estadistas han querido aplicar a nivel mundial, situación a la que estamos en completo desacuerdo, ya que la TB en los países subdesarrollados o en desarrollo, prácticamente ha mantenido un comportamiento en meseta, aunque en algunos casos se ha observado un incremento por influencia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

En México, según un reporte editado por el Comité Nacional de lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio, mueren 5 mil mexicanos al año por esta enfermedad, se infectan otros 1,000 diariamente. El 20% de pacientes con SIDA mueren por tuberculosis y es la 7a causa de muerte en la población económicamente activa.<sup>46</sup>

## CONCEPTOS INMUNOPATOLOGICOS.

El curso de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en el humano es muy variado, desde ser asintomática que no deja prácticamente ningún tipo de lesión o cicatriz hasta las formas con síntomas claros, lesiones cavernosas y diseminación de la enfermedad a cualquier órgano (fig.5) tal variedad de presentaciones de esta infección se deben a la respuesta inmunológica de cada paciente, es por ello que resulta indispensable comprender la inmunopatología de la enfermedad para explicar la amplia gama de cuadros morfológicos.<sup>24,25</sup>

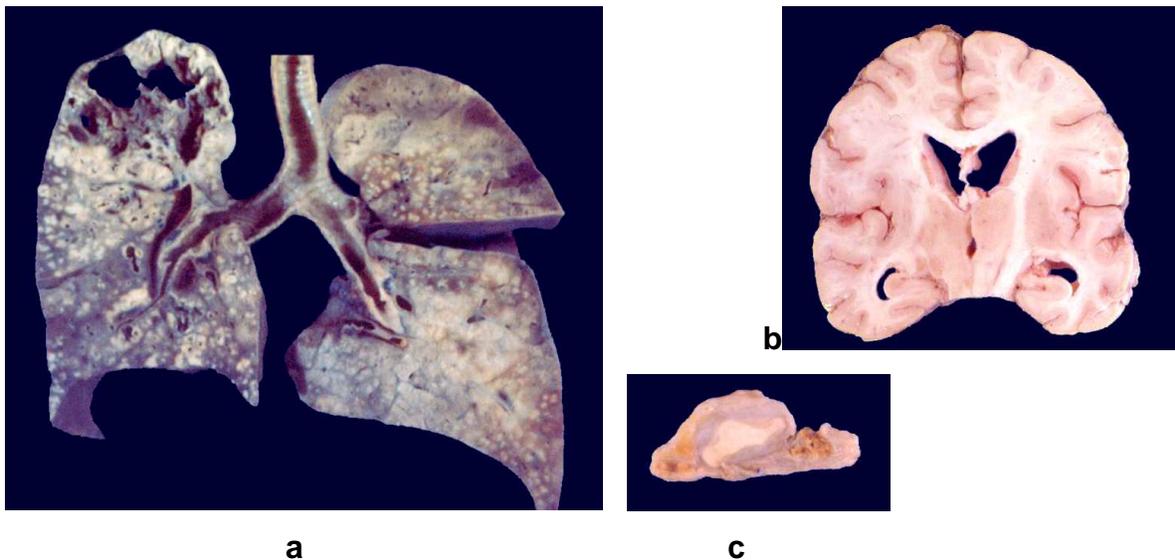


Figura 5. Lesiones tuberculosas. Cavernas en lóbulo superior izquierdo (a), destrucción del tabique interventricular de encéfalo (b) y necrosis caseosa en glándula suprarrenal (c). Cortesía del Dr. Felipe de Jesús García León. Departamento de Anatomía Patológica del INER.

La interacción del huésped con *M. tuberculosis* comienza cuando una parte de ellos (<10% de los inhalados) llega a la luz del alvéolo, en este

sitio se inicia una interacción entre los mecanismos de defensa natural del huésped y el microorganismo, dichos mecanismos pueden ser humorales o celulares, entre los primeros se encuentran, las defensinas, catelicidinas, factores surfactantes A y D secretados por el neumocito tipo II y las proteínas del complemento las cuales participan principalmente en la opsonización del microorganismo, entre los celulares se encuentran el macrófago, neutrófilos, linfocitos T gamma/delta, células dendríticas, linfocitos NK y monocitos dentro del grupo de la inmunidad natural y los linfocitos T CD4, CD8 y linfocitos B dentro del grupo de la inmunidad adquirida.<sup>25,26</sup>

En la fase inicial de la interacción entre el huésped y bacteria los macrófagos constituyen la primera línea de defensa en el pulmón. Este contacto inicial es crucial y definirá el control de la infección, o bien, el desarrollo de la enfermedad.

El macrófago posee un grupo de receptores de reconocimiento de patrones moleculares de patógenos entre los que se encuentran:

- \* Receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4).
- \* DC- SIGN.
- \* Receptores Fc.
- \* Receptores de manosa.
- \* Receptores de complemento (CR1 y CR3/CR4).
- \* Receptores barredores (scavenger).
- \* Receptores para proteína surfactante A.

Se ha propuesto que la vía de entrada de la micobacteria determina su destino dentro de los macrófagos, por ejemplo, la internalización a través de los receptores Fc induce la producción de intermediarios del oxígeno y favorece la fusión fagosoma-lisosoma, mientras que su entrada a través de CR3 inhibe el estallido oxidativo y no hay maduración de los fagosomas.

Una vez fagocitada la *Mycobacteria* el fagosoma se fusiona con el lisosoma gracias a la intervención de la proteína de resistencia natural asociada al macrófago (PRNAM-1) lo que permite su destrucción, procesamiento y presentación de los epitopes o determinantes antigénicos en los complejos mayores de histocompatibilidad (CMH) tipo I y tipo II, con lo cual se puede seguir dos rutas no excluyentes, la primera es la alteración de los CMH tipo II con la consecuente activación de los linfocitos NK, y la segunda es la presentación a los linfocitos CD4 y CD8 por medio de los CMH tipo II y tipo I respectivamente. Esta última ruta de presentación de antígenos constituye un paso importante en la transición de la respuesta inmune natural a la respuesta inmune adaptativa.<sup>25,26,27</sup>

De los párrafos anteriores se puede deducir que el control inmunológico de la Tuberculosis esta basado en una respuesta de tipo celular, natural y/o adquirido caracterizada por la producción de una gran variedad de citocinas y quimiocinas tipo 1 (fig.6). Las diferentes poblaciones celulares mencionadas y los mediadores químicos que secretan forman una compleja red de señales que participa en el control de esta enfermedad. Alteraciones de las respuestas de estas células o secreciones inadecuadas de dichos mediadores traerá como consecuencia que no haya control de la infección y que se desarrolle la enfermedad.

Cuando el macrófago presenta al epitope de la *Mycobacteria* al linfocito TH1 secreta interleucina 12 (IL-12) la cual estimula a dicho linfocito a continuar una expansión clonal y a secretar IL-2, interferón gamma (INF gamma) y factor de necrosis tumoral alfa (FNTalfa). La IL-2 estimula la producción de células T por mecanismos autocrinos y paracrinos. El INF gamma es un potente activador de macrófagos en los que estimula la mayor producción de IL-12, aumenta la capacidad de fagocitosis y destrucción de microorganismos y estimula la expresión de mayor cantidad de CMH tipo II. El FNT alfa aumenta la expresión de E selectina que estimula la fijación de linfocitos y monocitos, induce la secreción

de IL-8 (quimiotáctica para neutrófilos) y aumenta la secreción de prostaciclina la cual induce vasodilatación local.

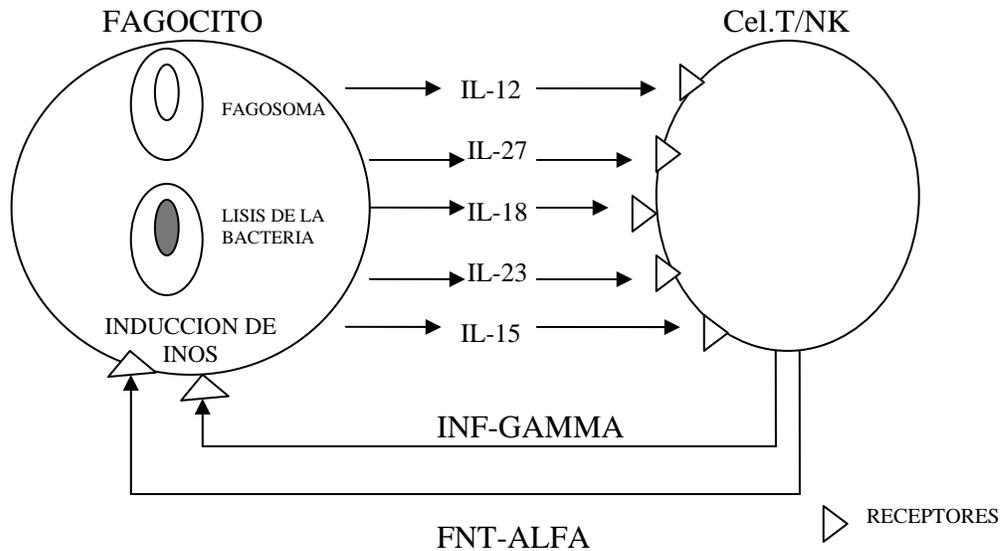


Figura 6. INDUCCION DE CITOCINAS TIPO 1. La citocinas producidas por el fagocito estimulan a la célula T (TH1) y a la célula NK para que estas produzcan INF gamma y el FNT alfa que se ligan a sus receptores respectivos en el fagocito e inducen la producción de oxido nítrico sintetasa que favorece la producción de oxido nítrico (e intermediarios nitrogenados) y la lisis de la micobacteria.

Si estos mecanismos no son suficientes para controlar el crecimiento de la *Micobacteria* en el macrófago, los mediadores químicos producidos por el linfocito TH1 (FNT alfa) atraen a monocitos al sitio de lesión y el INF gamma induce su diferenciación a célula epiteliode y formación de granulomas no caseosos (fig.7). Dichas células son muy activas, ricas en enzimas microbicidas y más efectivas que los macrófagos en la destrucción de los bacilos ingeridos. En algunos casos los granulomas presentan además de células epitelioides, linfocitos y células

plasmáticas un tipo celular característico las células gigantes multinucleadas que corresponden a células epitelioides fusionadas o bien a una diferenciación divergente de los monocitos. Dichas células presentan generalmente múltiples núcleos en la periferia, que se disponen en forma de herradura y son llamadas células gigantes tipo Langhans (fig.8), estas son una señal de cronicidad pero tienen un papel pequeño en la patogénesis de la tuberculosis.<sup>24,26,27</sup>

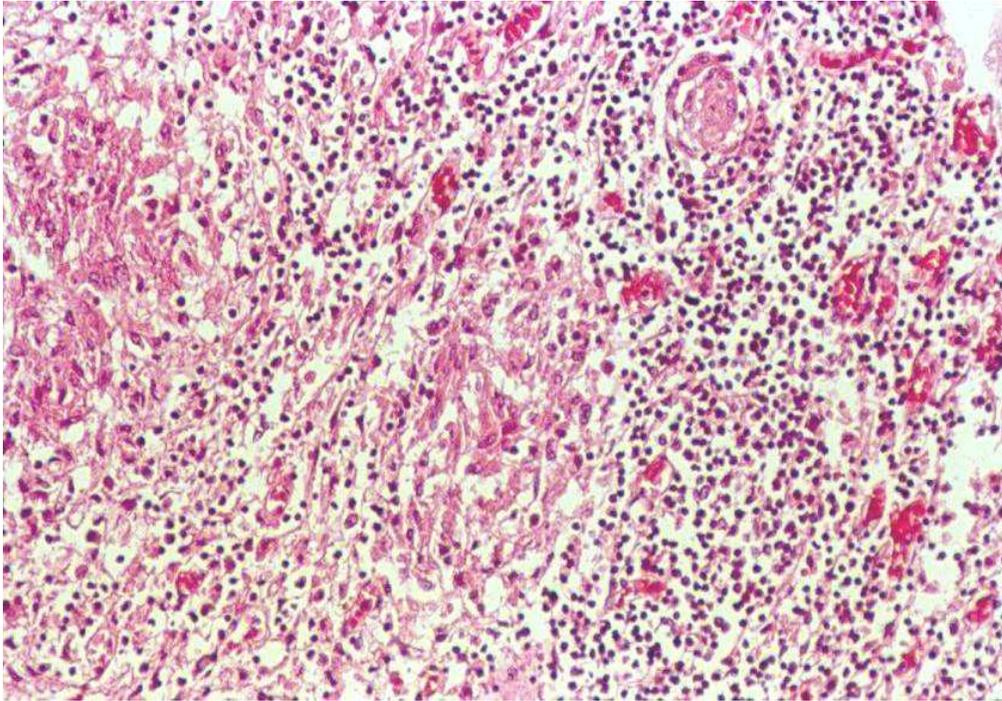
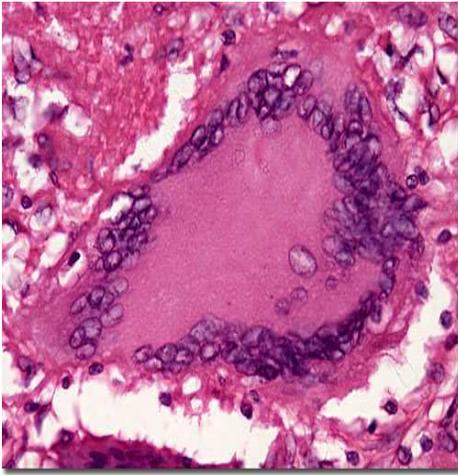


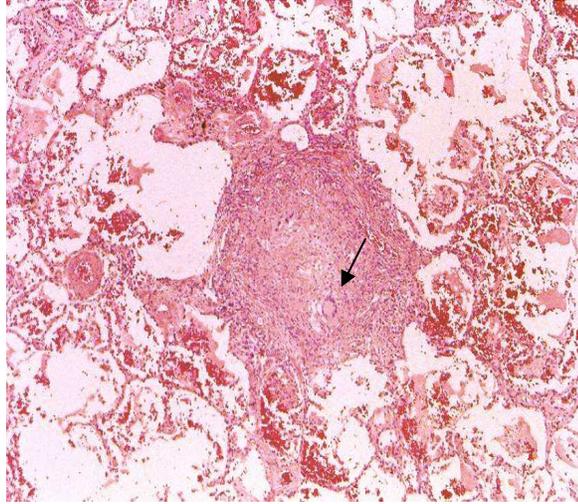
Figura 7. Granulomas no caseificantes en donde se observan células epitelioides, linfocitos y células plasmáticas. Tinción de Hematoxilina y Eosina (20x). Cortesía del Dr. Felipe de Jesús García León. Departamento de Anatomía Patológica del INER.

Los granulomas caseosos (fig.9) se forman cuando: 1) los linfocitos CD8 (T citotóxicos) o las células NK se activan y lisan a los macrófagos ocasionando una gran cantidad de liberación de enzimas que degradan a los tejido adyacentes y destruyen a las micobacterias a través de una reacción dependiente de gránulos e independiente de Fas. La reacción de hipersensibilidad tipo IV determinará el daño tisular y la formación de cavernas. 2) factores coagulantes de macrófagos, así como células y tejidos necróticos, pueden activar el sistema coagulación, afectando el suministro de sangre local y causando daño tisular adicional; 3) oxígeno reactivo y especies intermedias del nitrógeno producidos por macrófagos o células epitelioides, pueden matar células y tejidos (así como bacilos); 4) ciertas citocinas producidas por linfocitos T y macrófagos (ejemplo, TNF-alfa y TNF-beta) son probablemente tóxicos en ciertas concentraciones; 5) cuando los macrófagos son activados, más bacilos son destruidos, y componentes bacilares tóxicos (ejemplo, el factor cordal) son probablemente liberados en grandes cantidades lesionando los tejidos; 6) reacciones antígeno-anticuerpo o proteínas agregadas en el tejido necrótico pueden activar localmente el sistema de complemento, lo cual puede dañar a más células; 7) enzimas hidrolíticas (ejemplo, proteinasas, nucleasas, y lipasas), secretadas por macrófagos y células epitelioides vivos y desintegramos pueden dañar tejidos directamente. Ya sea en forma, aislada o en combinaciones estos mecanismos son la causa de daño tisular.<sup>25,27</sup>

Sin importar cual es el mecanismo exacto, generalmente casi toda la muerte celular y el daño tisular encontrado en la tuberculosis son a causa de distintos grados de hipersensibilidad tipo IV, esto explica la amplia variabilidad de lesiones encontradas en distintos pacientes con tuberculosis.



b



a

Figura 8. Granuloma no caseificante en pulmón en donde se aprecia una célula gigante tipo Langhans (flecha) a bajo aumento (5x) (a) y a mayor aumento (60x) (b). Tinciones de hematoxilina y eosina. La microfotografía de la izquierda es cortesía del Dr. Felipe de Jesús García León. Departamento de Anatomía Patológica del INER.

Como ya fue mencionado, la respuesta inmunológica al bacilo tuberculoso determina el curso de la infección a la enfermedad. En algunos casos el macrófago alveolar y/o la célula Nk destruyen a la micobacteria sin participación de la inmunidad adquirida, en estos pacientes la prueba de PPD será negativa. La positividad a la misma estará determinada por la participación de los linfocitos CD4 los cuales reconocen a los epitopes de *Mycobacterium tuberculosis* presentados por los macrófagos o células dendríticas en el contexto de los CMH tipo II de esta manera los linfocitos CD4 son activados y producen varios tipos de citocinas entre ellas destaca el INF gamma el cual activa a los macrófagos y provoca la diferenciación del monocito a célula epitelioides con lo cual induce mecanismos bactericidas para la eliminación de la micobacteria.<sup>26,27</sup>

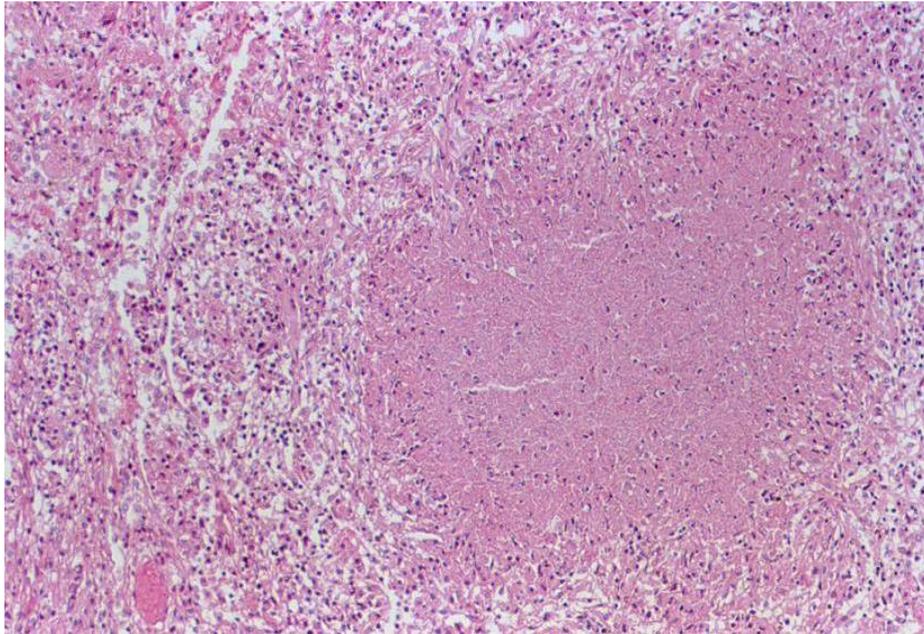


Figura 9. Granuloma caseificante. Tinción de Hematoxilina y eosina (20x).  
Cortesía del Dr. Felipe  
de Jesús García León. Departamento de Anatomía Patológica INER.

En resumen podemos mencionar que la lesión tisular y necrosis caseosa depende de los mediadores químicos liberados por los linfocitos T citotóxicos, células NK, macrófagos, células epitelioides y micobacterias y la gravedad de las mismas dependerá del tipo de respuesta inmunológica y del grado de hipersensibilidad tipo IV que desarrolle el paciente. La variabilidad va desde la ausencia de lesiones hasta grandes zonas de necrosis caseosa que evoluciona a zonas cavitadas que pueden afectar la totalidad de un lóbulo, de focos a extensas zonas de fibrosis y distintos grados de enfisema y bronquiectasias.

Además de las células referidas existen otras cuyo papel en la Tuberculosis cada día se amplía, entre ellas tenemos a los neutrófilos los cuales han dejado de ser simples fagocitos y microbicidas para convertirse en células presentadoras de antígeno y poderosos quimioatrayentes para linfocitos a través de la secreción de mediadores químicos proinflamatorios (IL-1y proteína inflamatoria de macrófagos) por lo que modulan la respuesta inflamatoria inicial. Las células endoteliales y fibroblastos son reservorios de micobacterias y en un momento determinado contribuyen a la reactivación de la misma. Los linfocitos T gamma/delta desempeñan un papel importante en la tuberculosis ya que son de las primeras células reclutadas en el sitio de lesión en donde secretan citocinas y quimiocinas y son capaces de matar a los macrófagos infectados mediante un mecanismo de citotoxicidad dependiente de gránulos semejante al de los linfocitos CD8 y NK. Estudios realizados en sangre y lavado bronquiloalveolar de pacientes con Tuberculosis han demostrado que ocurre, en algunos pacientes, una disminución de este tipo de linfocitos reactivos a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* debida a la apoptosis inducida por la vía FasL/Fas posterior a la infección de éste patógeno. Este mecanismo de apoptosis ha sido explotado por la micobacteria para evadir la respuesta inmune del hospedero. Los neumocitos tipo II implicados en la secreción de mediadores químicos como las defensinas, catelicidinas y factores surfactantes A y D juegan un papel inicial en la opsonización y/o destrucción de la micobacteria, defectos en la producción de estos mediadores químicos se han encontrado en pacientes con tuberculosis.<sup>25,26,27</sup>

## CLASIFICACIÓN

La Asociación Americana de Tórax (ATS) incluye en esta clasificación la patogénesis, pruebas bacteriológicas y tratamiento.

1. Sin exposición a tuberculosis, no hay infección.
2. Persona sin historia de exposición y PPD negativa.
  - I. Exposición a tuberculosis sin evidencia de infección. Persona con historia de contacto con un paciente tuberculoso PPD negativa, si la exposición es reciente (menos de tres meses) requiere seguimiento y considerar tratamiento preventivo.
  - II. Infección, pero no enfermedad. Persona con PPD positiva, estudios tecnológicos negativos (sí es que se han efectuado) y sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad. Debe recibir tratamiento preventivo.
  - III. Tuberculosis clínicamente activa. Paciente con enfermedad activa diagnosticada por clínica, radiología y bacteriología, si no se ha confirmado, debe clasificarse como sospechoso (clase V). Si el estudio bacteriológico es negativo, la prueba de PPD no debe ser positiva. La persona permanece en esta clase hasta que complete el tratamiento. Deben vigilarse todos los datos en la enfermedad, estudios bacteriológicos, radiografías y fechas de tratamiento.
  - IV. Tuberculosis no activa. Persona con episodio previo o historia de enfermedad que completaron tratamiento; hallazgos radiológicos anormales en paciente con PPD positiva pero con estudios bacteriológicos negativos y sin evidencia de enfermedad, si no puede descartarse esta última pasa a clase V.
  - V. Sospecha de tuberculosis. Persona con diagnóstico pendiente, hasta que se completen los estudios necesarios.<sup>46</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS.

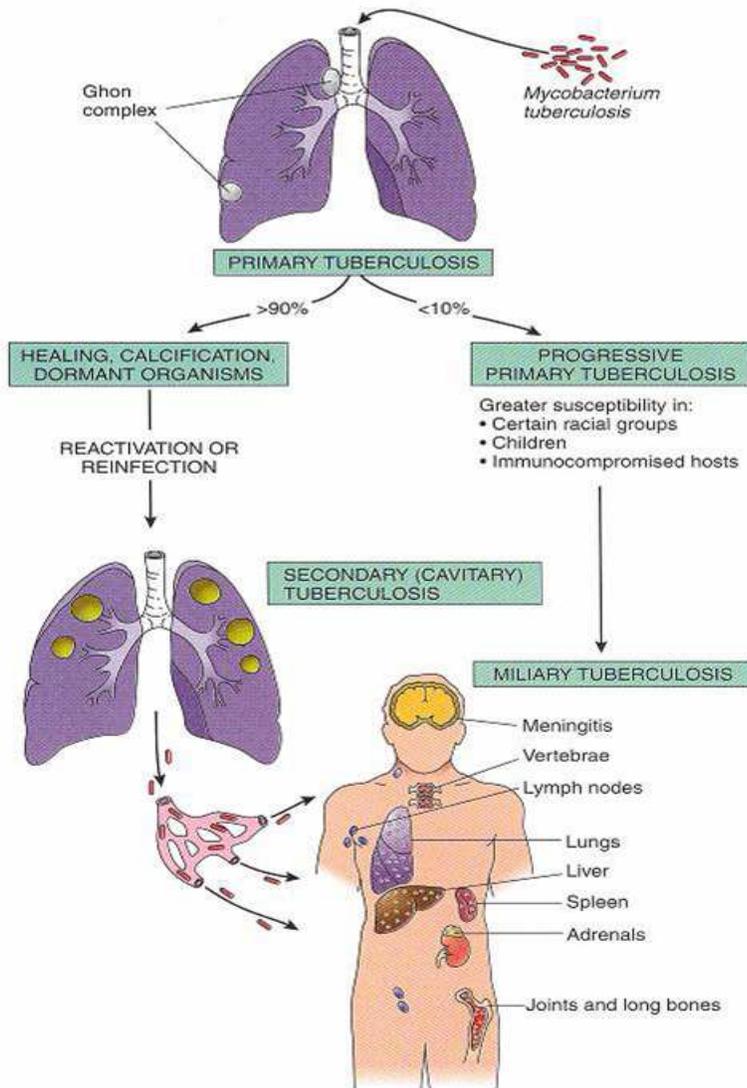


Figura 8. Patrón clínico patológico de la Tuberculosis. 49

La mayoría de las veces, la infección inicial reciente no produce síntomas, cuando se presentan estos son inespecíficos y consisten en fiebre, tos y malestar, aunque con el desarrollo de la inmunidad celular suelen disminuir. En casos raros, la infección pulmonar inicial no se consigue controlar y progresa produciendo una tuberculosis primaria progresiva. Los lugares infectados durante la bacteriemia también son controlados por la inmunidad celular, pero en ocasiones, la infección progresa, dando lugar a una enfermedad clínica (Figura 8).<sup>30</sup>

En niños pequeños, el aumento de tamaño de ganglios linfáticos hiliares puede producir obstrucción bronquial y colapso de una parte del pulmón, o bien pueden llegar a la necrosis y secreción de bacilos al interior del pulmón, produciendo neumonía tuberculosa, lo que constituye una forma particularmente grave y difusa de neumonía. En ocasiones, la infección inicial se acompaña de manifestaciones alérgicas como eritema nudoso. La enfermedad primaria progresiva y la pleural son más frecuentes en adultos jóvenes.

*M. tuberculosis* puede afectar prácticamente cualquier tejido del organismo, sin embargo, dada la vía de acceso del bacilo al organismo del hospedero afectado a través del aparato respiratorio, encontramos que la mayor incidencia de esta enfermedad es a dicho nivel.

La sintomatología clínica de la tuberculosis pulmonar es sumamente inespecífica y es básicamente una combinación de manifestaciones sistémicas de tipo infeccioso y algunas del aparato respiratorio.

Al hablar de la sintomatología sistémica debemos pensar que se trata de una enfermedad subaguda o crónica y que puede tener un grado tan variable de afección que en algunos casos llega a pasar desapercibida, incluso por el propio paciente.

El inicio es insidioso e inespecífico por completo, con febrícula, anorexia, pérdida ponderal progresiva, debilidad y fatiga fácil; todos ellos con semanas o meses de evolución. Conforme avanza el tiempo, se da la evolución natural de la enfermedad y la sintomatología tiende a hacerse más importante; con hipertermia o fiebre de predominio vespertino, acompañándose de intensa diaforesis y mayor pérdida ponderal.

En el sistema respiratorio, las manifestaciones son inespecíficas, con frecuencia se puede presentar tos, la cual puede inicialmente darse sólo a manera de eventos aisladas, se puede presentar de tipo seco, para posteriormente tornarse productiva con expectoración de tipo mucoide hasta mucopurulenta, por

lo regular se va haciendo más importante en intensidad y frecuencia de presentación al grado de llegar a alterar la calidad de la vida del paciente.<sup>25,31,33</sup>

El más grave y temido de los datos clínicos que acompañan a la tuberculosis, mismo que puede ser interpretado como un signo o bien como un síntoma y que llega a poner en riesgo la vida del paciente, es la hemoptisis, la cual consiste en la expulsión de sangre que procede de la vía aérea inferior y que se ve precedida de tos.

El hecho de que sea invariablemente precedida de tos es indispensable para confirmar el diagnóstico, ya que existen otras situaciones en las cuales puede haber salida de sangre por la cavidad oral que de ninguna manera corresponden a hemoptisis; las más frecuentes son la hemorragia del tubo digestivo (hematemesis), sangrado nasal o de vías aéreas superiores (epistaxis) o bien que pudiera darse de tejidos blandos de la orofaringe o cavidad bucal.

En un cuadro agudo de tuberculosis pulmonar se pueden presentar una variedad de signos como son:

1. Fiebre moderada, elevándose en la tarde y acompañadas por sudoración nocturna.
2. Malestar general y pérdida de apetito.
3. Tos productiva con esputo purulento o con hemoptisis moderada cuando aparece infiltrado caseoso en la cavitación.
4. En algunos pacientes se puede presentar dolor pleural, la dificultad de respirar es inusual y esto puede ser debido a tuberculosis bilateral difusa u obstrucción bronquial.

En presencia de obstrucción bronquial, también se presentan tos seca y sibilancia. Sin embargo, los síntomas pueden variar con la edad de los pacientes y el estatus inmunológico; pueden pasar sin reconocerse debido a las manifestaciones de condiciones preexistentes como la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (EPOC) con un historial de tos crónica y disnea, asma con un historial de sibilancia e infección de VIH acompañada de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y malestar.

Cuando la tuberculosis no está avanzada, el examen físico no es de ayuda. Los ápices pulmonares se encuentran sordos a la percusión y al tacto pueden aparecer incrementados. La auscultación de los ápices puede revelar el término de una expiración o tejidos en tuberculosis reactiva; la presencia de sonidos huecos sugieren la presencia de cavitación y la sibilancia localizada sugiere la presencia de tuberculosis bronquial.

Las manifestaciones clínicas de la infección ocasionada por *M. tuberculosis* en lactantes, niños y adolescentes son diferentes a las de los adultos en tanto que la tuberculosis pulmonar del adulto se debe a la reactivación de microorganismos latentes que habitan en las zonas apicales de los pulmones durante la diseminación hematogena que ocurre al momento de la infección, la tuberculosis pediátrica suele representar la complicación de sucesos fisiopatológicos que se relacionan con la infección primaria. En adultos, el intervalo entre infección y aparición de la enfermedad es por lo general largo (años o décadas), pero en los niños es más común que transcurran tan sólo unas cuantas semanas o meses.

Los niños son más propensos a presentar tuberculosis extrapulmonar y pocas veces desarrollan tuberculosis pulmonar infecciosa.

Dadas las importantes diferencias en la fisiopatología de la tuberculosis entre adultos y niños, la estrategia de diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección y la enfermedad en la infancia también resultan distintos.

Es importante describir las características de la exposición, infección y enfermedad tuberculosa en los niños, destacando las causas por las cuales deben tratarse de manera diferente.

La exposición significa que el niño mantiene un contacto suficientemente estrecho con un adulto o adolescente con tuberculosis pulmonar contagiosa. Por ende, la búsqueda de contactos mediante el estudio de aquellas personas cercanas a un caso sospechoso de tuberculosis mediante la prueba cutánea con tuberculina, radiografía de tórax y exploración física constituye la actividad más importante en el ámbito comunitario para prevenir la tuberculosis infantil. La fuente de exposición más frecuente de un niño es su hogar, pero también puede encontrarse en la escuela, guardería u otro lugar cerrado.

En esta etapa la prueba cutánea con tuberculina suele ser negativa, la radiografía de tórax tiene aspecto normal y los niños carecen de signos o síntomas de la enfermedad.

La infección tuberculosa se manifiesta cuando la persona inhala gotas de saliva que contienen *Mycobacterium tuberculosis* que se establece a nivel intracelular dentro de los tejidos linfoides y pulmonar. La principal característica de la infección tuberculosa es una respuesta positiva a la prueba cutánea con tuberculina. En esta etapa, el niño carece de signos o síntomas y la radiografía de tórax tiene aspecto normal o muestra únicamente granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar, ganglios linfáticos regionales o ambos.<sup>30</sup>

En países desarrollados prácticamente todos los niños con infección tuberculosa deben recibir tratamiento, por lo general con isoniazida (INH), con el fin de evitar el desarrollo temprano o tardío de la enfermedad, tuberculosis diseminada o meníngea.

En un adulto inmunocompetente con infección tuberculosa sin tratamiento el riesgo durante la vida de presentar enfermedad tuberculosa es de 5 a 10%, la mitad de dichos riesgos se acumulan en los primeros dos a tres años después de la infección. Los estudios históricos demuestran que más de 40% de los lactantes inmunocompetentes con infección tuberculosa que no reciben tratamiento desarrollarán la enfermedad por lo general grave y que ponen en riesgo la vida al cabo de uno a dos años.

### **TUBERCULOSIS PRIMARIA.**

La tuberculosis primaria es la forma de la enfermedad que se desarrolla en una persona no expuesta y, por lo tanto, no sensibilizada. La tuberculosis progresiva se asemeja más a un cuadro por neumonía bacteriana con consolidación en lóbulos medio e inferior, adenopatía hiliar y derrame pleural.

La lesión típica está compuesta por un foco de una consolidación de espacio aéreo con agrandamiento de los nódulos de drenaje linfático (Figura 9).



Figura 9. Tuberculosis pulmonar acinonodosa. Cortesía del Dr. Felipe García de León.

La tuberculosis primaria es localizada más frecuentemente en el pulmón derecho (80% de los casos) que en el pulmón izquierdo y es bilateral en el 30% de los casos. Los infiltrados parenquimales se observan en menos del 40% de niños pequeños pero en 80% de niños mayores de 4 años de edad.<sup>14</sup>

La consolidación del espacio aéreo en el lóbulo inferior es el contraste de la tuberculosis primaria en adultos. La cavitación de infiltrados ocurre en más del 30% de casos en adultos.

Las adenopatías hiliares son al alma de la manifestación radiográfica de la tuberculosis primaria en el 50% de niños pequeños pero solo en 30% de niños mayores y adolescentes.

Las radiografías de tórax normalmente sirven de diagnóstico en niños. En adultos, la tomografía computarizada (CT) puede ser de ayuda con el diagnóstico diferencial de adenopatías hiliares, debido a que las adenopatías tuberculosis normalmente son mayores de 2cm y tienen un centro de irregularidad típica hipodensa (necrótica).

La secuela de la tuberculosis primaria, se puede observar en radiografías de tórax de pacientes tratados y en aquellos que tuvieron una enfermedad subclínica sin reconocer como por ejemplo:

1. La lesión de Ghon: la cicatriz fibrótica frecuentemente calcificada del infiltrado parenquimal.
2. El complejo de Ghon: la cicatriz fibrótica parenquimal a parte de los satélites calcificados de nódulo(s) en el hilum y mediastino.
3. El foco Simón; el foco calcificado de la infección tuberculosa en el ápice pulmonar.

Así como son indicadores de tuberculosis sin tratamiento y están asociados con un mayor riesgo de reactivación de la enfermedad, su reconocimiento es importante para la identificación y quimioprofilaxis de individuos en riesgo.

La diseminación linfohematógena es una complicación que puede dar lugar a meningitis tuberculosa o meningitis miliar.<sup>16</sup>

## **TUBERCULOSIS SECUNDARIA.**

Es el patrón de la enfermedad que surge en un hospedero sensibilizado, aunque puede aparecer poco tiempo después, por lo general se desarrolla por la reactivación de lesiones primarias después de la infección inicial principalmente cuando el sistema inmunológico del individuo está comprometido.

Por lo general se localiza en el vértice de los pulmones superiores de uno o ambos pulmones, probablemente asociado a la presión de oxígeno en ésta zona. Los bacilos comienzan a generar una respuesta rápida aislando el foco de infección .

La tuberculosis secundaria se caracteriza por infiltrados parenquimales, micronódulos y cavidades (Figura 10).

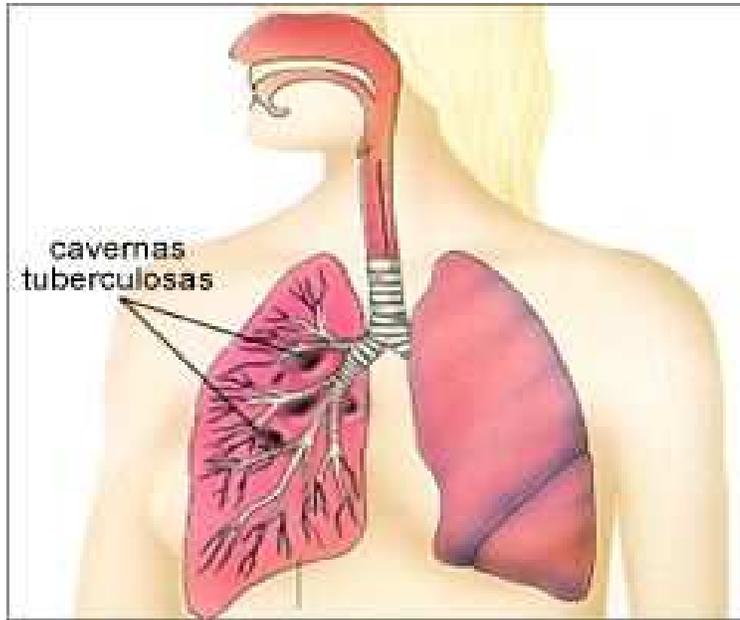


Figura 10. Formación de cavidades 47

Las manifestaciones son de tipo insidioso, se presentan síntomas asociados a la liberación de mediadores químicos tales como, malestar, anorexia, fiebre de bajo grado y pérdida de peso.

Los estudios de tomografía computarizada muestran que en pacientes con tuberculosis pulmonar, se encuentran presentes micronódulos menores de 1 cm en 80% aproximadamente, pequeños nódulos de 1 a 3 cm en el 40% y nódulos mayores de 3 cm en un 10%. Se encuentran nódulos miliares difusos en un 3 %, en pacientes sin tratamiento, las cavidades se observan en un 40 a 70%, engrosamiento del septo lobular en un 30 a 50%, bronquiectasias en un 30 a 50%, y consolidación de espacio aéreo en más del 50%. En pacientes adultos con tuberculosis se observan nódulos linfáticos mediastinales alargados, caracterizados por áreas centrales de baja densidad.

Estudios anatómico-radiológicos han mostrado que las lesiones que se presentan, corresponden a la diseminación endobronquial de la tuberculosis. Aunque la diseminación broncogénica se observa en la simple placa torácica en tan solo 20% de los pacientes, se puede observar en escaneo de alta resolución

CT en la mayoría de los pacientes y por lo tanto puede ser considerado como un indicador.

Con tratamiento de antituberculosis, las lesiones radiológicas desaparecen lentamente y no siempre por completo. Nódulos centro lobulares y bifurcados son los primeros en desaparecer en respuesta al tratamiento junto con áreas atenuadas. Las cavidades desaparecen más lentamente y pueden dejar cicatrices remanentes. Zonas de cicatrización bulbosas de enfisema pueden ser difíciles de diferenciar de las delgadas paredes de cavidades residuales. Bronquiectasias, líneas fibróticas y cambios enfisematosos, que representan la típica secuela tuberculosa, comienzan a aparecer de 6 a 12 meses después del inicio del tratamiento. También pueden ser observados en pacientes con historial previo de tuberculosis sin tratamiento.<sup>11,26</sup>

## **COMPLICACIONES DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR<sup>34</sup>**

La tuberculosis se puede manifestar en diferentes órganos, sin embargo el pulmón es por lo general el sitio de inicio, las complicaciones que se puede presentar son:

### 1. Pulmonares

- Parénquima
  - ◆ Fibrosis
  - ◆ Enfisema
- Bronquios
  - ◆ Bronquitis
  - ◆ Bronquiectasias

### 2. Extrapulmonares

- Pleura
  - ◆ Derrame seroso
  - ◆ Empiema
  - ◆ Paquipleuritis

- Pericardio
  - ◆ Derrame seroso
  - ◆ Pericarditis constrictiva
- Vasos
  - ◆ Trombosis
  - ◆ Rotura

### 3. Complicaciones pulmonares de la tuberculosis ganglionar

- ◆ Compresión bronquial
- ◆ Compresión vascular
- ◆ Erosión bronquial
- ◆ Erosión vascular

### 4. Complicaciones secundarias

- ◆ Cor pulmonale
- ◆ Amiloidosis

### 5. Diseminación de la tuberculosis pulmonar

- ◆ Vía broncogena
- ◆ Vía linfática
- ◆ Vía linfohematogena
- ◆ Vía hematogena
- ◆ Laringitis tuberculosa

## **TUBERCULOSIS ENDOBRONQUIAL.**

La tuberculosis endobronquial es una complicación común de la tuberculosis pulmonar la cual puede afectar del 7 al 10% de los pacientes. Como una complicación de la tuberculosis primaria o de la tuberculosis en pacientes con SIDA, la tuberculosis endobronquial puede ser consecuencia de la implicación del nódulo linfático mediastinal.

## **TUBERCULOSIS MILIAR SISTÉMICA**

Se presenta generalmente cuando los bacilos se diseminan a través del sistema arterial, sembrándose en cualquier órgano del cuerpo, como el hígado, médula ósea, bazo, suprarrenales, riñones, trompas de Falopio y epidídimo.

Puede aparecer la tuberculosis asilada de un órgano e incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad, los órganos afectados pueden ser: meninges, riñones, suprarrenales, huesos o trompas de Falopio.<sup>34,16</sup>

## **TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR**

La linfadenitis es la forma más común, por lo general la de región cervical llamada escrófula. La tuberculosis intestinal se puede presentar como complicación de tuberculosis avanzada prolongada secundaria a la deglución de material infeccioso expectorado provocando un proceso inflamatorio con ulceración principalmente en el íleon.

Esto puede llevar a una inflamación granulomatosa bronquial y estenosis o bien, a ulceración y perforación del nódulo linfático caseificante a los bronquios, con diseminación endobronquial de la infección. En adultos puede ser causado por diseminación retrógrada de la infección por medio de las submucosas linfáticas.

Como complicación de la tuberculosis secundaria, la ulceración bronquial y estenosis son secuelas de cavidad tuberculosa crónica. La terapia corticoesteroide, administrada ya sea sistémicamente o por vía aérea, puede ayudar a reducir inflamación endobronquial.

Recanalización endoscópica usando cirugía láser, o globos endobronquiales y stents, también puede ser intentado y si no se logra satisfactoriamente la resección lobar puede ser indicada.<sup>11,16</sup>



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de tuberculosis es mediante el cultivo del *M. Tuberculosis*, generalmente es difícil en nuestro medio, por lo que se acuden a otras pruebas diagnósticas, que ayudan a plantear el diagnóstico de esta enfermedad como son:

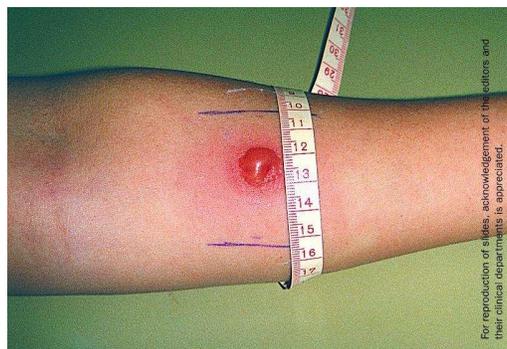
**Pruebas microbiológicas (Baciloscopia):** Consiste en un examen de esputo (flema) seriado de tres muestras de preferencia matutinas (este examen se realiza de forma gratuita en cualquier establecimiento de salud), estas permiten su rápida visualización (baciloscopia) mediante el uso de diferentes técnicas de tinción. La presencia de abundantes ácidos grasos en la pared del *M. Tuberculosis* la hace ser ácido-alcohol-resistente y es la base de la técnica de Ziehl-Neelsen, utilizada en la actualidad.

**Prueba de Tuberculina (PPD):** Esta prueba es útil principalmente en los niños, en donde es difícil obtener muestras para examen bacterioscópico y cultivo.

Esta prueba se basa en la presencia tardía tipo IV en sujetos previamente sensibilizados por una infección (alergia a la tuberculina).

Se emplea el PPD que es el derivado proteico purificado de la tuberculina antigua de Koch. Su concentración es variable, en 0.1ml pueden inyectarse 2TU (Unidades de Tuberculina), 5TU o más aunque generalmente se usan de 2 a 5TU, en inyección intradérmica (técnica de Mantoux), con aguja fina número 26 o 27 y jeringas de tuberculina o de insulina. La lectura debe hacerse a las 48 y 72 horas.

**Es indispensable determinar por palpación si existe o no induración en la pápula que se produce, una pápula de 10µ o más indica una prueba positiva; sin embargo, cuando se estudian contactos de un caso de tuberculosis comprobada, una induración de 5µ debe considerarse significativa. A veces la reacción es muy fuerte y la induración puede durar más de una semana.**



Prueba de tuberculina PPD. 45

**Examen Radiográfico:** Es indispensable para conocer el tipo y extensión de las lesiones. Pueden observarse nódulos aislados, nódulos confluentes, cavernas y consolidaciones, uni o bilaterales. En los casos de muy larga evolución pueden observarse casos de fibrosis o pulmón destruido.

En la Tuberculosis miliar hay nódulos pequeños como "granos de mijo", distribuidos uniformemente en ambos campos pulmonares.

La imagen de derrame pleural o pericárdico existe cuando hay infección de las serosas. El neumotórax con o sin derrame también se observa en algunos casos. Es importante señalar que la tuberculosis no tiene una imagen radiológica específica.

Radiografía de Torax. 45



**Laringoscopia y Broncoscopia:** Se debe practicar en los casos que se sospecha de laringitis o tuberculosis bronquial y en casos de estenosis por compresión de los ganglios inflamatorios. Sirve también para tomar muestras para cultivo.

## **AUXILIARES DE LABORATORIO**

Existen algunos auxiliares que nos orientan hacia la enfermedad tales como, velocidad de sedimentación globular (VSG), biometría hemática, pruebas

de función hepática, prueba de la tuberculina, radiografías de tórax, tomografía computarizada, entre otros.

La VSG, puede revelar un rango elevado de sedimentación eritrocitaria, en la biometría hemática se puede identificar anemia hipocrómica moderada y conteo alto de células blancas ocasionalmente rebasando 20 000/mm cúbicos.

El recuento linfocitario puede estar disminuido y es común el conteo menor de 400/mm cúbicos de células CD 4 al inicio de la enfermedad, aún en la ausencia de la infección del VIH. Las enzimas del hígado pueden estar elevadas.

La tomografía computarizada es de dos a tres veces más sensible que la simple radiografía de tórax para la identificación de cavidades, y de 4 a 5 veces más sensible para la identificación de nódulos centro lobulares y bronquiales como expresión de tuberculosis activa. Las líneas fibróticas, bronquiectasias y zonas de enfisema periféricos son indicadores de tuberculosis sanada.

Una simple radiografía o scan no pueden ser usados para un diagnóstico de tuberculosis activa: el diagnóstico de la enfermedad activa requiere ya sea de la demostración del *M. tuberculosis* en esputo o fluido del lavado bronquioloalveolar o el seguimiento de los cambios en radiografías secuenciales tomadas antes y después del tratamiento empírico.

Una tomografía computarizada de alta resolución muestra una extraordinaria sensibilidad en la identificación de indicadores de la actividad de la enfermedad y en el monitoreo de su desaparición. Una vez validado por estudios, puede llegar a ser una importante agregación para el proceso de decisión del tratamiento.<sup>30,11,46</sup>

## TRATAMIENTO

Antes de cualquier tratamiento, lo más importante es la prevención, esta se logra a través de la administración de la vacuna BCG (Bacilo Calmette Guérin), la cual se desarrolló a partir de una cepa de *M. Bovis*, que fue subcultivada cada tres semanas durante 13 años hasta que perdió su virulencia. La primera vacuna viva atenuada fue utilizada por vía oral en París en 1921. A partir de 1974 a 1992 la vacunación con BCG fue incluida en el programa ampliado de vacunación de la OMS en la mayoría de los países.

En la actualidad la vacuna BCG ha sido desarrollada de múltiples sub cepas cultivadas en diferentes laboratorios, lo cual ha producido nuevas cepas con características diferentes en cuanto a virulencia e inmunogenicidad. En algunos países se utiliza la vacuna líquida que se considera más potente debido a un contenido mayor de unidades viables de bacilos. En México se produce la vacuna liofilizada de la subcepa Copenhague 1 331, que tiene la ventaja sobre la líquida de una mayor estabilidad, ya que se puede mantener a 30°C durante casi un mes y en refrigeración (4°C) durante un año. La presentación es de ampollitas de 1.0 mg (10 dosis de vacuna). Los ensayos clínicos de eficacia han demostrado grandes variaciones en la protección, que se reporta entre el 0 y 80%.<sup>46</sup>

Para explicar estas diferencias se han propuesto diferencias en la potencia de las diferentes cepas, en las dosis de BCG e interferencia en la respuesta inmune a la BCG por contacto previo con otras micobacterias.

Estudios subsecuentes a partir de 1980 indican un mayor grado de protección de la vacuna de la BCG para las formas graves de tuberculosis, con una eficacia que varía entre el 50 y 80% para la meningitis tuberculosa

En la actualidad se acepta que la vacuna BCG puede prevenir la preinfección endógena y evitar la diseminación de la infección tuberculosa, y por lo

tanto disminuir las formas graves de la enfermedad como la tuberculosis miliar y meníngea.

Los estudios realizados con BCG aplicada durante el periodo neonatal sugieren una buena protección. La ausencia de cicatriz de BCG no parece influir en el efecto protector de la vacuna.

Es una vacuna con pocos efectos colaterales como linfadenitis y ulceración en menos del 1% de los casos y son muy frecuentes en niños pequeños; es posible que la técnica de administración y las variaciones en la cepa se asocien a esta complicación.

Otras reacciones adversas incluyen osteítis en 0.01 a 300 por un millón de dosis, enfermedad diseminada y lupus vulgaris.

### **Indicaciones.**

1. En todos los niños menores de 15 años.
2. En personas mayores con riesgo para desarrollar tuberculosis. La vacuna debe administrarse desde el periodo de recién nacido; se aplica por vía intradérmica a la altura de la inserción inferior del músculo deltoides. La dosis es de 0.1 ml.
3. Actualmente se recomienda una segunda dosis a los seis años.

### **Contraindicaciones.**

1. Pacientes con VIH o SIDA.
2. Recién nacidos con peso menor de 2 Kg.
3. Pacientes inmunocomprometidos.
4. Durante la fase aguda de enfermedades anergizantes.

## 5. Afección cutánea grave.<sup>11,46</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.\*

La introducción en la década de 1960 de dos nuevas drogas para la quimioterapia de la tuberculosis: etambutol y rifampicina, cambió muchos de los conceptos y prácticas que prevalecían hasta entonces. Las drogas usadas para esta enfermedad pueden dividirse en dos categorías principales: Las de primera elección combinan el mayor nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad; dichos agentes incluyen pirazinamida, isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina. La gran mayoría de los enfermos de tuberculosis pueden tratarse exitosamente con estas drogas. La administración de rifampicina en combinación con el agente más antiguo, pero todavía dominante, la isoniazida, puede presentar un tratamiento óptimo para todas las formas de enfermedad causadas por cepas sensibles de *Mycobacterium tuberculosis*.

Ocasionalmente, sin embargo, debido a resistencia microbiana o factores propios del paciente, puede ser necesario recurrir a una droga de “segunda línea”; esta categoría de agentes incluyen pirazinamida, etionamida, ácido aminosalicílico, amicacina, kanamicina, capreomicina, ciloserina, viomicina y amitiozona.

### DOSIS RECOMENDADAS DE ESTOS FÁRMACOS:

	Diaria	3 veces por semana	MG/kg
Isoniazida (H)	5mg (4-6 mg)	10mg (8-12 mg)	
Rifampicina (R)	10mg (8-12mg)	10mg (8-12 mg)	
Pirazinamida (Z)	25mg (20-30mg)	35mg (30-40mg)	
Estreptomina (S)	15mg	15mg	

---

\* Cortesía del Dr. Felipe García León.

	(12-18mg)	(12-18mg)
Etambutol (E)	15mg (15-20mg)	30mg (20-35mg)

Los regimenes de tratamiento estandarizado recomendados para los casos nuevos, se dividen en: fase inicial y fase de sostén; los de la fase intensiva o inicial son 4: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, y se utilizan durante 2 meses. La fase de sostén, usualmente es de 4-6 meses e incluye 2 drogas que son: Isoniazida y Rifampicina

Los casos de retratamiento se utilizan en pacientes previamente tratados, como casos nuevos por más de un mes quienes ahora tienen una baciloscopia o un cultivo positivo ya sea por recaída, fracaso o abandono de tratamiento.

Estos casos tienen una probabilidad de resistencia, la cual puede ser adquirida a través de un tratamiento inadecuado. El régimen de retratamiento consiste de 5 drogas que son: 4 útiles y 1 inyectada; los medicamentos utilizados de reserva útiles son: kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida, protionamida, ciprofloxacina, y ácido paraminosalicílico.

## **ISONIAZIDA.**

Agente antimicobacteriano.  
Tabletas de 100 mg; 300 mg.  
Inyección: 25 mg/ml, ampulas de 2 ml.

### **Dosis y Administración;**

- Vía oral o Intramuscular.
- Adultos y niños. 5mg/Kg (4-6 mg/Kg) diariamente, máximo 300 mg.  
10mg/Kg 3 veces a la semana.  
15mg/Kg 2 veces a la semana.

### **Observaciones;**

- Hipersensibilidad cutánea o sistémica en las primeras semanas.
- Puede ser usada durante el embarazo.

## **RIFAMPICINA.**

Agente antimicobacteriano.  
Cápsulas o tabletas 150mg; 300mg.

### **Dosis y Administración;**

- Se debe administrar 30 minutos antes de las comidas.
- Adultos y niños. 10mg/Kg (8-12mg/Kg) diariamente, máximo 600 mg diarios.  
2-3 veces por semana.

### **Observaciones;**

- Advertencia de coloración de la orina, saliva y expectoración.
- Puede ser usada durante el embarazo.

### **PIRAZINAMIDA.**

Agente antimicobacteriano.  
Tabletas de 400 mg.

### **Dosis y Administración;**

- Adultos y niños (para los primeros 2-3 meses).
- 25 mg/Kg diariamente (20-30mg/Kg).
- 35 mg/Kg semanalmente (30-40mg/Kg).
- 50 mg/Kg 2 veces por semana (40-60mg/Kg).

### **Observaciones;**

- Intolerancia gastrointestinal, reacciones cutáneas.
- Puede ser usada durante el embarazo.

### **ESTREPTOMICINA.**

Agente antimicobacteriano.  
Inyección (1 gr. como sulfato) en vial.

### **Dosis y Administración;**

- Adultos y niños. 15mg/Kg (12-18 mg/Kg) diariamente o 2-3 veces por semana.
- Pacientes mayores de 60 años pueden no tolerar dosis de 500-750 mg diarios.

### **Observaciones;**

- Daño al nervio auditivo.
- No debe usarse durante el embarazo, cruza la barrera placentaria y dañar el nervio óptico y causar nefrotoxicidad.

## **ETAMBUTOL.**

Agente antimicobacteriano.  
Tabletas 100 mg, 400 mg.

### **Dosis y Administración;**

- Adultos 15 mg/Kg (15-25 mg/Kg) diariamente.
- 30 mg/Kg (25-35 mg/Kg) 3 veces a la semana.
- 45 mg/Kg (40-50 mg/Kg) 2 veces a la semana.
- Niños: Máximo 15 mg/Kg diariamente.

### **Observaciones;**

- Alteración en la percepción o colores, este daño es reversible, sin embargo la ceguera puede ocurrir si el medicamento no se suspende a tiempo.
- Durante el embarazo solo se debe usar si esta droga es necesaria en la fase inicial.

## **KANAMICINA Y AMIKACINA.**

Agentes bactericidas.  
Ampulas de 250 mg, 500 mg ó 1 gr.

### **Dosis y Administración;**

- 15 mg/Kg, (750 mg – 1 gr.) diariamente o 5 días a la semana en inyección profunda.
- La duración de la dosis diaria es de 3-4 meses.

### **Observaciones;**

- Ototoxicidad, vértigo, sordera, nefrotoxicidad reversible.
- No debe usarse durante el embarazo.

## **ETIONAMIDA O PROTIONAMIDA.**

Agentes bactericidas.  
Tabletas de 125 mg ó 250 mg.

### **Dosis y Administración;**

- Máxima diaria 15-20 mg/Kg ó 1 gramo.
- Dosis usual, 500 mg a 1 gramo diario. 50 Kg ó más; 750 mg.  
Menos de 50 Kg; 500 mg

**Observaciones;**

- Gastritis, anorexia, náusea, sabor metálico y sulfuroso, el vómito y salivación excesiva, reacciones psicóticas, alucinaciones, depresión, hipoglucemia en pacientes diabéticos.
- No debe ser utilizada durante el embarazo.

**OFLOXACINA Y CIPROFLOXACINA.**

Agentes bactericidas débiles.

Tabletas 200 – 400 mg de Ofloxacina

Tabletas 250 – 500 mg de ciprofloxacina.

**Dosis y Administración;**

- Ofloxicina: 600-800 mg (3-4 tabletas). Una sola dosis o c/12 hrs. En fase inicial.
- Ciprofloxacina: 1000-1500 mg (4-6 tabletas). Una sola dosis o c/12 hrs. En fase inicial.

**Observaciones;**

- Intolerancia gástrica, anorexia, náusea, vómito, dolor de cabeza, vértigo, cambios de humor y raramente convulsiones.
- Alteraciones en el cartílago de crecimiento.

No debe usarse durante el embarazo.

---

## CONCLUSIONES

Si consideramos que la Tuberculosis afecta a 1 700 millones de individuos en todo el mundo y que después del VIH, es la principal causa de muerte, es importante conocer todos los mecanismos involucrados en su aparición y desarrollo así como las medidas preventivas que se pueden llevar a cabo para evitar infectarnos. Esto nos permitirá tener las herramientas necesarias para identificar a éstos pacientes en el consultorio dental y con ello establecer la conducta a seguir con los mismos.

Es importante hacer énfasis en el uso de barreras de protección, no es necesario aumentarlas, sino simplemente utilizarlas conforme lo establece la norma. También considero de gran interés realizar promoción a la salud en el consultorio no sólo en temas odontológicos puramente sino también, en temas sobre enfermedades sistémicas, que permitan a los pacientes cuidarse y con ello prevenir contagios.

Se debe hacer énfasis en la elaboración de la historia clínica, ya que de ella dependerá la conducta a seguir para cada paciente una vez que se ha establecido el diagnóstico y que se ha determinado que cursa en este caso con tuberculosis y algo muy importante que fue el tema central de este trabajo es conocer los aspectos inmunopatológicos que son los que nos permiten entender la evolución de la enfermedad, no solamente identificarla a través de las manifestaciones clínicas, sino conocer el por qué de esas manifestaciones ya que, una vez que conozcamos las células y mediadores químicos involucrados podremos entender la evolución de la enfermedad y brindar una atención de calidad al paciente.

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Guyton, Arthur C. *Fisiología Médica*, 10a ed. Editorial Interamericana Mc. Graw Hill, 2001. P. p. 534-538
2. Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 14a ed. España, Editorial Mc Graw- Hill, 1998. Tomo II P.p. 827-36
3. Robbins and Cotron. *Phatologic basis of 7th ed.* Editorial Mosby, 2003. P.p. 208-16
4. *Programa de actualización continua de Inmunología*, INER, ed. Intersistema. 2003. P.p. 253-293
5. Corbett EL, Watt JC, Walker N, Maher D, Williams BG, et al. 2003. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic.* Arch. Intern. Med. 163:1009-21
6. Mostrom P, Gordon M, Sola C, Ridell M, Rastogi N. 2002. *Methods used in molecular epidemiology of tuberculosis.* Clin. Microbiol. Infect. 8:694-704
7. Camus JC, Pryor MJ, Medigue C, Cole ST. 2002. *Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv.* Microbiology 148:2967-73
8. Dannenberg AM. 1989. *Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis.* Rev. Infect. Dis. 11(Suppl.) 2:S369-78
9. Hill AV. 2001. *The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility.* Annu Rev. Genomics Hum. Genet. 2:373-400
10. Cervino AC, Lackiss S, Sow O, Bellamy R, Beyers N, et al. 2002. *Fine mapping of a putative tuberculosis-susceptibility locus on chromosome 15q11-13 in African families.* Hum. Mol. Genet. 11:1599-603
11. Marquet S, Schurr E. 2001. *Genetics of susceptibility to infectious diseases: tuberculosis and leprosy as examples.* Drug Metab. Dispos. 29:479-83
12. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. 2000. *Tuberculosis reactions for the diagnosis of mycobacterial disease.* Am. J Does size matter? Utility of. Respir. Crit. Care Med. 162:1419-22
13. Arend SM, Anderson P, van Meijgaarden KE, Skjot RL, Subronto YW, et al. 2000. *Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10.* J. Infect. Dis. 181:1850-54
14. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, LatifM, et al. 2001. *Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:824-28
15. Casanova J-L, Abel L. 2002. *Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model.* Annu. Rev. Immunol. 20:581-620
16. Chakerian AA, Alt JM, Perera TV, Dascher CC, Behar SM. 2002. *Dissemination of Mycobacterium tuberculosis is influenced by host factors and preceeds the initiation of T-cell immunity.* Infect. Immun. 70:4501-9
17. Mitsos L-M, Cardon LR, Ryan L, La-Course R, North RJ, Gros P. 2003. *Susceptibility to tuberculosis: a locus on mouse chromosome 19 (Trl-4)*

- regulates Mycobacterium tuberculosis replication in the lungs.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6610-15
18. Shi L, Jung Y-J, Tyagi S, Gennaro ML, North RJ. 2003. *Expression of Th1-mediated immunity in mouse lungs induces a Mycobacterium tuberculosis transcription pattern characteristics of nonreplicating persistence.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:241-46
  19. Mitsos L-M, Cardon LR, Fortin A, Ryan L, LaCourse R, et al. 2000. *Genetic control of susceptibility to infection with Mycobacterium tuberculosis in mice.* Genes Immun. 1:467-77
  20. Kramnik I, Dietrich WF, Demant P, Bloom BR. 2000. *Genetic control of resistance to experimental infection with virulent Mycobacterium tuberculosis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:8560-65
  21. Spapoval B, Filoche M, Weibel ER. 2002. *Smaller is better-but not too small: a physical scale for the design of mammalian pulmonary acinus.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:10411-16
  22. Sanchez F, Radaeva TV, Nikonenko BV, Persson AS, Sengul S, et al. 2003. *Multigenic control of disease after virulent Mycobacterium tuberculosis infection in mice.* Infect. Immun. 71:126-31
  23. Ragno S, Romano M, Howell S, Pappin DJ, Jenner PJ, Colston MJ. 2001. *Changes in gene expression in macrophages infected with Mycobacterium tuberculosis: a combined transcriptomic and proteomic approach.* Immunology 104:99-108
  24. Manfredi AA, Heltai S, Rovere P, et al. *Mycobacterium tuberculosis exploits the CD95/CD95 ligand system of gamma-delta T cells to cause apoptosis.* Eur J Immunol 1998;28:1798-1806.
  25. Sciorati C, Rovere P, Ferrarini M, et al. *Generation of nitric oxide by the inducible nitric oxide synthase protects gamma delta T cells from Mycobacterium tuberculosis-induced apoptosis.* J Immunol 1999;163:1570-1576.
  26. Amit R, Ashetkar, Bhaskar Saha, et al. *Poly's plea: membership to the club of APCs.* Trends in Immunology 2003;24:485-490.
  27. Jo Rae Wright, et al. *Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense.* The J of Clinical Investigator 2003;111:1453-1455.
  28. Ehrt S, Schnappinger D, Bekiranov S, Drenkow J, Shi S, et al. 2001 *Reprogramming of the macrophage transcriptome in response to interferon-gamma and Mycobacterium tuberculosis: signaling roles of nitric oxide synthase-2 and phagocytic oxidase.* J. Exp. Med. 194:1123-40
  29. Adcock IM. 2001. *Glucocorticoid-regulated transcription factors.* Pulm. Pharmacol Ther. 14:211-19
  30. Means TK, Jones BW, Schromm AB, Shurtleff BA, Smith JA, et al. 2001. *Differential effects to Toll-like receptor antagonist on Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage responses.* J. Immunol. 166:4074-82
  31. Abel B, Thieblemont N, Quesniaux, VJ, Brown N, Mpagi J, et al. 2002. *Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice.* J. Immunol. 169:3155-62

32. Kamath AB, Alt J, Debbabi H, Behar SM. 2003. *Toll-like receptor 4 defective C3H/HeJ mice are not more susceptible than other C3H substrains to infection with Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 71:4112-18
33. Reiling N, Holscher C, Fehrenback A, Kroger S, Kirschning CJ, et al. 2002. *Toll-like receptor (TLR-2) and TLR4-mediated pathogen recognition with Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunol.* 169:3480-84
34. Flynn JL, Chan J. 2001. Immunology of tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 19:93-129
35. Kaufmann SH. 2001. *How can immunology contribute to the control of tuberculosis?* *Nat. Rev. Immunol.* 1:20-30
36. Jung Y-J, La Course R, Ryan L, North RJ. 2002. *Evidence inconsistent with a negative influence of T helper 2 cells on protection afforded by a dominant T helper 1 response against Mycobacterium tuberculosis lung infection in mice*. *Infect. Immun.* 70:6436-43
37. Rolph MS, Raupach B, Kobernick HH, Collins HL, Perarnau B, et al. 2001. *MHC Class Ia-restricted T cells partially account for beta2-microglobulin-dependent resistance to Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Immunol.* 31:1944-49
38. Urdahl KB, Liggitt D, Bevan MJ. 2003. *CD8 T cells accumulate in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected Kb<sup>-/-</sup>-Db<sup>-/-</sup> mice, but provide minimal protection*. *J. Immunol.* 170:1987-94
39. Shaible UE, Collins HL, Priem F, Kaufmann SH. 2000. *Correction of the iron overload defect in beta-2-microglobulin knockout mice by lactoferrin abolishes their increased susceptibility to tuberculosis*. *J. Exp. Med.* 196:1507-13
40. Mason CM, Dobard E, Shellito J, Nelson S. 2001. *CD4 lymphocyte responses to pulmonary infection with Mycobacterium tuberculosis in naive and vaccinated BALB/c mice*. *Tuberculosis* 81:327-34
41. Sanga CA, Mohan VP, Tanaka K, Alland D, Flynn JL, Chan J. 2001. *The inducible nitric oxide synthase locus confers protection against aerogenic challenge of both clinical and laboratory strains of Mycobacterium tuberculosis in mice*. *Infect. Immun.* 69:7711-17
42. Yung Y-J, LaCourse R, Ryan L, North RJ. 2002. *Virulent but not avirulent Mycobacterium tuberculosis can evade the growth inhibitory action of a T helper 1-dependent, nitric oxide synthase 2-independent defense in mice*. *J. Exp. Med.* 196:991-98
43. Cooper AM, Segal BH, Frank AA, Holland SM, Orme IM. 2000. *Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47 mice*. *Infect. Immun.* 68:800-9
44. Tascon RE, Soares CS, Rango S, Stavopoulos E, Hirst EM, Colston MJ. 2000. *Mycobacterium tuberculosis-activated dendritic cells induce protective immunity in mice*. *Immunology* 99:473-80
45. Goldman O, Road M, Medina E. 2002. *Phagocytosis of bacillus Calmette-Guerin-infected necrotic macrophages induces a maturation phenotype and evokes antigen-presentation function in dendritic cells*. *Immunology* 107:500-6
46. DGE/SSA/Departamento de Investigación Epidemiológica, INER.

47. [www.healthopedia.com](http://www.healthopedia.com)
48. [www.americanbionistica.com](http://www.americanbionistica.com)
49. [www.tusalud.com](http://www.tusalud.com)
50. [www.info.gov.htm](http://www.info.gov.htm)
51. [www. Escuela.med.puc.cl](http://www.Escuela.med.puc.cl)
52. [www.efenix.webcindario.com](http://www.efenix.webcindario.com)
53. [www.wililearning.com](http://www.wililearning.com)
54. [www.bikupan.se](http://www.bikupan.se)