



CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

TESIS

**EVALUACIÓN DE LOS LÍPIDOS (COLESTEROL TOTAL, LDL, LDH) DE LOS
PACIENTES CON TUBERCULOSIS ANTES Y DESPUÉS DE LA FASE
INTENSIVA DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO ESTRICTAMENTE
SUPERVISADO EN CASOS NUEVOS DEL IMSS DELEGACIÓN
AGUASCALIENTES DURANTE LOS MESES DE SEPTIEMBRE A ENERO DEL
AÑO 2011 Y 2012.**

Presenta:

Dr. Héctor Jesús Iñiguez Castellanos.

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Medicina Familiar.

Asesor de Tesis:

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

Aguascalientes, Ags. Enero del 2012.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

HÉCTOR JESÚS ÑIGUEZ CASTELLANOS
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

“EVALUACIÓN DE LOS LÍPIDOS (COLESTEROL TOTAL, LDL, LDH) DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS ANTES Y DESPUÉS DE LA FASE INTENSIVA DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO ESTRICTAMENTE SUPERVISADO EN CASOS NUEVOS DEL IMSS DELEGACIÓN AGUASCALIENTES DURANTE LOS MESES DE SEPTIEMBRE A ENERO DEL AÑO 2011 Y 2012.”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Familiar

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 3 de Febrero de 2012.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL AGUASCALIENTES
COORDINACION DE EDUCACION EN SALUD

Aguascalientes, Ags. A 01 Febrero del 2012

Al: **PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACION**

De: **DR. CARLOS PÉREZ GUZMÁN**

MEDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA.

ASUNTO:

Por medio de este conducto le informo que el Dr. Héctor Jesús Iñiguez Castellanos, Residente de Tercer Año de Medicina Familiar y cuyo proyecto de tesis "**EVALUACIÓN DE LOS LÍPIDOS (COLESTEROL TOTAL, LDL, LDH) DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS ANTES Y DESPUÉS DE LA FASE INTENSIVA DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO ESTRICTAMENTE SUPERVISADO EN CASOS NUEVOS DEL IMSS DELEGACIÓN AGUASCALIENTES DURANTE LOS MESES DE SEPTIEMBRE A ENERO DEL AÑO 2011 Y 2012**", se ha concluido satisfactoriamente.

Numero de registro: **R-2011-101-21** del Comité Local de Investigación No. 101.

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: TESIS.

El residente asistió a las asesorías correspondientes y realizo las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que haga definitiva ante el comité local, quedando pendiente su titulación, la cual depende de los tiempos y formas establecidas por la normatividad de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Sin más por el momento y quedando a sus ordenes para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE:

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

*profesor titular de la residencia de Medicina Familiar de la UMA.

c.c.p. Dra. Ana Hortensia López Ramírez. Coordinadora de la residencia de Medicina Familiar.

c.c.p. Dra. Martha Elena Trujillo Avalos. Coordinadora Delegacional de Investigación en Salud.

c.c.p. Dr. Carlos Alberto Prado Aguilar. Coordinador Auxillar Delegacional de Investigación en salud.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL AGUASCALIENTES
COORDINACION DE EDUCACION EN SALUD

Aguascalientes, Ags. A 01 Febrero del 2012

Al Dr. **CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR.**

COORDINADOR AUXILIAR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

De Dr. CARLOS PEREZ GUZMAN

MEDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA.

ASUNTO:

Por medio de este conducto le informo que el Dr. Héctor Jesús Iñiguez Castellanos, Residente de Tercer Año de Medicina Familiar y cuyo proyecto de tesis **"EVALUACIÓN DE LOS LÍPIDOS (COLESTEROL TOTAL, LDL, LDH) DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS ANTES Y DESPUÉS DE LA FASE INTENSIVA DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO ESTRICTAMENTE SUPERVISADO EN CASOS NUEVOS DEL IMSS DELEGACIÓN AGUASCALIENTES DURANTE LOS MESES DE SEPTIEMBRE A ENERO DEL AÑO 2011 Y 2012"**, se ha concluido satisfactoriamente.

Numero de registro: **R-2011-101-21** del Comité Local de Investigación No. 101.

Elaborado de acuerdo a la opción de titulación: TESIS.

El residente asistió a las asesorías correspondientes y realizo las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconveniente de que haga definitiva ante el comité local, quedando pendiente su titulación, la cual depende de los tiempos y formas establecidas por la normatividad de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Sin más por el momento y quedando a sus ordenes para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE:

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

*profesor titular de la residencia de Medicina Familiar de la UMA.

c.c.p. Dra. Ana Hortensia López Ramírez. Coordinadora de la residencia de Medicina Familiar.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Carlos Pérez Guzmán, por la inestimable ayuda que me ha prestado durante la investigación, redacción y elaboración de esta tesis.

A mis padres J. Jesús y Eustolia agradezco el amor, comprensión y ayuda, me han forjado los valores y principios de la persona que soy, me enseñaron a salir adelante, gracias por su sacrificio y esfuerzos, que dios los conserve en el cielo juntos por siempre.

A mis primas Xochilt y Zamak por su constante apoyo, por sus palabras de ánimo y cariño incondicional.

A mi sobrino Carlos, por su apoyo y ayuda incondicional en los momentos en los que se presentaron los obstáculos, y mas lo necesite.

Así mismo quiero dar las gracias a la Coordinación de Medicina Familiar, la Coordinación de Enseñanza, el departamento de Investigación, el departamento de Epidemiología, las bibliotecas de los Hospitales Generales de Zona numero 1 y 2, el Laboratorio Clínico del Hospital General de zona numero 1, el Instituto Mexicano del Seguro Social, todos ellos de el Estado de Aguascalientes, por haberme proporcionado la inspiración, y el entorno profesional para la realización de este trabajo. Tengo una deuda de gratitud con mis maestros los cuales colaboraron directamente en las múltiples cuestiones relacionadas con la preparación y producción de esta tesis.

DEDICATORIA:

Para ti mi amada Rosa, gracias por tu apoyo incondicional, ya que sin tu presencia todo lo que soy y lo que he logrado no sería posible, tu amor incondicional, el comprender y compartir conmigo el ideal de la superación personal a través de tu desempeño profesional como testimonio de tu gran amor y cariño. A mis hijos Gidthbourn y Ed'Huanhundre, que son la luz de mi vida, gracias dios por la dicha tan grande que me has dado al permitirme formar parte de sus vidas, porque su amor fue el motor que impulso cada una de mis derrotas y victorias, a los tres gracias por perdonar las largas ausencias, que en ocasiones no me permitieron estar presente físicamente en sus logros, o en los momentos en los que ocupaban a su esposo y padre.

Mi amor siempre está con ustedes, gracias.

Héctor J.I.C.

CONTENIDO:

INDICE DE TABLAS..... 4

INDICE DE DIAGRAMAS 4

INDICE DE GRAFICOS 5

ACRONIMOS..... 6

RESUMEN 8

ABSTRACT 9

INTRODUCCION 10

ANTECEDENTES 12

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 13

 Título 13

 Sujeto de estudio 13

 Objeto de estudio..... 13

 Contexto..... 13

 Características socioeconómicas y culturales de la población en estudio..... 13

 Panorama del estado de salud..... 14

 Descripción del sistema de atención de la salud..... 16

 Panorama del sistema de atención en salud..... 16

 Naturaleza del problema..... 22

 Nivel del conocimiento 23

 Distribución del problema 23

 Magnitud y Trascendencia..... 23

 Factores relacionados con el problema..... 26

 Del Mycobacterium Tuberculosis 26

 Factores relacionados con el paciente 26

 Factores relacionados con el médico 26

Factores relacionados con la institución 26

ARGUMENTOS CONVENIENTES DE QUE EL CONOCIMIENTO DISPONIBLE NO ES SUFICIENTE PARA SOLUCIONARLO. 26

 Falta de claridad..... 26

BREVE DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS OTROS PROYECTOS RELACIONADOS CON EL MISMO PROBLEMA. 28

DESCRIPCIÓN DEL TIPO DE INFORMACIÓN QUE SE ESPERA OBTENER COMO RESULTADO DEL PROYECTO Y COMO SE UTILIZARA PARA SOLUCIONAR EL PROBLEMA..... 30

LISTA DE LOS CONCEPTOS INDISPENSABLES UTILIZADOS EN EL PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 31

OBJETIVO PRINCIPAL. 31

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... 31

MARCO TEÓRICO. 32

 Historia de las técnicas de medición de Colesterol..... 35

 Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES)..... 37

 Sistema inmunológico y su relación con el colesterol. 39

JUSTIFICACIÓN. 44

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 44

OBJETIVOS. 44

 Objetivo general..... 44

 Objetivos específicos..... 45

HIPOTESIS DE INVESTIGACION. (Hipótesis de trabajo) 46

 Hipótesis del objetivo general..... 46

 Hipótesis de los objetivos específicos. 46

MATERIAL Y MÉTODOS..... 47

 Diseño del estudio. 47

 Descripción del estudio..... 47

Criterios de inclusión.....	47
Criterios de exclusión.	48
Criterios de eliminación.	48
Grupos.	48
Tamaño de la muestra.	49
Análisis de datos.	49
Logística.	50
ASPECTOS ÉTICOS.....	51
RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.	51
Humanos.	51
Materiales.	52
Financieros.....	52
IMPACTO DEL ESTUDIO.	52
MEDIDAS DE SEGURIDAD.	53
CRONOGRAMAS DE ACTIVIDADES.	54
RESULTADOS.	55
Aspectos sociodemográficos.	55
Aspectos de la enfermedad.	55
DISCUSIÓN.....	59
INCONVENIENTES DEL ESTUDIO.	61
GLOSARIO.	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	64

INDICE DE TABLAS:

	Pág.
Tabla I.- Cronograma de actividades por actividad.	51
Tabla II.- Cronograma de actividades por visita.	51
Tabla III.- Edad y sexo de pacientes con Tuberculosis Pulmonar.	52
Tabla IV.- Cifras del perfil lipidico de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar.	54
Tabla V.- Niveles promedio del perfil lipidico al inicio y al final del tratamiento antituberculoso.	55
Tabla VI.- Niveles promedio (media-rango) del perfil lipidico al inicio y al final del Tratamiento Antituberculoso.	55

INDICE DE DIAGRAMAS:

Diagrama I.- Flujograma de seguimiento a pacientes con sintomatología sospechosa de Tuberculosis Pulmonar.	17
Diagrama II.- Flujograma de tratamiento para pacientes con Tuberculosis Pulmonar.	18
Diagrama III.- Pirámide de tratamiento (TAES).	35
Diagrama IV.- Esquema del modelo del mosaico fluido de membranas.	37
Diagrama V.- Esquema de la ubicación del colesterol en la membrana plasmática.	38
Diagrama VI.- Esquema de los mecanismos inmunológicos efectores en Tuberculosis Pulmonar.	39
Diagrama VII.- Esquema de un RAFT.	40

INDICE DE GRAFICOS:

	Pág.
Grafica I. Niveles del perfil lipidico al inicio y al final del Tratamiento antituberculoso.	50



ACRONIMOS:

4-AAP, 4-Amino-Antipirina

BARR, Bacilo Acido-Alcohol Resistente

BCG, Bacilo de Calmette y Guérin

BK, Bacilo de Koch

CDC, Centro de Control y Prevención de Enfermedades

DOTS, Directly Observed Short Course

E, Etambutol

EAS, Sociedad Europea de Aterosclerosis

EDTA, Acido Etilendiaminotetraacetico

H, Isoniacida

IC, Intervalo de Confianza

IMSS, Instituto Mexicano del Seguro Social

INEGI, Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía

INER, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

ISEA, Instituto de Salud de Estado de Aguascalientes

ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

HDL, high Density Lipoprotein

LDL, Low Density Lipoprotein

mg/dl, miligramos por decilitro

NIST, National Institute of Standards and Technologic

ODM, objetivo de desarrollo del milenio

OMS, Organización Mundial de la Salud

ONU, Organización de las Naciones Unidas

OPS, Organización Panamericana de Salud

POD, Peroxidasa

PPD, Derivado Proteico Purificado

PPD RT 23, Derivado Proteico Purificado lote RT23

PPD S, Derivado Proteico Purificado estándar

R, Rifampicina

RR, Riesgo Relativo

S, Estreptomicina

SIDA, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SINAVE, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica

TAES, Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

TBP, Tuberculosis Pulmonar

UFC, Unidades Formadoras de Colonias

UMF, Unidad de Medicina Familiar

UT, Unidades de Tuberculina

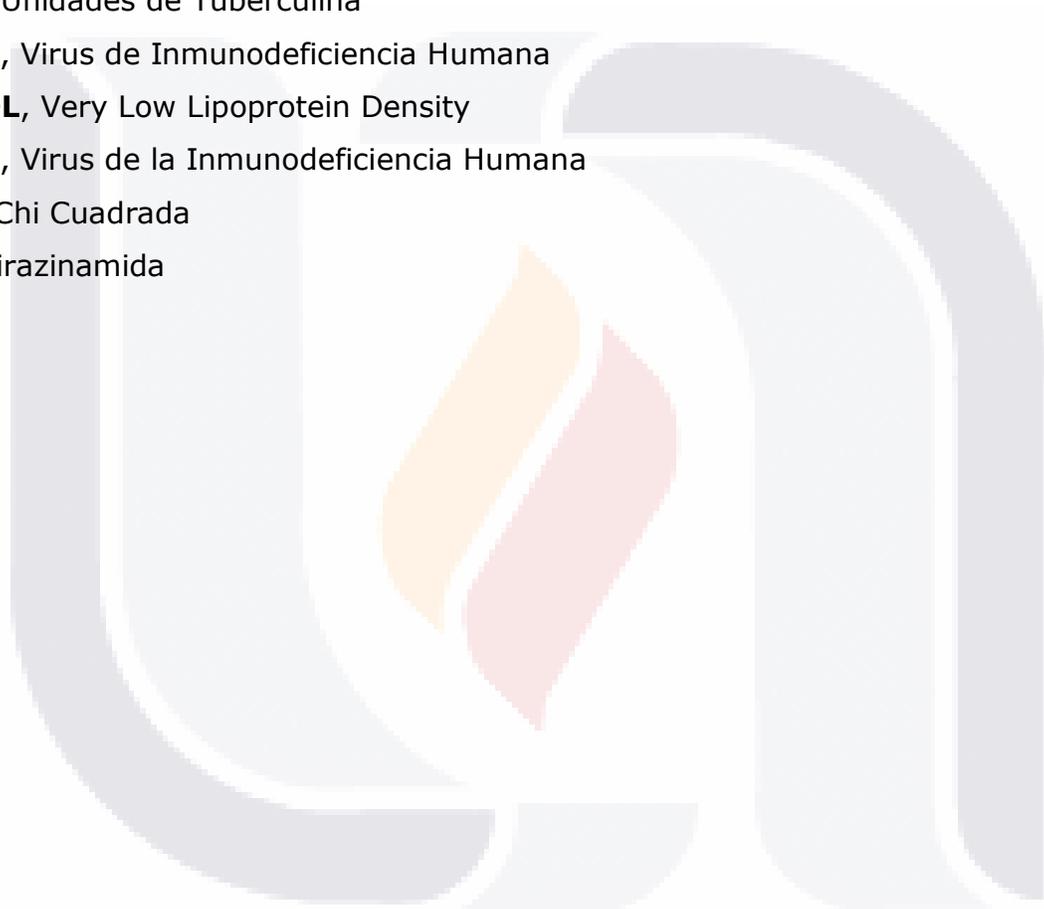
VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana

VLDL, Very Low Lipoprotein Density

VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana

X², Chi Cuadrada

Z, Pirazinamida



RESUMEN:

El tratamiento para casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar (TBP) es largo y de difícil adherencia. Entre un tercio y la mitad de los pacientes abandonan el tratamiento, lo que potencialmente genera falla terapéutica y resistencia micobacteriana. Encontramos al igual que otros autores que la TBP se asocia a niveles bajos de colesterol total sérico, en un estudio clínico controlado se demostró que una dieta rica en colesterol acelera significativamente la negativización bacteriológica del esputo, en comparación con una dieta normal, en pacientes hospitalizados durante la fase intensiva del tratamiento.

Así, es evidente que la hipocolesterolemia es adversa para el huésped durante la TBP, lo que concuerda con estudios in vitro que muestran que macrófagos y linfocitos requieren colesterol para fagocitar y/o eliminar micobacterias.

OBJETIVO: evaluar los niveles séricos del perfil lipídico, antes del inicio del Tratamiento Antituberculoso Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en pacientes adultos, con enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, y al término de la fase intensiva del TAES.

MATERIAL Y METODOS: es un estudio clínico, longitudinal, prospectivo, comparativo en pacientes adultos con TBP, (casos nuevos reclutados de la consulta externa del IMSS del Estado de Aguascalientes y comprobados mediante cultivo y/o biopsia) después de firmar carta de consentimiento informado, se procederá a tomar perfil de lípidos séricos, antes de iniciar y al finalizar la administración del TAES. La variable primaria de desenlace será la comparación de las cifras del perfil lipídico. Si un paciente abandona el tratamiento se considerará fracaso y se incluirá en el análisis.

RESULTADOS: las muestras obtenidas de perfil lipídico al inicio y al final de la etapa intensiva del TAES (2 meses) no presentan diferencia estadística significativa.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis Pulmonar, Perfil de Lípidos, Colesterol, Triglicéridos, VLDL, HDL, LDL.

ABSTRACT:

The treatment for Pulmonary Tuberculosis new cases (TBP) is long and hard to grip. Between one third and half of patients stop treatment, potentially one third and half of patients stop treatment, potentially generates mycobacterial treatment failure and resistance. We found like others that TBP is associated with low serum total cholesterol in a controlled clinical trial showed that a diet rich in cholesterol significantly accelerates bacteriologic sputum negative conversion compared to a normal diet, in patients hospitalized during the intensive phase of treatment.

Thus, it is evident that the hypocholesterolemia is adverse to the host during the TBP, which is consistent with in vitro studies showing that macrophages and lymphocytes require cholesterol phagocytose and/or eliminate mycobacteria.

OBJETIVE: to evaluate serum lipid profile before the start of TB treatment Directly Observed Short Course (DOTS) in adult patients with TBP disease, and End of the intensive phase of DOTS.

MATERIAL AND METHODS: a randomized trial, longitudinal, prospective, comparative trial in adult patients with TBP (new cases recruited from the outpatients department of the State of Aguascalientes IMSS and tested by culture and/or biopsy) after signing a letter of consent informed, proceed to take serum lipid profile before beginning and end of the administration of DOTS. The primary outcome variable will be the comparison of the figures in the lipid profile. If a patient leaves treatment failure is considered and included in the analysis.

RESULTS: the lipid samples from the beginning and end of the intensive phase of DOTS (2 months) do not show significant statistical difference.

KEY WORDS: Pulmonary Tuberculosis, Lipid Profile, Cholesterol, triglycerides, VLDL, HDL, LDL.

INTRODUCCION:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población del planeta se encuentra infectada por su agente etiológico, *Mycobacterium tuberculosis* ^[1], y actualmente es la principal causa de mortalidad ocasionada por un solo agente microbiano ^[2]. Cada año se presentan en el mundo más de 10 millones de casos nuevos y 3.5 millones de defunciones por tuberculosis, actualmente los países que ocupan los primeros lugares con alta prevalencia de tuberculosis son Bangladesh, Brasil, China, India, Indonesia, Pakistán y la Federación Rusa.

México es un país que se encuentra en vías de desarrollo, donde la Tuberculosis es prevalente, y continúa siendo la principal causa de muerte entre las enfermedades bacterianas producidas por un solo patógeno. ^[1] La TBP es una enfermedad potencialmente curable, aunque la eficacia final del tratamiento depende de los fármacos antituberculosos empleados, de la adherencia terapéutica del paciente, de la sensibilidad del bacilo a los fármacos antituberculosos, y del control de posibles enfermedades asociadas. ^[3]

La familia *Mycobacteriaceae* contiene el género *Mycobacterium* el cual agrupa bacilos débilmente gran-positivos, pleomórficos, delgados, ligeramente curvo o recto, que a veces se ramifican o forman filamentos. Son bacilos aerobios no esporuladores e inmóviles de 0,2-0,6 x 1-10mm, tienen requerimientos nutricionales exigentes y crecimiento lento en el laboratorio. Una vez teñidos, los bacilos también son refractarios a la decoloración con soluciones ácidas, de donde proviene el nombre de bacilos acidorresistentes. ^[3]

La Tuberculosis es la enfermedad micobacteriana humana clásica. La vía de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* consiste en la inhalación de aire con partículas infectadas que alcanzan la vía aérea terminal. Una vez deglutidos por los macrófagos alveolares, los bacilos comienzan a multiplicarse libremente y acaban destruyendo las células fagocitarias. De esta manera, se produce un ciclo posterior de fagocitosis por los macrófagos y linfocitos, que

emigran hacia el foco de infección; finalmente, se produce la destrucción celular ^[3]. La inmunidad del hospedador a *Mycobacterium tuberculosis* depende de que ocurra una respuesta celular antimicobacteriana que active los macrófagos para que produzcan la muerte o restrinjan el crecimiento de los microorganismos intracelulares. ^[3]

El colesterol es un grupo hidroxilo secundario en la posición c3. Se sintetiza en diferentes tejidos, pero en especial en el hígado y en la pared intestinal, aproximadamente tres cuartas partes de colesterol se forman por síntesis, mientras que el cuarto restante proviene de la alimentación. ^[4]

Un mecanismo por el cual el colesterol podría ser benéfico para el ser humano durante la infección tuberculosa es su efecto sobre el linfocito y el macrófago. La membrana celular contiene un alto contenido de lípidos, y el colesterol constituye aproximadamente el 30% de ellos. Por lo tanto, este elemento participa en la fluidez de la membrana celular. Y se ha demostrado que el contenido del colesterol en la membrana de los linfocitos del humano es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica. ^[5]

Para lograr una evolución favorable de la Tuberculosis Pulmonar es necesario el buen funcionamiento de las defensas inespecíficas y específicas (sistema inmunológico) del huésped, las cuales pueden ser influidas por diversos nutrientes. En este sentido, algunos estudios han mostrado que el colesterol es un nutriente cuya deficiencia ocasiona un mal pronóstico en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar. ^[6,7]

ANTECEDENTES:

Kozarevic y col., en un estudio en Yugoslavia, encontraron que los promedios de colesterol sérico en los individuos que murieron por enfermedades no cardiovasculares, tales como cáncer, tuberculosis y cor pulmonale, fueron significativamente menores en relación a los individuos que sobrevivían, se examinó en una cohorte de 11.121 hombres en Yugoslavia de 35 - 62 años en el momento de su examen inicial (1964 a 1965). El colesterol sérico se relacionó negativamente con la mortalidad, es decir, los que tienen un colesterol más bajo experimentaron una mayor mortalidad que aquellos con el colesterol alto, la mortalidad por cáncer no presentó una relación estadísticamente significativa con la presencia de colesterol en suero, pero fueron las enfermedades respiratorias graves las que se relaciona con una alta mortalidad y disminución del colesterol sérico, esto fue publicado en la revista Am J Epidemiol en el año 1981. ^[8]

Harris y col., en 1992 en su estudio: The low cholesterol-mortality association in a national cohort. Publicado en la revista J. Clin Epidemiol reportaron una asociación entre hipocolesterolemia y la mortalidad en pacientes con enfermedades no cardiovasculares, entre ellas la tuberculosis. La relación de colesterol sérico y la mortalidad se analizó en los datos del estudio de NHANESI (Seguimiento Epidemiológico NHEFS) que reunió 10,295 personas de 35-74 años, 5.833 mujeres con 1.281 muertes y 4.462 hombres con 1.748 defunciones (seguimiento = 14.1 años). El colesterol sérico por debajo de 4,1 mmol/l se asoció con mayor riesgo de muerte en comparación con el colesterol sérico de 4.1 a 5.1 mmol/l, Riesgo Relativo (RR) para las mujeres = 1,7, con intervalo de confianza de 95% (IC)= (1, 2, 2, 2); para hombres (RR)=1,4 (IC) =95% (1, 1, 1, 7). Sin embargo la hipocolesterolemía y su asociación con la mortalidad fue más significativa en los primeros 10 años. ^[9].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

TÍTULO:

Evaluación de los lípidos (colesterol total, VLDL, LDL, LDH) de los pacientes con tuberculosis antes y después de la fase intensiva del tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado en casos nuevos del IMSS delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre a enero del año 2011 y 2012.

Sujeto de estudio: Pacientes tuberculosos, de reciente diagnóstico (clasificación 3 de la OMS).

Objeto de estudio: Comparar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, de los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar.

Contexto: Instituto Mexicano del Seguro Social del Estado de Aguascalientes.

Características socioeconómicas y culturales de la población en estudio.

Aguascalientes cuenta con una población total de 1'184,966 habitantes, de los cuales 576,638 viven en el municipio de Aguascalientes, el 48% corresponde a hombres y el 52% son mujeres. De esta población, el 32% tiene menos de 15 años, y el 63% son de 15 a 64 años, y solo el 5% de habitantes cuenta con más de 65 años.

Indicador socioeconómico: el grado promedio de escolaridad para la población del estado es de 9.2 (preparatoria incompleta) ya que aproximadamente el 95% de la población de 6 a 14 años acude a la escuela, contando con un 5% de analfabetismo en mayores de 15 años.

Más del 97% de la población cuenta con alcantarillado y agua potable intradomiciliaria, además de luz eléctrica, la población económicamente activa es del 36% aproximadamente, trabajando en la industria manufacturera y la comercial, que son las dos principales actividades económicas. El 93% de la población es de religión católica. ^[Fuente INEGI]

Panorama del estado de salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población del planeta se encuentra infectada por su agente etiológico, *Mycobacterium tuberculosis* ^[1], y actualmente es la principal causa de mortalidad ocasionada por un solo agente microbiano ^[2]. Cada año se presentan en el mundo más de 10 millones de casos nuevos y 3.5 millones de defunciones por tuberculosis.

Desde 1985 se ha registrado una disminución de los casos de tuberculosis sobre todo en los países industrializados.

En la publicación de la revista *Clinical Chest Med* de 1987 el autor Martin TR. ^[9], hace referencia a la relación que existe entre la mala nutrición y las enfermedades pulmonares. Así como Chevalier P. y col., en la revista *Sante* del año 1996 ^[10] hacen referencia a la pobre respuesta del sistema inmunológico ante la deficiencia de nutrientes esenciales presentes en los niños mal nutridos.

En un estudio publicado en la *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)*, realizado en 1998 por Villarreal H, Pérez-Guzmán C. y col. se observó que además de la virulencia propia del bacilo tuberculoso, la respuesta inmunológica del huésped juega un rol importante en la presentación clínica de la enfermedad, efectuado este estudio en pacientes mexicanos con Tuberculosis Pulmonar. ^[6]

En el año 2002 Pérez-Guzmán C, Vargas MH, y col., en la *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en México (INER)*, ^[11] encontraron que la gran mayoría de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar (95.8%) tenían

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

niveles séricos de colesterol total de 220 mg/dl o menores, y que más de la mitad (55.9%) estaban por debajo de 141 mg/dl, asociando como hallazgo frecuente la hipocolesterolemía a la presencia de Tuberculosis Pulmonar.

Estos resultados concuerdan con lo encontrado en sujetos africanos con Tuberculosis Pulmonar, en quienes los niveles de colesterol sérico se encontraron disminuidos (menor de 140 mg/dl) publicado por Taylor GO, Bamgboye AE. en el año 1979 en la revista The American Journal Clinical Nutrition ^[12].

En el estudio Tuberculosis miliar en Tuberculosis de reactivación, se realizó un informe de 36 pacientes comparándolos con formas puras, la hipocolesterolemia inferior a 90 mg/dl se asoció a una mayor mortalidad de pacientes con tuberculosis miliar publicada por Pérez-Guzmán C, Vargas MH, y col., en la Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el año 1999 ^[13].

Para el año 2007, la incidencia global de tuberculosis fue de 10.5 casos por 100,000 habitantes en el sur de Texas y de 38 por 100,000 habitantes en el noreste de México, actualmente los países que ocupan los primeros lugares con alta prevalencia de tuberculosis son Bangladesh, Brasil, China, India, Indonesia, Pakistán y la Federación Rusa.

Durante el año 2010 se efectuaron en el estado de Aguascalientes por el Instituto de Salud del Estado (ISEA), un total de 7680 detecciones, para los pacientes con signos y síntomas compatibles con Tuberculosis Pulmonar, distribuidas de la siguiente forma: 3480 en jurisdicción I, 2550 en jurisdicción II y 1650 en la Jurisdicción III. ^[Fuente ISEA 2010]

De la misma forma el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta con metas para la realización de las detecciones, estas se basan en el número total de mujeres (20 a 59 años), hombres (20 a 59 años) y adulto mayor (60 o más años); de la siguiente forma: Mujeres 0.25% como meta mensual y 3% como meta anual, Hombres 0.25% mensual y 3% anual, Adulto mayor 0.25% mensual y 3% anual. Las cantidades realizadas en cada unidad de Medicina Familiar dependen del número total de derechohabientes que tiene cada centro. ^[Fuente IMSS 2010]

De forma permanente se cuenta con el apoyo del Laboratorio Estatal de Salud del estado de Aguascalientes para la confirmación de los casos en los que el resultado se encuentra dudoso, a través de cultivos, este departamento se encuentra debidamente certificado. En el Instituto Mexicano del Seguro Social solo se realizan las pruebas de BARR en sus instalaciones.

Descripción del sistema de atención de la salud.

En el estado de Aguascalientes, dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se cuenta con 10 Unidades de Medicina Familiar (UMF), y 2 Hospitales Generales de Zona, se cuenta con 7 médicos epidemiólogos, uno en cada Hospital General de Zona y el resto distribuidos en las Unidades de Medicina Familiar numero: 1, 7, 8, 9 y 10, se cuenta con el servicio de Neumología, en ambos Hospitales Generales, así como en la Unidad Médica de Atención Ambulatoria. [Fuente IMSS delegación Aguascalientes]

Dentro del Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA), se cuenta con el laboratorio Estatal de salud, sitio donde se estudian y realizan los cultivos para determinar si hay o no presencia de *Mycobacterium tuberculosis*.

Cabe mencionar que en todas las Unidades de Medicina Familiar y Hospitales Generales de Zona, cuentan con un encargado del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES).

Panorama del sistema de atención en salud.

En la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos se establece el derecho universal de la protección de la salud ^[14]. En el artículo 2 de la nueva ley del Instituto Mexicano del Seguro Social establece que la seguridad social tiene la finalidad de garantizar el derecho a la salud, la asistencia médica, la protección del los medios de subsistencia y los servicios sociales necesarios para el bienestar individual y colectivo. ^[15]

El Sistema de Salud del Estado de Aguascalientes, está constituido por los sectores privado y público. El sector público está integrado por 3 instituciones,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

con una inversión del 20.9% del gasto público total de salud. La Seguridad social: que presta servicio a sus derechohabientes, como el IMSS que asegura al 44.8% de la población (530,445 habitantes), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) que atiende al 1.3% de la población (77,643 habitantes) y el Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA) responsable de forma directa de la atención integral a la población abierta con cobertura potencial de 408,000 habitantes. (Fuente INEGI censo 2010)

Dentro de las Guías de Práctica Clínica, que integran el Catálogo Maestro, se presentan las acciones que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012. Encontrando: Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar 2008, y las Normas Oficiales Mexicanas: NOM-006-SSA2-1993 Para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria en Salud, NOM-017-SSA2-1994 para la Vigilancia Epidemiológica, NOM-023-SSA2-1994 Para el Control, Eliminación, y Erradicación de las Enfermedades Evitables por Vacunación, y NOM-166-SSA1-1997 para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios Clínicos. (Descritas a continuación).

A nivel nacional se lleva a cabo el programa que establece la Secretaría de Salud en su Programa de Acción Específico 2007-2012 de Tuberculosis, de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, apegados a los programas de detección de Tuberculosis Pulmonar, establecidas en el "Plan Mundial para detener la Tuberculosis Pulmonar 2006-2015" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) de las Naciones Unidas (ONU), El documento constituye una guía valiosa y representa una gran oportunidad para la consolidación de los diferentes componentes del Programa de Acción, al promover las medidas institucionales necesarias para el control de la tuberculosis en el país.

La detección de los casos contagiosos de Tuberculosis Pulmonar, identificados en los pacientes con síntomas respiratorios sugestivos es un

componente esencial para el control de esta enfermedad. Para ello se realizan diversas actividades de promoción de la salud orientadas a la identificación de signos y síntomas tempranos entre la población en riesgo, así como al fomento de las medidas preventivas como el mejoramiento del estado nutricional, aplicación de Bacilo de Calmette y Guérin (BCG) en los recién nacido y búsqueda oportuna de atención médica en presencia de síntomas compatibles con la enfermedad (NOM 023-SSA2-1994 para el Control, Eliminación y Erradicación de las Enfermedades evitables por Vacunación). La detección temprana de casos permite iniciar el tratamiento con oportunidad y aumentar las tasas de curación en la población afectada, a ello contribuye la búsqueda activa de casos y contactos que se realiza, en particular en áreas y grupos vulnerables con mayor potencial de transmisión: prisiones, personas con VIH/SIDA, comunidades indígenas, jornaleros, migrantes y personas con diabetes, principalmente. La sensibilización al personal de salud y la información a la población, sobre la importancia de la tuberculosis y las medidas de protección para el auto-cuidado, así como la participación activa y la incorporación efectiva de la comunidad, en la búsqueda de síntomas respiratorios, uso adecuado de los Servicios de Salud y control de otros determinantes que facilitan su aparición, son mecanismos adicionales que contribuyen en la prevención y control de la enfermedad.

La administración oportuna de los medicamentos antituberculosos logra rápidamente que los pacientes dejen de ser contagiosos, cortando así la cadena de transmisión. El tratamiento se prescribe por el personal de salud y se divide en: primario acortado, retratamiento primario, retratamiento estandarizado y retratamiento individualizado. Cualquiera de estos esquemas de tratamiento debe ser prescrito por personal de salud capacitado en el tratamiento de casos de tuberculosis.

El marco jurídico con fundamento en la Ley General de Salud que reglamenta el derecho a la protección de la salud definido en el artículo 2do de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, se establecen las

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

bases y modalidades para el acceso a los servicios y la concurrencia de la federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. El propósito de la misma es el de abatir los rezagos en la atención a la salud de la población en condiciones de pobreza, así como prevenir las enfermedades y superar los principales obstáculos para una vida sana, con acciones dirigidas a los lugares donde más se necesitan. Para lograrlo se requiere promover el auto-cuidado de la salud, a través de acciones de participación y educación comunitaria, y fomentar la prevención de enfermedades asociadas al rezago social que persisten en la actualidad, como es el caso de la Tuberculosis Pulmonar, otras enfermedades transmisibles y la desnutrición. ^[14]

Por su parte, la Norma Oficial Mexicana NOM006-SSA2-1993, para la prevención y control de la Tuberculosis Pulmonar en la atención primaria a la salud, cuya observancia es obligatoria para los sectores público, social y privado, establece los procedimientos y lineamientos que todos los prestadores de servicios del Sistema Nacional de Salud deben aplicar para el control estandarizado de la tuberculosis en México. Paralelamente, la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis, se sustenta en la NOM-017-SSA2-1994, y en los instrumentos y mecanismos regulatorios establecidos para tal fin en el marco del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Otros lineamientos normativos de importancia para la información en tuberculosis lo constituye la NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico, que define los criterios técnicos y administrativos en la elaboración, interpretación, uso y archivo del expediente clínico. Así mismo la Norma Oficial Mexicana (NOM 166-SSAA2-1997 para la Organización y Funcionamiento de los Laboratorios Clínicos).

Diagrama I. flujograma de seguimiento para pacientes con sintomatología sospechosa de TBP.

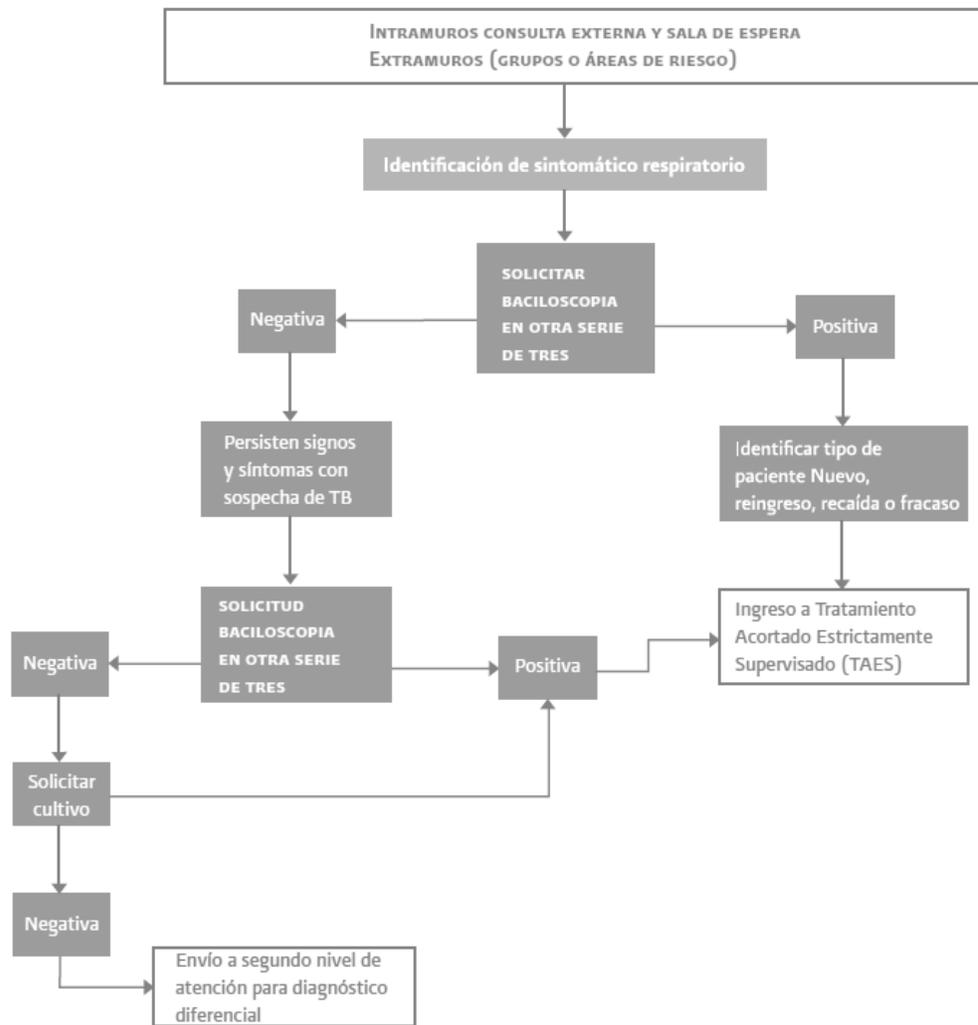
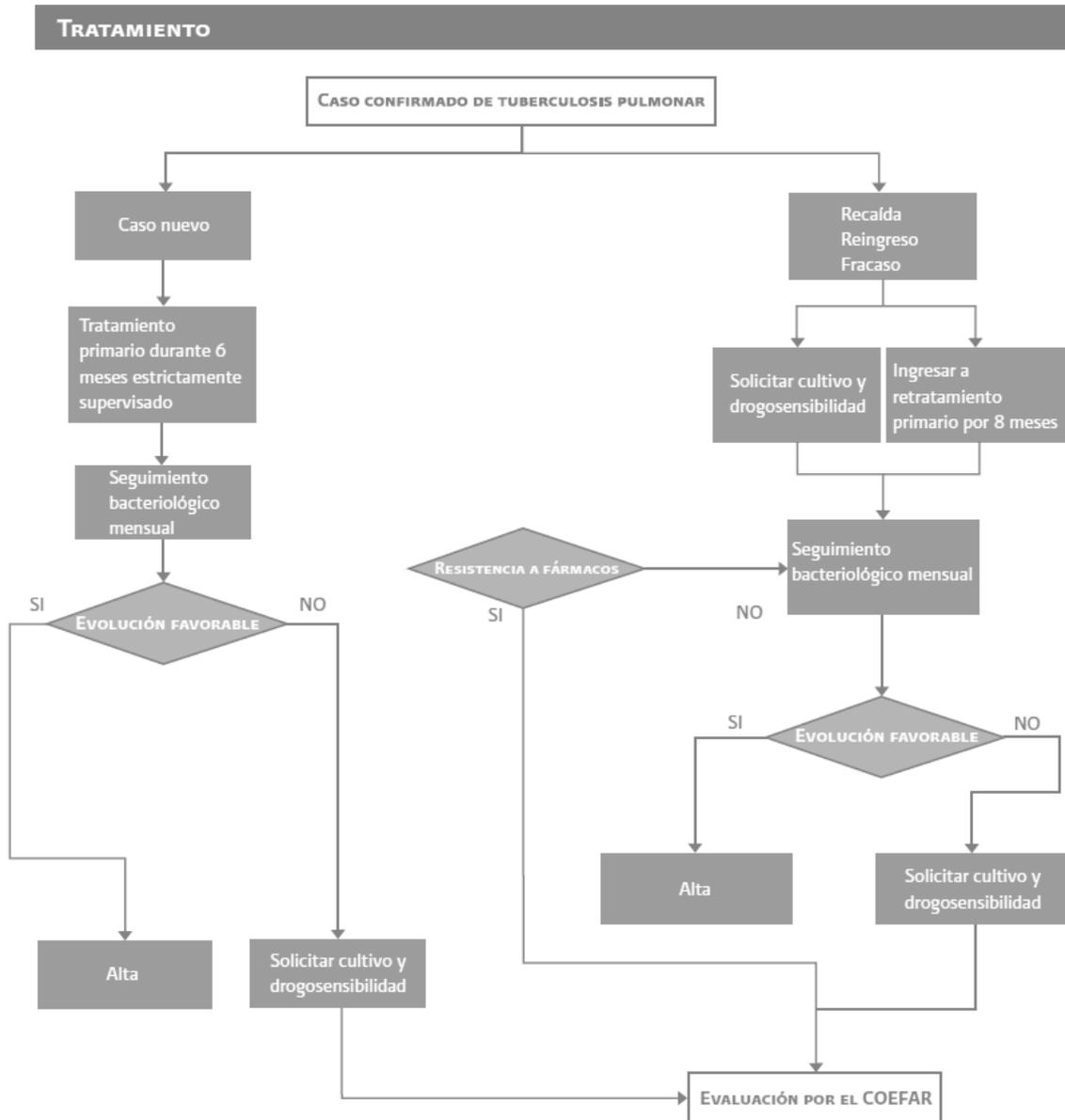


Diagrama II. Flujograma de tratamiento para pacientes con TBP.



Naturaleza del problema.

En México la salud cuenta con una estructura firme que abarca a todos los sectores de la población mediante los instrumentos que para este fin se han creado.

El tratamiento para casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar es largo (6 meses) y de difícil adherencia. Entre un tercio y la mitad de los pacientes abandonan el tratamiento, lo que potencialmente genera falla terapéutica y resistencia micobacteriana.

Los autores de trabajos publicados han encontrado que la Tuberculosis Pulmonar se asocia a niveles bajos de colesterol total sérico, así, es evidente que la hipocolesterolemia es adversa para el huésped durante la Tuberculosis Pulmonar ^[8,9] lo que concuerda con estudios in vitro que muestran que macrófagos y linfocitos requieren colesterol para fagocitar y/o eliminar micobacterias. ^[5, 7,16]

Más de 36 millones de pacientes han sido tratados con éxito por medio de las estrategias implementadas por la OMS desde 1995, sin embargo, a pesar de que se ha predicho una disminución en la incidencia de la tuberculosis, el número de casos nuevos continúa en aumento llegando a los 10 millones en el 2010 aproximadamente. Aunque hay maneras de reducir la susceptibilidad a la infección y una vacuna de alta eficacia para impulsar su prevención, es necesario establecer el diagnóstico temprano y oportuno para interrumpir su transmisión.

Ya se encuentra establecido que existe asociación entre la hipocolesterolemia y la Tuberculosis Pulmonar, así como la esterilización de cultivos de pacientes a los cuales se les administro una dieta con colesterol ^[13], sin existir una medición de colesterol y triglicéridos séricos al terminar la primera fase del TAES, por lo que en esta investigación se realizará la comparación de los niveles del perfil lipídico al establecer el diagnóstico de

Tuberculosis Pulmonar y los que presentan los pacientes al finalizar la primera etapa del TAES.

Nivel del conocimiento: comparación.

Distribución del problema:

México es un país que se encuentra en vías de desarrollo, donde la Tuberculosis es prevalente, la población de cualquier edad en todo el país, incluyendo aquella que habita en la Delegación Aguascalientes es susceptible de ser afectada por el *MycobacteriumTuberculosis*.

Magnitud y Trascendencia.

La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las enfermedades bacterianas alrededor del mundo. En el año 2009 más de 9 millones de casos nuevos fueron diagnosticados y 1.7 millones de personas murieron a causa de esta enfermedad. [3]

En México la Tuberculosis Pulmonar ocupa el lugar número 17 como causa de muerte y el primer lugar como enfermedad ocasionada por un solo agente infeccioso.[2]

En Aguascalientes en el año 2003 fue el lugar número 17 como causa de muerte en personas de 25 a 34 años. En hombres de la misma edad fue la causa número 11, superando la posición en el país. En el grupo de edad de 45 a 64 años, fue la causa de muerte número 10, muy por encima de su lugar en la República Mexicana. (Fuente ISEA)

El número de defunciones por Tuberculosis respiratoria fue de 11 en el año 2004 y 12 en el año 2005. En los años 2000 al 2006 se encontraron 180 casos de Tuberculosis Pulmonar, el 52.2 % en hombres y el 47.8 % en mujeres. El

grupo de edad más afectado por esta enfermedad infecciosa fue el comprendido entre 31 y 40 años. (Fuente ISEA)

En Aguascalientes, en el año 2010 se reportaron 123 casos de Tuberculosis con una relación Tuberculosis Pulmonar: Tuberculosis Extra-pulmonar 1.01: 1. (Fuente ISEA)

En el estado de Aguascalientes se encontraron, dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social, con 23 pacientes registrados de Tuberculosis Pulmonar (casos nuevos durante el año 2010), comprendiendo las edades de 26 a 82 años, de los cuales 8 son mujeres y 15 son hombres, distribuidos principalmente en la ciudad de Aguascalientes. La ocupación se distribuyó de la siguiente manera: de predominio ama de casa con un total de 8, empleados 5, jubilados 3, veladores 2, agricultor 2, comercio 1, tablajero 1, y desempleado 1. La escolaridad fue: analfabetas 4, primaria incompleta 6, primaria completa 7, secundaria incompleta 2, secretariado 1, licenciatura incompleta 1, y licenciatura completa 1. (Fuente Departamento de Epidemiología del IMSS)

En estudios recientes se ha demostrado un alto impacto en el control de la Tuberculosis Pulmonar si existe un apego adecuado al tratamiento.

Se puede ver un aumento en el riesgo de fracasos al tratamiento o reactivación de la enfermedad en un futuro, si se abandona el tratamiento o no existe un seguimiento adecuado, esto asociado a una mala respuesta del sistema inmunológico de los pacientes, en donde se lleva a cabo la fagocitosis a través de los linfocitos y macrófagos que se encuentran depletados de colesterol [7,15, 16, 17].

La reducción de la incidencia de la Tuberculosis Pulmonar que se logró en décadas pasadas, se puede invertir en varios meses, lo que requeriría nuevamente de varias décadas para su recuperación, provocando una gran inversión en recursos humanos y financieros y una mayor carga para las instituciones de salud, afectando la economía de los países en vías de desarrollo.^[3]

El colesterol celular, se cree que se limita principalmente a la membrana plasmática [17]. Al tratar a los linfocitos de sangre periférica con lisosomas libres

de colesterol y con colesterol, estos aumentan o disminuyen el contenido de colesterol medible mediante análisis químico, provocando que se vean fuertemente alteradas las funciones efectoras de las células.

El agotamiento de la inhibición del colesterol evoca la citotoxicidad espontánea de linfocitos y fitohemaglutinina dependientes contra las células diana (alogenico). Efecto dado como resultado del enriquecimiento del colesterol, con citotoxicidad aumentada considerablemente dependiente de los anticuerpos, el tratamiento en cambio con el conocido inhibidor de la biosíntesis del colesterol 25 hidroxicolesterol, tiene efectos supresores como los derivados de la reducción del colesterol por el tratamiento de los liposomas. Estos datos sugieren que la membrana plasmática y el contenido de colesterol de las diferentes categorías de linfocitos en el ser humano es esencial y normativo para su función citotóxica. [7]

La relación de colesterol sérico y la mortalidad se analizó en el estudio NHANE I Seguimiento Epidemiológico para 10,295 personas de 35-74 años, 5.833 mujeres con 1.281 muertes y 4.462 hombres con 1.748 defunciones (seguimiento =14.1 años). El colesterol sérico encontrado por debajo de 4.1 mmol/l se asoció con mayor riesgo de muerte en comparación con el colesterol sérico de 4.1 a 5.1 mmol/l Riesgo Relativo (RR) para las mujeres = 1,7 con intervalo de desconfianza del 95% (IC)= (1,2, 2,3); Para los hombres (RR)= 1,4, IC = 95% copiar al inicio (1,1, 1,7). Sin embargo los bajos niveles de colesterol sérico y su asociación con la mortalidad fue modificada por el tiempo y la edad. La disminución del colesterol sérico y su asociación con la mortalidad fue más fuerte en los primeros 10 años del seguimiento, esta relación se produjo principalmente entre las personas mayores, entre las cuales las bajas concentraciones de colesterol sérico se asocian a mortalidad al inicio del estudio. Se observó que existe una relación entre los niveles de colesterol sérico bajo y su asociación con la mortalidad, por lo que recomiendan no alentar los programas de salud pública dirigidos a la reducción del colesterol en los paciente con Tuberculosis Pulmonar. [18]

Factores relacionados con el problema.

Del Mycobacterium Tuberculosis: virulencia de la micobacterias, emergencia de cepas farmacorresistentes, periodos largos de contacto (entre los pacientes con Tuberculosis Pulmonar por ausencia de sintomatología), zona endémica.

Factores relacionados con el paciente: desnutrición (obesidad y bajo peso) tabaquismo, uso de inmunosupresores, mala nutrición, descenso en el número de paciente vacunados con BCG, edad mayor de 25 años, sexo masculino, falta de apego de los pacientes al tratamiento (forma de administración y duración del tratamiento), enfermedades crónico degenerativas, sistema inmunológico alterado (ausencia de micronutrientes esenciales para activación de la fagocitosis).

Factores relacionados con el médico: desconocimiento de la fisiopatología de la Tuberculosis Pulmonar, mal control de la enfermedad, desconocimiento de los programas existentes para el manejo y tratamiento de la tuberculosis, falta de realización de detecciones.

Factores relacionados con la institución: mal seguimiento del control de los procedimientos y lineamientos establecidos para el control de las infecciones, fallas en las medidas necesarias para evitar la transmisión de las infecciones en pacientes hospitalizados, falta de seguimientos y control de los programas, crisis financiera (que interrumpe los servicios de salud), no existencia de medicamento, no realización de campañas, no existencia de vacunas.

Argumentos convenientes de que el conocimiento disponible no es suficiente para solucionarlo.

Falta de claridad:

En la literatura actual existe la identificación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, los cuales se encuentran depletados al momento de establecer

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar ^[11], sin embargo no se cuenta con estudios que muestren las cifras de colesterol y triglicéridos séricos que se encuentran posterior a la administración de el Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado (TAES) en la fase intensiva. En el campo clínico no existe una forma adecuada o algún antecedente de este nivel de conocimiento en la delegación de Aguascalientes ni en nuestro país.

En la literatura revisada hay autores que mencionan que la administración de colesterol en la dieta negativiza los cultivos en forma más temprana, ya que este compuesto se encuentra relacionado al mejor funcionamiento del sistema de defensa de el cuerpo humano, principalmente de los linfocitos y macrófagos. ^[13]

En pacientes adultos con Tuberculosis Pulmonar activa, será importante comparar las cifras de colesterol y triglicéridos séricos que se presentan al establecer el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar y al finalizar la administración de la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado (TAES), para conocer el comportamiento del colesterol y triglicéridos séricos durante dicho proceso.

El conocimiento existente nos presenta la depleción que existe de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, si establecemos la comparación de las cifras existentes al finalizar la administración del tratamiento antituberculoso en la fase intensiva se proporcionara el conocimiento de el comportamiento de el colesterol y triglicéridos durante este periodo de la enfermedad.

Para el caso de la Tuberculosis Pulmonar la proporción de abandonos es alarmante, ya que varía entre un tercio a la mitad de los pacientes. Dicho abandono puede tener repercusiones graves para el paciente, ya que puede generar falla terapéutica y resistencia micobacteriana, pero además representa una grave fractura del programa de control de tuberculosis. ^[1] Por lo tanto, es esperable que cualquier disminución de la duración del tratamiento

antituberculoso mejore la adherencia terapéutica, además de disminuir los costos.

Por otro lado, para lograr una evolución favorable de la Tuberculosis Pulmonar es necesario el buen funcionamiento de las defensas inespecíficas y específicas (sistema inmunológico) del huésped ^[18,19], las cuales pueden ser influidas por diversos nutrientes. En este sentido, algunos estudios han mostrado que el colesterol es un nutriente cuya deficiencia ocasiona un mal pronóstico en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Así, en un estudio realizado en 1998 en pacientes mexicanos con tuberculosis pulmonar se encontró que la gran mayoría de ellos (95.8%) tenían niveles séricos de colesterol total de 220 mg/dl o menores, y que más de la mitad (55.9%) estaban por debajo de 141 mg/dl ^[6].

Breve descripción de algunos otros proyectos relacionados con el mismo problema.

Taylor GO, Bamgboye AE. Serum cholesterol and diseases in Nigerians. Am J Clin Nutr 1979; 32: 2540-2545. En este estudio realizado en sujetos africanos con Tuberculosis Pulmonar^[12], en quienes los niveles de colesterol sérico se encontraron disminuidos, se encontró una relación con el estudio realizado en 1998 en pacientes mexicanos con la misma patología, encontrando que la gran mayoría de ellos (95.8%) tenían niveles séricos de colesterol total de 220 mg/dl o menores, y que más de la mitad (55.9%) estaban por debajo de 141 mg/dl (Villarreal H, Vargas MH, Torres A, Urueta J, Pérez-Guzmán C. Tuberculosis Pleuropulmonar en el anciano. Estudio comparativo con otras edades. Rev Inst Nac Enfer Respir 1998; 11:111-116.) ^[6].

Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. en el estudio Tuberculosis Miliar en Tuberculosis de reactivación. Informan de 36 pacientes y comparan con formas puras. En la Rev Inst Nac Enfer Respir 1999; 12:19-28. Encontraron que la hipocolesterolemia inferior a 90 mg/dl se asoció a una mayor mortalidad de pacientes con Tuberculosis Miliar. ^[13]

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Kozarevic D, Mc Gee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, Dawber T. Serum cholesterol and mortality. *Am J Epidemiol* 1981; 114:21-28. En Yugoslavia, encontraron que los promedios de colesterol sérico en los individuos que murieron por enfermedades no cardiovasculares, tales como cáncer, Tuberculosis Pulmonar y cor-pulmonale, fueron significativamente menores en relación a los individuos que sobrevivían^[8].

Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:595-601. Reportaron una asociación entre hipocolesterolemia y la mortalidad en pacientes con enfermedades no cardiovasculares, entre ellas la Tuberculosis Pulmonar ^[9].

Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. *Eur J Immunol* 1980; 10:821-827. Demostraron que el contenido del colesterol en la membrana de los linfocitos del humano es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica ^[5].

Heiniger HJ, Marshall JD. Cholesterol synthesis in polyclonally activated cytotoxic lymphocytes and its requirements for differentiation and proliferation. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:3823-3827. Encontraron que el colesterol es un elemento indispensable en la diferenciación y en los ciclos proliferativos que hacen del linfocito no citotóxico una célula con efecto citotóxico ^[20].

Gatfield J, Pierters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science* 2000; 2:1647-1650. Publicaron un estudio muy detallado del efecto del colesterol sobre la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. En este estudio encontraron que en condiciones in vitro los macrófagos depletados de colesterol disminuyen su capacidad para fagocitar micobacterias drásticamente en más del 85%. Este

efecto fue específico para micobacterias, ya que no se observó con otros gérmenes como *Escherichia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Lactobacillus*. Siendo el macrófago la principal célula efectora, encargada de la destrucción final de la micobacteria, estos resultados sugieren fuertemente que en el terreno clínico una disminución del colesterol sérico podría tener consecuencias desfavorables para la destrucción de las micobacterias por el organismo ^[21].

Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Quiñonez F, Bazavilvazo N, Aguilar A, y col. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest* 2005; 127:643-651. En un estudio realizado en el INER observo que la población bacilar en el cultivo de esputo de pacientes con Tuberculosis Pulmonar (casos nuevos) que llevaron una dieta rica en colesterol (800 mg diarios) durante su fase intensiva (2 meses) del tratamiento antituberculoso, disminuyó significativamente más rápido en comparación con pacientes con una dieta normal (250 mg de colesterol). En este estudio incluso se logró negativizar al 20% de los pacientes desde la primera semana de tratamiento ^[22].

Descripción del tipo de información que se espera obtener como resultado del proyecto y como se utilizara para solucionar el problema.

Para las variables continuas se utiliza la prueba t pareada y prueba de Wilcoxon. Si se logra acortar la duración del tratamiento antituberculoso se mejorará la adherencia terapéutica, lo que aumentará las tasas de curación.

Esta especulación se basa en estudios in vitro que demuestran que el colesterol es esencial para el buen desempeño de macrófagos y linfocitos, en la alta frecuencia de hipocolesterolemia en Tuberculosis Pulmonar y en que una dieta rica en colesterol acelera la negativización bacteriológica en pacientes hospitalizados.

Lista de los conceptos indispensables utilizados en el planteamiento del problema.

Colesterol: Compuesto lipídico cuyo nombre químico es 5-colesten-3 β -ol. En los organismos superiores se sintetiza a partir del metabolismo de los ácidos grasos, y es un compuesto que forma parte de las membranas celulares y es precursor de hormonas esteroideas como la progesterona, testosterona, estradiol y cortisol, así como de ácidos biliares.

Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo: búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la siembra de una muestra de esputo en medio de cultivo Lowenstein-Jensen.

Baciloscopia de esputo: búsqueda de microorganismos ácido-alcohol resistentes en una muestra de esputo mediante tinción de Ziehl-Nielsen.

Perfil de lípidos: medición de los principales lípidos presentes en el suero, así como de algunas de sus proteínas transportadoras.

OBJETIVO PRINCIPAL.

Comparar los lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL) de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar antes y después de la fase intensiva del tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado en casos nuevos del IMSS delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre a enero de los años 2011 a 2012.

Pregunta de investigación.

Presentan los lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL) cambios en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar antes y después de la fase

intensiva del tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado en casos nuevos del IMSS delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre a enero del año 2011 y 2012.

MARCO TEÓRICO.

Muchos paradigmas clásicos de la microbiología están siendo revisados y de esta evolución constante no se salva la Tuberculosis Pulmonar como enfermedad que acompaña al ser humano desde su aparición en la faz del planeta.

La Tuberculosis Pulmonar es una enfermedad infecto-contagiosa que se considera un problema de salud pública. La OMS estima que un tercio de la población del planeta se encuentra infectada por su agente etiológico, *Mycobacterium tuberculosis* ^[1], y actualmente es la principal causa de mortalidad ocasionada por un solo agente microbiano ^[2]. Cada año se presentan en el mundo más de 10 millones de casos nuevos y 3.5 millones de defunciones por tuberculosis. A pesar de la enorme magnitud de su morbi-mortalidad, la Tuberculosis Pulmonar es una enfermedad potencialmente curable, aunque la eficacia final del tratamiento depende de los fármacos antituberculosos empleados, de la adherencia terapéutica del paciente, de la sensibilidad del bacilo a los fármacos antituberculosos, y del control de posibles enfermedades asociadas.

En Europa y en América del Norte, según la Oficina Panamericana de la Salud (OPS), la reducción de la Tuberculosis Pulmonar fue evidente mucho antes de que se introdujeran medidas específicas para la lucha contra la enfermedad, por lo que se sugería que con el mejoramiento de la calidad de la vida de la población, la Tuberculosis Pulmonar desaparecería. Actualmente, con la presencia de la epidemia VIH/SIDA la Tuberculosis Pulmonar se ha

democratizado y está entre las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes sobre la que se centran estudios a nivel nacional e internacional que nos permiten avanzar en su conocimiento y profundizar algunos de los mecanismos de patogenicidad de este agente bacteriano.^[3]

Hace casi 120 años, en 1882 Robert Koch identificó el agente etiológico de la Tuberculosis, el *Mycobacterium tuberculosis*, parásito obligado humano, intracelular, también denominado bacilo de Koch y mal llamado bacilo tuberculoso. En aquel momento, la Tuberculosis era la causa de muerte en uno de cada 7 fallecidos en Europa y uno de cada 3 fallecidos en edad productiva.^[3]

Durante los siglos pasados surgieron diferentes tratamientos y entre ellos, las sangrías constituyeron una de las más populares medidas terapéuticas. Al inicio del siglo VIII, el concepto de reposo y buena alimentación para tratar la Tuberculosis Pulmonar se hizo popular. Muchos médicos recomendaban una dieta alta en leche y, por lo general se creía que la leche humana era superior a la de vaca o de cabra. Además, se creía que era más eficiente si se succionaba directamente del animal o del humano. Así, la "nodriza" se hizo popular para el tratamiento de la consumption (nombre que se le asignaba a la Tuberculosis) y muchos pacientes atribuían su recuperación a la nodriza. Por desgracia, muchas nodrizas contraían Tuberculosis debido a la asociación cercana que tenían con sus pacientes.^[3]

La familia *Mycobacteriaceae* contiene el género *Mycobacterium* el cual agrupa bacilos débilmente grampositivos, pleomórficos, delgados, ligeramente curvo o recto, que a veces se ramifican o forman filamentos. Son bacilos aerobios no esporuladores e inmóviles de 0,2-0,6 x 1-10mm, tienen requerimientos nutricionales exigentes y crecimiento lento en el laboratorio. Una vez teñidos, los bacilos también son refractarios a la decoloración con soluciones ácidas, de donde proviene el nombre de bacilos acidorresistentes. Este grupo de microorganismos tiene un crecimiento exigente; la mayoría de las micobacterias se desarrollan lentamente y se dividen cada 12-24 horas.^[3]

El aislamiento de micobacterias "de rápido crecimiento" requiere una incubación durante tres o más días; los microorganismos de crecimiento lento (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*) requieren hasta 3-8 semanas. La supervivencia del Bacilo de Koch (BK) dentro del hospedador depende de la capacidad de los microorganismos para multiplicarse dentro de los macrófagos y monocitos. La inmunidad del hospedador a *Mycobacterium tuberculosis* depende de que ocurra una respuesta celular antimicobacteriana que active los macrófagos para que produzcan la muerte o restrinjan el crecimiento de los microorganismos intracelulares. [3]

La Tuberculosis es la enfermedad micobacteriana humana clásica. La vía de infección por *Mycobacterium tuberculosis* consiste en la inhalación de aire con partículas infectadas que alcanzan la vía aérea terminal. Una vez deglutidos por los macrófagos alveolares, los bacilos comienzan a multiplicarse libremente y acaban destruyendo las células fagocitarias. De esta manera, se produce un ciclo posterior de fagocitosis por los macrófagos y linfocitos, que emigran hacia el foco de infección; finalmente, se produce la destrucción celular. [3]

Los macrófagos infectados diseminan el proceso hacia los ganglios linfáticos locales en la fase inicial de la enfermedad, así como hacia el torrente circulatorio y otros tejidos (por ejemplo: médula ósea, bazo, riñones, huesos y sistema nervioso central). El proceso de crecimiento lento, destrucción tisular y diseminación continúa hasta que el paciente desarrolla una respuesta inmune celular frente a la infección. Esta respuesta va precedida por el desarrollo de positividad para las pruebas cutáneas con antígenos micobacterianos. El crecimiento irrefrenable y la destrucción hística continúan en la tuberculosis activa y progresiva, pero en la mayoría de los casos la respuesta inmune celular consigue detener la enfermedad en esta fase y los únicos signos de infección son una prueba cutánea positiva que se mantiene durante toda la vida y los signos radiológicos de calcificación de los focos inicialmente activos en el pulmón o en otros órganos. [3]

La respuesta histológica a la infección y el crecimiento de las micobacterias se caracteriza por una inflamación granulomatosa. Una vez que se produce la infección inicial del tejido se acumulan los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares. Al cabo de algunas semanas, y antes de que comience la respuesta inmunológica eficaz, se observa un predominio de macrófagos, algunos de los cuales forman células gigantes multinucleadas o "células de Langhans". [23]

Cuando se produce una enfermedad activa y extensa se observa necrosis caseosa y cavitación. La destrucción tisular depende de la respuesta del paciente al desarrollo de los bacilos, ya que no se han descrito exo o endotoxinas micobacterianas. En el 99,5% de los casos el reservorio es el ser humano, y en 0,5% el ganado vacuno [23]. Estas cifras varían entre los diferentes países, según las campañas sanitarias en animales y los hábitos de alimentación de la población. Se extiende por contacto interpersonal íntimo a través de la inhalación de aire con partículas infectadas. Rara vez se adquiere por ingestión o heridas cutáneas. Esta enfermedad se observa también en primates y animales de laboratorio, como el cobaya, pero el único reservorio natural es el humano.

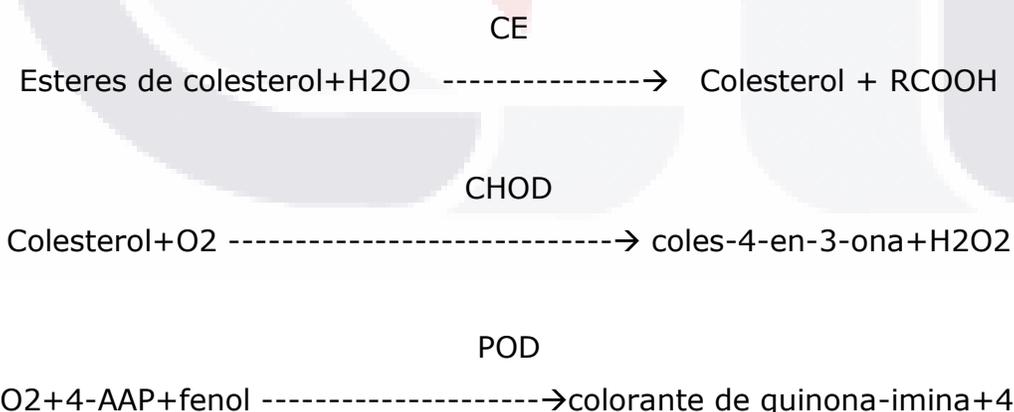
Historia de las técnicas de medición de Colesterol.

El colesterol es un grupo hidroxilo secundario en la posición c3. Se sintetiza en diferentes tejidos, pero en especial en el hígado y en la pared intestinal, aproximadamente tres cuartas partes de colesterol se forman por síntesis, mientras que el cuarto restante proviene de la alimentación. [23]

La determinación de colesterol fue descrita por vez primera por Libermann-Burchard, el colesterol forma un compuesto verde azulado a partir de carbohidratos polímero insaturados en un medio en el que están presentes el ácido acético, el anhídrido acético y el ácido sulfúrico concentrado. En el método, de Abel y Kendall, que es más específico pero más complejo desde un punto de vista técnico, se emplean también reactivos cáusticos. En 1974,

Roeschlau y Allain descubrieron el primer método completamente enzimático. Este método se basa en la determinación de la delta 4- colestenoa tras el desdoblamiento enzimático del ester de colesterol por la colestero estera, después de la transformación del colesterol por la colestero oxidasa, así como la medición subsiguiente del peróxido de hidrógeno formado a través de una reacción de Trinder. La optimización del desdoblamiento de los esteres (>99,5%) permite la estandarización por estándares primarios y secundarios y una comparación directa con los métodos de referencia del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y the National Institute of Standards and Technology (NIST). Esto permitió el desarrollo de la técnica de medición del colesterol denominada Método Enzimático Colorimétrico. [23, 24, 25, 26, 27]

Método enzimático colorimétrico: los esteres de colesterol se desdoblan por la acción del colestero esterasa a colestero libre y ácidos grasos. La colestero oxidasa cataliza entonces la oxidación de colestero a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de la peroxidasa (POD), el peróxido de hidrógeno formado produce el acoplamiento oxidativo del fenol y la 4-Amino-Antipirina (4-AAP) para formar un colorante rojo de quinonaimina. [28]



La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbencia.

Obtención y preparación de la muestra: empleando únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

- Suero: plasma tratado con heparina de litio, Acido Etilendiaminotetraacético (EDTA). Centrifugar las muestras que contengan precipitado.
- Valores teóricos: interpretación clínica según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. (EAS)^[23, 24, 25, 26, 27, 28]
- Colesterol: mmol/L <5.2, mg/dL < 200
- Triglicéridos: mmo/L 2.3, mg/dL < 200

Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES).

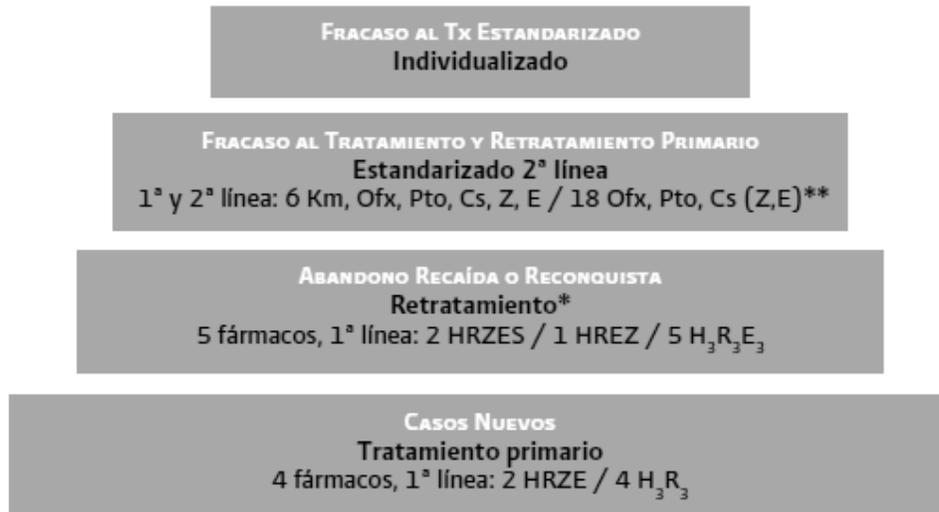
En la actualidad el tratamiento farmacológico de los casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar es el régimen conocido como Tratamiento Antituberculoso Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) ^[32, 33,34]. La duración total de este tratamiento es de 6 meses, dividida en una primera fase de 2 meses denominada fase intensiva o bactericida, seguida por una segunda fase de 4 meses, llamada fase de sostén o esterilizante.

En la fase intensiva se suministran diariamente cuatro fármacos antituberculosos (en adultos 300 mg de Isoniazida, 600 mg de Rifampicina, 1500 a 2000 mg de Pirazinamida y 1200 mg de Etambutol). La fase de sostén se lleva a cabo administrando tres veces por semana 800 mg de Isoniazida y 600 mg de Rifampicina. En estudios multicéntricos este régimen ha demostrado tener una alta eficacia, ya que logra una curación de más del 88% de los pacientes ^[16, 17, 18,31].

Diagrama III. Pirámide de tratamiento (TAES).

- Primario acertado (Casos nuevos)
- Retratamiento primario (Abandono, fracaso o recaída al tratamiento primario)
- Retratamiento estandarizado (Abandono, fracaso o recaída al retratamiento primario)
- Retratamiento individualizado

PIRÁMIDE DE TRATAMIENTO



1ª línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomina (S).
2ª línea: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Eth), protionamida (Pth), ofloxacina (Ofx) y levofloxacino (Lfx).

* Utilizar solo en caso de recaída o reconquista, si el paciente cumple criterios de fracaso presente caso a COEFAR.

** Si no se tiene Cs se puede dar (Z+E)

Nota: los números que preceden a la inicial del fármaco indican el tiempo en meses por el cual hay que administrarlo; las diagonales, el cambio de fase; los subíndices, el número de dosis del medicamento por semana. De no haber ningún número en forma de subíndice, el medicamento se administra diariamente.

Una clara desventaja del tratamiento farmacológico de la Tuberculosis Pulmonar es lo prolongado de su administración. Está bien descrito que la eficacia con que un paciente se adhiere al tratamiento prescrito por los médicos depende de la facilidad de administración y de su duración. Mientras más prolongado es el tratamiento, más fácil será que el paciente lo abandone.

Para el caso de la Tuberculosis Pulmonar y extra pulmonar, la proporción de abandonos es alarmante, ya que varía de entre un tercio a la mitad de los pacientes. Dicho abandono puede tener repercusiones graves para el paciente,

ya que puede generar falla terapéutica y resistencia micobacteriana, pero además representa una grave fractura del programa de control de la tuberculosis.

Sistema inmunológico y su relación con el colesterol.

Para lograr una evolución favorable de la Tuberculosis Pulmonar es necesario el buen funcionamiento de las defensas inespecíficas y específicas (sistema inmunológico) del huésped ^[6, 7], las cuales pueden ser influidas por diversos nutrientes. En este sentido, algunos estudios han mostrado que el colesterol es un nutriente cuya deficiencia ocasiona un mal pronóstico en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar.

Así, en un estudio realizado en 1998 en pacientes mexicanos con Tuberculosis Pulmonar encontramos que la gran mayoría de ellos (95.8%) tenían niveles séricos de colesterol total de 220 mg/dl o menores, y que más de la mitad (55.9%) estaban por debajo de 141 mg/dl ^[35].

Estos resultados concuerdan con lo encontrado en sujetos africanos con Tuberculosis Pulmonar, en quienes los niveles de colesterol sérico se encontraron disminuidos ^[36]. Además, en otro estudio se encontró que la hipocolesterolemia inferior a 90 mg/dl se asoció a una mayor mortalidad de pacientes con Tuberculosis Miliar ^[32].

Kozarevic y col. ^[8], en un estudio en Yugoslavia, encontraron que los promedios de colesterol sérico en los individuos que murieron por enfermedades no cardiovasculares, tales como cáncer, tuberculosis y cor-pulmonale, fueron significativamente menores en relación a los individuos que sobrevivían.

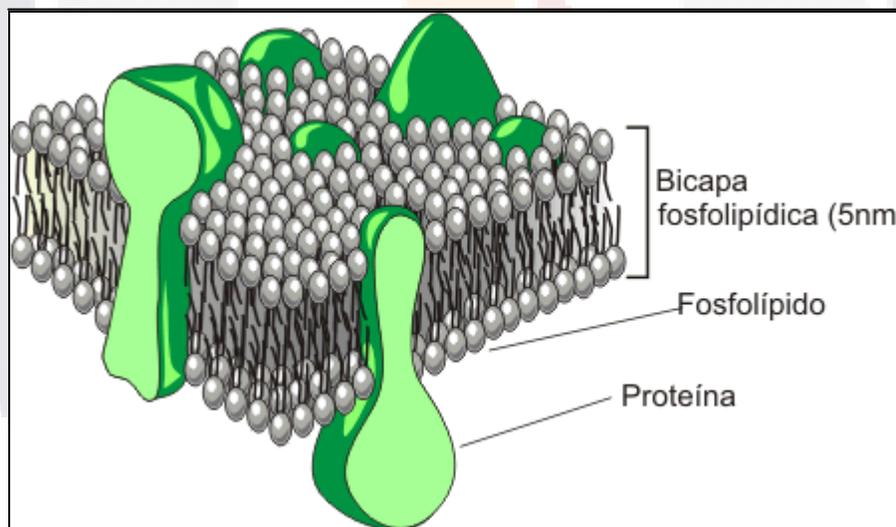
Harris y col. en 1992 también reportaron una asociación entre hipocolesterolemia y la mortalidad en pacientes con enfermedades no cardiovasculares, entre ellas la Tuberculosis Pulmonar ^[4].

Un mecanismo por el cual el colesterol podría ser benéfico para el ser humano durante la infección tuberculosa es su efecto sobre el linfocito y el macrófago. La membrana celular contiene un alto contenido de lípidos, y el colesterol

constituye aproximadamente el 30% de ellos. Por lo tanto, este elemento participa en la fluidez de la membrana celular ^[21].

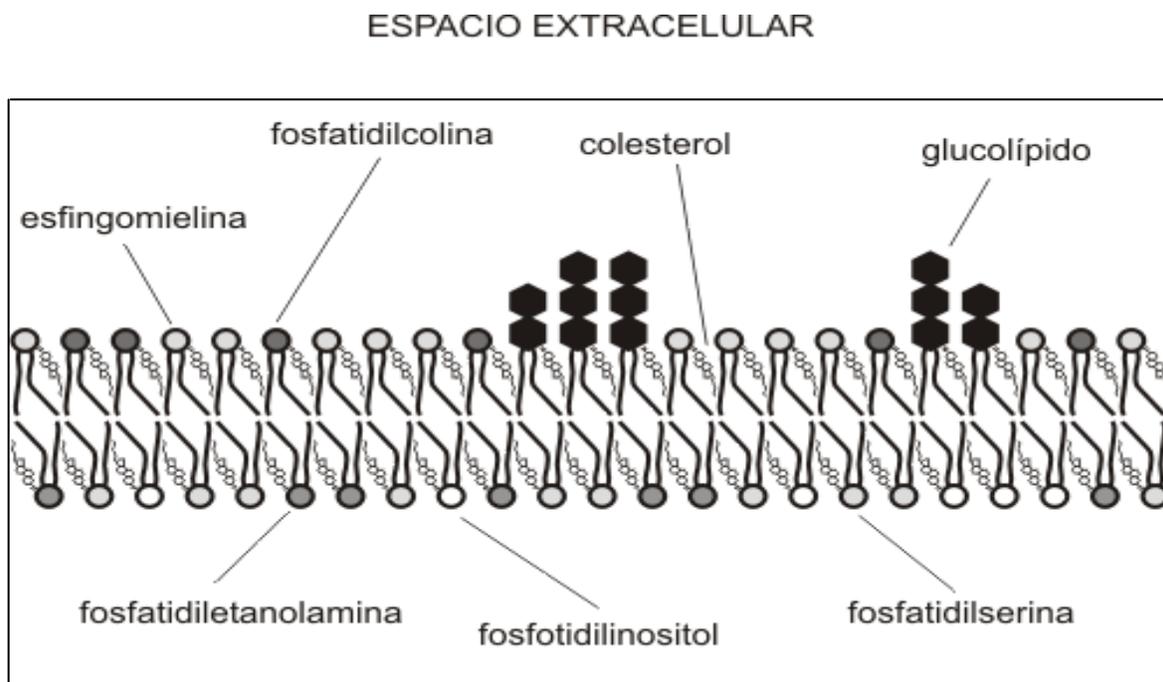
Drabowsky y col. en 1980 demostraron que el contenido del colesterol en la membrana de los linfocitos del humano es importante para que éstos realicen una adecuada función citotóxica ^[5].

Diagrama IV. Esquema del Modelo del mosaico fluido de las membranas.



Tomado de: Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. ^[5]

Diagrama V. Esquema de la ubicación del colesterol en la membrana plasmática.

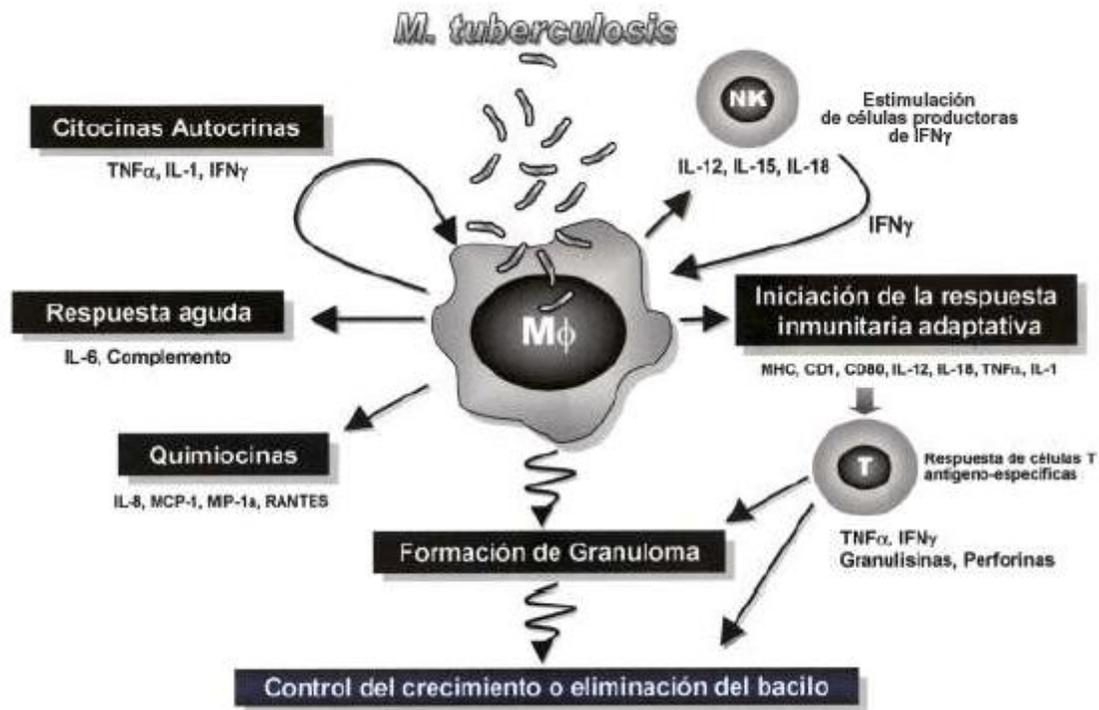


Tomado de: Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. ^[5]

Heiniger y Marshall en 1982 encontraron que el colesterol es un elemento indispensable en la diferenciación y en los ciclos proliferativos que hacen del linfocito no citotóxico una célula con efecto citotóxico. Estos hallazgos son importantes porque en la patogénesis de la Tuberculosis Pulmonar existe una interacción estrecha entre *Mycobacterium tuberculosis* y los linfocitos T, tanto CD4+ (cooperadores) como CD8+ (cito tóxicos) ^[20].

Una vez que los linfocitos CD4+ han sido comprometidos y activados por las células presentadoras de antígenos, éstos se encargan de reclutar y hacer más eficiente a los macrófagos para matar a la mico bacteria. ^[23]

Diagrama VI. Mecanismos Inmunológicos Efectores en Tuberculosis.

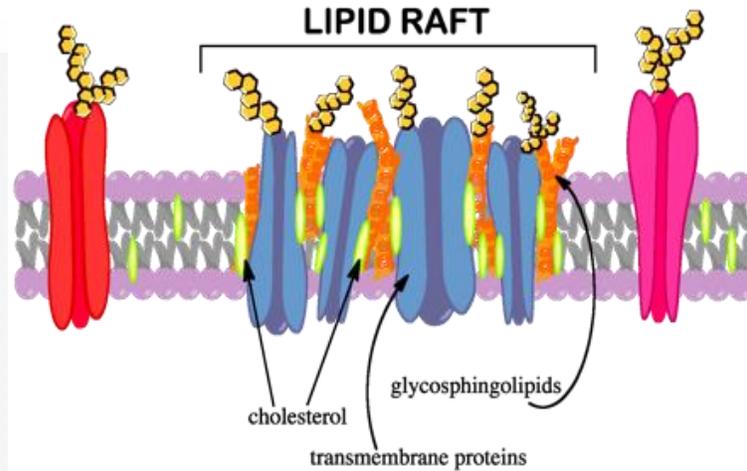


Nota: Se muestra la respuesta inflamatoria de los macrófagos durante la primoinfección por *Mycobacterium tuberculosis*. El macrófago reconoce y fagocita a la micobacteria, después los macrófagos inician una respuesta proinflamatoria donde las citocinas que actúan de manera autocrina o paracrina juegan el papel más importante. La producción de las citocinas dará lugar a la activación del macrófago con la consecuente muerte del bacilo o bien con el control del crecimiento de este. Esta producción de citocinas es acompañada por otro tipo de moléculas de la respuesta inmune innata tales como quimiocinas.

Por su parte, los linfocitos CD8+ pueden fagocitar a los macrófagos que han ingerido micobacterias previamente y tienen un efecto citotóxico directo sobre estas bacterias. Los linfocitos CD8+ pueden matar incluso a las micobacterias que se encuentran en el interior de los macrófagos, y recientemente se describió que la sustancia mediadora de este efecto, la

granulinsina, es internalizada a través de regiones de las membranas ricas en colesterol conocidas como rafts ^[40].

Diagrama VIII. Esquema de un RAFT.



Tomado de: Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. ^[5]

Gatfield y Pieters publicaron un estudio muy detallado del efecto del colesterol sobre la capacidad de los macrófagos para fagocitar micobacterias. En este estudio encontraron que en condiciones in vitro los macrófagos depletados de colesterol disminuyen su capacidad para fagocitar micobacterias drásticamente en más del 85%. Este efecto fue específico para micobacterias, ya que no se observó con otros gérmenes como *Escherichia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Lactobacillus* ^[21]. Siendo el macrófago la principal célula efectora, encargada de la destrucción final de la micobacteria, estos resultados sugieren fuertemente que en el terreno clínico una disminución del colesterol sérico podría tener consecuencias desfavorables para la destrucción de las micobacterias por el organismo.

JUSTIFICACIÓN.

En los pacientes portadores de Tuberculosis Pulmonar en adultos, se observo que las cifras de colesterol sérico se encuentran por debajo de los parámetros normales e incluso se asocian con mayor mortalidad en Tuberculosis Pulmonar. El colesterol ha sido considerado como factor importante en la fisiopatogenia de esta enfermedad, pero desconocemos si el colesterol incrementa sus niveles mientras el paciente mejora clínica y bacteriológicamente, por lo tanto, este estudio nos permitirá conocer los cambios que se pudieran presentar en los pacientes que se encuentran con Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado. Este aspecto es importante pues otorgará información para considerar que la función del colesterol a nivel del organismo se restablece o es necesario indicar la ingesta de colesterol vía dieta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Presentan los lípidos (colesterol total, triglicéridos, LDL, LDH, VLDL) cambios en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar antes y después de la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado en casos nuevos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre del 2011 a enero 2012.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Comparar los lípidos (colesterol total, triglicéridos, LDL, LDH, VLDL) de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar antes y después de la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado en casos nuevos

del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre 2011 a enero 2012.

Objetivos específicos.

1.-Comparar las cifras de DHL sérico que presenta inicialmente el paciente adulto con enfermedad de Tuberculosis Pulmonar en el momento en que se establece el diagnóstico, y las cifras de DHL sérico que se presenta al momento de terminar la fase intensiva TAES.

2.-Comparar las cifras de LHL sérico que presenta inicialmente el paciente adulto con enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, en el momento en que se establece el diagnóstico, y las cifras de LHL sérico que se presenta al momento de terminar la fase intensiva del TAES.

3.-Comparar las cifras de triglicéridos séricos que presenta inicialmente el paciente adulto con enfermedad de tuberculosis pulmonar, en el momento en que se establece el diagnóstico, y las cifras de triglicéridos séricos que se presenta al momento de terminar la fase intensiva del TAES.

4.-Comparar las cifras de VLDL séricos que presenta inicialmente el paciente adulto con enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, en el momento en que se establece el diagnóstico, y las cifras de VLDL séricos que se presenta al momento de terminar la fase intensiva del TAES.

5.-Comparar las cifras de colesterol total séricos que presenta inicialmente el paciente adulto con enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, en el momento en que se establece el diagnóstico, y las cifras de colesterol total séricos que se presenta al momento de terminar la fase intensiva del TAES.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION. (Hipótesis de trabajo)

Hipótesis del objetivo general.

Los lípidos de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar se modifican antes y después de la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado en casos nuevos del Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre del año 2011 a enero del año 2012.

Hipótesis de los objetivos específicos.

- 1.-** En el paciente adulto con Tuberculosis Pulmonar, las cifras de DHL total sérico, permanecerán dentro de parámetros normales, al establecer el diagnóstico y posterior a la administración del TAES.
- 2.-** En el paciente adulto con Tuberculosis Pulmonar, las cifras de LDL total sérico, permanecerán dentro de parámetros normales, al establecer el diagnóstico y posterior a la administración del TAES.
- 3.-** En el paciente adulto con Tuberculosis Pulmonar, las cifras de colesterol total séricos, permanecerán dentro de parámetros normales, al establecer el diagnóstico y posterior a la administración del TAES.
- 4.-** En el paciente adulto con tuberculosis, las cifras de VLDL totales séricos, permanecerán dentro de parámetros normales, al establecer el diagnóstico y posterior a la administración del TAES.
- 5.-** En el paciente adulto con Tuberculosis Pulmonar, las cifras de triglicéridos séricos, permanecerán dentro de parámetros normales, al establecer el diagnóstico y posterior a la administración del TAES

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Estudio longitudinal, prospectivo, comparativo. Para las variables continuas se utilizará la prueba t pareada y prueba de Wilcoxon.

Descripción del estudio.

El estudio se realizará en pacientes adultos con Tuberculosis Pulmonar (casos nuevos), quienes recibirán el tratamiento antituberculoso como pacientes externos. Se captará a todos los pacientes con Tuberculosis Pulmonar, que asistan a la consulta externa de las unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Aguascalientes, donde serán captados por los participantes en el estudio. Aquellos que cumplan con los criterios de inclusión serán invitados a participar voluntariamente en el proyecto.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con tuberculosis pulmonar que acudan a la consulta externa de las Unidades de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social de la delegación Aguascalientes.
- Cualquier sexo.
- Edad entre 18 y 65 años (debido a que fuera de estas edades hay mayor frecuencia de presentaciones atípicas, y los comportamientos bacteriológicos pueden ser diferentes) ^[28].

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Conformidad por escrito del paciente, manifestando su aceptación de participar en el estudio con conocimiento previo de las características del estudio de investigación.

Criterios de exclusión.

- Pacientes en tratamiento con hipolipemiantes.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que presenten datos de toxicidad a los fármacos antituberculosos y que por lo tanto sea necesario suspender el tratamiento.
- Que el cultivo de expectoración se reporte con resistencia de la micobacteria a alguno de los cinco fármacos antituberculosos de la línea primaria, o bien que la micobacteria aislada no pertenezca al complejo *Mycobacterium tuberculosis*.
- Pacientes que abandonen el estudio. Estos pacientes se incluirán en el análisis estadístico, considerándolos como fracaso terapéutico.

GRUPOS.

El Tratamiento será Estrictamente Supervisado en las unidades médicas participantes del IMSS delegación Aguascalientes y con la colaboración de enfermeras capacitadas específicamente para la administración del TAES, quienes mantendrán un registro de la ingesta diaria de fármacos en las tarjetas de control que se emplean habitualmente en las Unidades de Medicina

Familiar, para una adecuada vigilancia y seguimiento de cada uno de los pacientes.

En la visita inicial se recabarán datos clínicos habituales en tuberculosis (tos, expectoración, fiebre y disnea), y se solicitará baciloscopía y cultivo para micobacterias para corroborar el diagnóstico, como está establecido en la Norma Oficial Mexicana para la atención y tratamiento de el paciente portador de la enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, además de estudios iniciales de laboratorio en muestra de sangre periférica (perfil de lípidos). Durante el seguimiento, se tomaran las muestras de sangre periférica al terminar la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Acortado Estrictamente Supervisado para tener una evaluación detallada del comportamiento del perfil de lípidos totales.

Tamaño de la muestra.

No es necesario realizar cálculos estadísticos, ni definir tamaño de la muestra, ya que se incluirán a todos los pacientes que se diagnostiquen con Tuberculosis Pulmonar en el IMSS delegación Aguascalientes. No existen antecedentes de los valores de lípidos séricos posterior a la administración del TAES en la terminación de la fase intensiva.

Análisis de datos.

Se usará estadística descriptiva con promedio y desviación estándar en caso de que exista una distribución normal de las variables. En caso de distribución no normal se usará mediana y percentiles. Para la comparación de variables de frecuencia se utilizará chi cuadrada (χ^2) y/o prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas se utilizará la prueba t pareada para grupos dependientes o bien prueba de Wilcoxon dependiente de la normalidad de la curva.

Logística.

Para la recolección de los datos y realización de este trabajo de investigación, se solicitó el visto bueno por las autoridades del comité Local de Investigación, para iniciar con el proceso de toma y recolección de muestra sanguínea para determinación del perfil lipídico, se acudió por parte del investigador mismo, a los domicilios correspondientes de cada paciente participante del estudio, se le entregó copia, para lectura de carta de consentimiento informado, además de un oficio de autorización por el Coordinador Delegacional de Investigación en Salud. Se hizo de su conocimiento el tiempo estimado para la toma de muestra, en dos tiempos, la primera se realizó previo al inicio del TAES, la segunda y última, al finalizar la etapa intensiva del mismo.

Al terminar con la fase de toma de muestra se procedió al análisis de las muestras hemáticas por parte del LABORATORIO CLINICO DEL HGZ1; en cuyas instalaciones se cuenta con la tecnología de medición para el colesterol triglicéridos, VLDL, DHL y LDL a través de la técnica de medición de química seca, interpretada mediante colorimetría en un analizador automatizado de química seca VITROS® 350

El analizador para química VITROS® 350 es un analizador totalmente automatizado diseñado para procesar pruebas clínicas discretas en diferentes tipos de especímenes, la metodología que utiliza incluye pruebas colorimétricas, potenciométricas y cinéticas que utilizan slides multicapas para Química Clínica (Química Seca) de Ortho Clinical Diagnostics.

Todos los reactivos y equipos VITROS™ están certificados por la FDA, CE e ISO9001, continuando con la recopilación de los resultados de laboratorio que se ingresaron en una base de datos, para el análisis de resultados en el programa estadístico EXCEL 2007.

Para la recolección de las muestras sanguíneas, se requirieron 6 meses.

ASPECTOS ÉTICOS.

El proyecto corresponde a una investigación sin riesgo ya que se efectúa una intervención sin modificación de las variables fisiológicas de la población en estudio, con toma de muestra sanguínea para realizar análisis de laboratorio, perfil de lípidos séricos (colesterol total, triglicéridos, VLDL, HDL, LDL) (5 a 7 ml en 2 ocasiones). Encontramos en los pacientes adultos que presentan enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, se disminuyen las cifras de colesterol total sérico, similar también se observó para las lipoproteínas VLDL, LDL, HDL y triglicéridos ^[18].

Se implementará carta de consentimiento informado en forma accesible, detallada y de fácil comprensión para el paciente que presenta la enfermedad de Tuberculosis Pulmonar, donde se menciona los objetivos de la investigación, los riesgos y sus inconvenientes, se hace del conocimiento del paciente que el estudio consta de 1 tipo de toma de muestra: sanguínea en 2 ocasiones, se aclara al paciente la participación voluntaria y la posibilidad de retirarse cuando lo desee, sin que esto afecte la forma en que se seguirá atendiendo medicamento por el personal de salud de la Unidad de Medicina Familiar, se asegura la confidencialidad de los datos obtenidos y de los resultados particulares de los participantes.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Humanos.

Se planea que el grupo de trabajo incluya el investigador, el asesor de tesis, el departamento de epidemiología del Instituto Mexicano del Seguro Social, los Laboratorios clínicos del IMSS delegación Aguascalientes, el personal de enfermería capacitado para la administración del TAES, y los Médicos Familiares del IMSS delegación Aguascalientes.

Materiales.

En el IMSS del estado de Aguascalientes se cuenta con servicios auxiliares de diagnóstico para realizar los exámenes de laboratorio y gabinete, así como el material necesario para la toma de muestras hemáticas (tubos de ensayo, aguja y equipo de obtención de muestras hemáticas vacutainer, torundas, alcohol) así como los de microbiología en el laboratorio estatal del Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes (ISEA) ya que se requiere confirmación por cultivo de los pacientes. El resto de equipo (computadora, vehículo para traslado a los domicilios a toma de muestras, gasolina, papel, lapiceras, lápices, borradores, folder de cartulina, serán a cargo del investigador)

Financieros.

Se cuenta con el apoyo del IMSS, para la realización de los paraclínicos, y la utilización de su infraestructura, así como la utilización del programa nacional de atención a los pacientes tuberculosos.

IMPACTO DEL ESTUDIO.

Si se logra comprobar los cambios séricos de lípidos (colesterol total, triglicéridos, VLDL, HDL, LDL) en el paciente tuberculoso adulto, se considerará que la hipocolesterolemia de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar es secundaria a la misma enfermedad y se podría considerar un avance en el conocimiento de la interacción de *Mycobacterium tuberculosis* y colesterol para poder así establecer nuevas hipótesis que nos lleven en algún momento dado a

considerar en el futuro la necesidad de la administración de colesterol, con el objeto de mejorar la fase de fagocitosis de los linfocitos y macrófagos, de el sistema inmunológico del paciente portador de la enfermedad de Tuberculosis Pulmonar.

Por otro lado, tal vez la hipocolesterolemia sea uno de los factores predisponentes más importantes para desarrollar Tuberculosis Pulmonar, esta especulación se basa en estudios in vitro que demuestran que el colesterol es esencial para el buen desempeño de macrófagos y linfocitos, en la alta frecuencia de hipocolesterolemia en tuberculosis pulmonar.

Si el presente estudio corrobora en condiciones de campo que el colesterol sérico total presenta variaciones en sus cifras al inicio del diagnóstico, y al terminar la fase intensiva del Tratamiento Antituberculoso Acortado Estrictamente Supervisado se abrirían nuevas líneas de investigación sobre el uso de colesterol.

MEDIDAS DE SEGURIDAD.

No se espera que la toma de muestras sanguíneas para análisis de laboratorio, produzcan complicaciones agudas de ningún tipo durante los 2 primeros meses de la administración del TAES.

CRONOGRAMAS DE ACTIVIDADES.

Tabla I. Cronograma de actividades por actividad.

BIMESTRES	1	2	3	4		
Captación de pacientes	X	X	X			
Análisis final de datos				X		
Preparación de publicación				X	X	x

Nota: a partir de la aceptación por el comité local de investigación.

Tabla II. Cronograma de actividades por visita.

Número de visita	I N I C I O	V i s i t a 1	V i s i t a 2	V i s i t a 3	V i s i t a 4
Día del estudio	0	15	30	45	60
Historia clínica	X				
Evaluación de síntomas					
Baciloscopía	X				
Fármaco-sensibilidad	X				
Perfil de lípidos	X				X

Nota: independientemente de la visita diaria para la administración supervisada del tratamiento antituberculoso.

RESULTADOS.

ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS.

De un universo de trabajo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, delegación Aguascalientes durante un periodo comprendido del mes de Septiembre del año 2011 al mes de Enero del año 2012, a quienes se les invitó a participar, para posteriormente firmar carta de consentimiento informado, se les tomó muestras hemáticas para la medición del perfil lipídico al establecer el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar e iniciar la fase intensiva del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado, y al finalizar la fase intensiva del tratamiento (2 meses), realizando esto para comparar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, VLDL, HDL, LDL .

ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD.

La población de estudio fueron 6 pacientes.

De los 6 pacientes estudiados 2 son del sexo masculino (66.7%) y 4 del sexo femenino (33.3%), el promedio de la edad fue de 54.5 ± 26.2 años de edad, una mediana de 48.5 años de edad, con una mínimo de 28 y una máximo de 89 años de edad.

Tabla III. Edades y sexo de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar.

Paciente	Sexo	Edad (años)
1	Masculino	89
2	Masculino	33
3	Femenino	35
4	Femenino	80
5	Femenino	62
6	Femenino	28

En la toma de muestra inicial de triglicéridos en los pacientes con Tuberculosis Pulmonar, en 4 pacientes (66.7%) se encontraron cifras dentro de los parámetros normales (30-200 mg/dl), y 2 pacientes (33.3%) con valores por arriba de 218 mg/dl. En la muestra tomada al final del estudio las cifras en 4 pacientes (66.7%) fueron por encima de 143 mg/dl. y en 2 pacientes (33.3%) por arriba de 200 mg/dl. La comparación entre ambas mediciones (inicial-final) no mostraron diferencia estadística [(143 ± 101.8) vs (149 ± 117), respectivamente, $p > 0.05$].

Los niveles en la muestra inicial de colesterol en los pacientes con TBP en 4 pacientes (66.7%) se encontraron con cifras dentro de los parámetros normales (hasta 199 mg/dl) y 2 pacientes (33.3%) con valores por encima de 200 mg/dl. No hubo diferencia estadística con el colesterol sérico tomado antes del tratamiento con respecto a los tomados al final. [(184 ± 101.8 mg/dl) vs. (175.3 ± 36.4) respectivamente, $p > 0.64$]

La determinación inicial en los pacientes de VLDL, 3 pacientes (50%) tuvieron cifras dentro de los parámetros establecidos (32 a 96 mg/dl). A los 2 meses de tratamiento en 4 pacientes (66.7%) disminuyeron de .7 a 7.3 mg/dl en comparación con las obtenidas al inicio y en 2 casos (33.3%) aumentaron entre 9 y 10.6 mg/dl. No se encontró diferencia estadística con el colesterol sérico tomado antes del tratamiento con respecto a los tomados a los 2 meses de tratamiento. [(28.6 ± 20.4) vs. (29.4 ± 23.1) respectivamente con una $p > 0.95$]

Los niveles iniciales de HDL en los 6 Pacientes (100%) fueron dentro de los parámetros considerados como normales, es decir variaron entre 37 a 66 mg/dl. En la muestra final 4 pacientes (66.7%) mostraron ligera disminución de las cifras en comparación con las tomadas al inicio, mientras que en 2 pacientes (33.3%) se vieron incrementadas, pero sin haber diferencia estadística entre ambas mediciones (antes y a los 2 meses de tratamiento) [(50.7 ± 11.1) vs. (48.5 ± 15) respectivamente con una $p > 0.78$]

En la medición de LDL que se realizó al inicio encontramos que 4 de los pacientes (66.7%) se mantuvieron en los parámetros normales (32 a 96 mg/dl.) en tanto 2 casos (33.3%) presentaron niveles por encima de los considerados normales (121.2 y 131 mg/dl). Al final de los 2 meses de tratamiento las cifras LDL en 4 pacientes (66.7%) disminuyeron entre 3.3 y 27 mg/dl, y en 2 pacientes (33.3%) hubo incremento entre 2.4 y 7.4 mg/dl, sin embargo estas modificaciones no mostraron diferencia estadística. [(104.9± 24.4) vs. (95.4± 22.8) respectivamente con una $p > 0.50$]

Tabla IV. Cifras del perfil lipídico de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar.

Lípido evaluado	Paciente 1 Niveles sanguíneos	Paciente 2 Niveles sanguíneos	Paciente 3 Niveles sanguíneos	Paciente 4 Niveles sanguíneos	Paciente 5 Niveles sanguíneos	Paciente 6 Niveles sanguíneos
Triglicéridos al inicio/2º mes de tratamiento (mg/dl)	60/51	218/200	64/51	112/90	314/359	90/143
Colesterol al inicio/2º mes de tratamiento (mg/dl)	155/143	169/150	176/141	173/181	224/218	208/219
VLDL al inicio/2º mes de tratamiento (mg/dl)	12/11.2	43.6/36.3	128/10.2	22.4/18	62.8/71.8	18/28.6
HDL al inicio/2º mes de tratamiento (mg/dl)	49/33	53/47	37/31	66/71	40/52	59/57
LDL al inicio/2º mes de tratamiento (mg/dl)	94/90.7	72.4/62.3	126.2/99.8	84.6/92	121.2/94.2	131/133.4

Nota: las tomas hemáticas se realizaron al momento de establecer el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, antes de la ingesta de TAES, y al finalizar la etapa intensiva del mismo (2 meses).

Tabla V. Niveles promedio del perfil lipídico al inicio y al final del tratamiento antituberculoso.

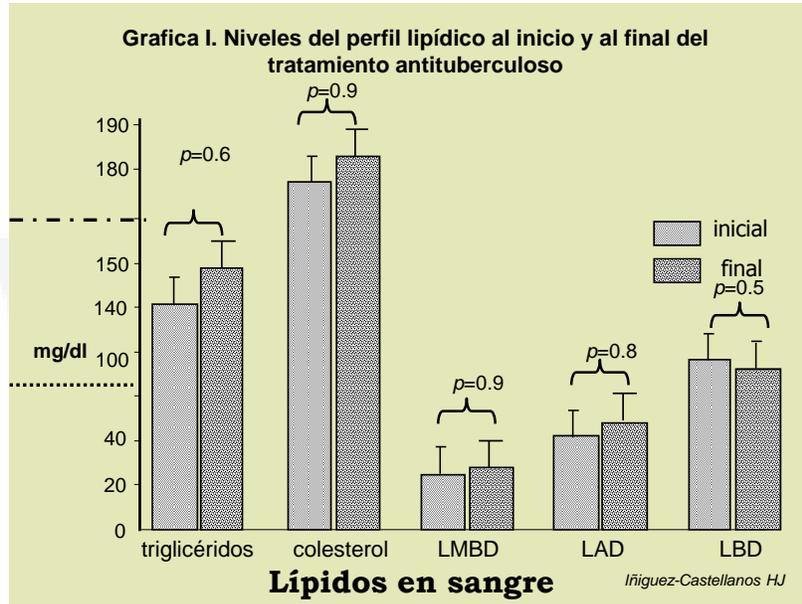
Variable	Promedio \pm DE		Valor de P
	Inicial	Final	
Triglicéridos mg/dl	143 \pm 101.8	149 \pm 117	0.90
Colesterol total mg/dl	182.2 \pm 26.2	175.3 \pm 36.4	0.64
Lipoproteínas de muy baja densidad mg/dl	28.6 \pm 20.4	29.4 \pm 23.1	0.95
Lipoproteínas de alta densidad mg/dl	50.7 \pm 11.1	48.5 \pm 15.1	0.78
Lipoproteínas de baja densidad mg/dl	104.9 \pm 24.4	95.4 \pm 22.8	0.50

DE=Desviación Estándar. P=Valor de Probabilidad.

Tabla VI. Niveles promedio (mediana–rango) del perfil lipídico al inicio y al final de tratamiento antituberculoso

Variable	Mediana (mínimo–máximo)		Valor de P
	Inicial	Final	
Triglicéridos mg/dl	101 (60-314)	116(51-359)	Ns
Colesterol total mg/dl	174.5(155-224)	165.5(141-219)	Ns
Lipoproteínas de muy baja densidad mg/dl	20.2(12-62.8)	23.3(10.2-71.8)	Ns
Lipoproteínas de alta densidad mg/dl	51(37-66)	49.5(31-71)	Ns
Lipoproteínas de baja densidad mg/dl	107.6(72.4-131)	93.1(62.3-103.4)	Ns

ns= Estadísticamente no significativo. P=valor de probabilidad.



DISCUSIÓN.

La Tuberculosis Pulmonar es un problema de Salud Mundial, la (OMS) estima que una tercera parte de la población se encuentra infectada por su agente etiológico *M. Tuberculosis*. En el estado de Aguascalientes esta enfermedad tiene una baja incidencia en comparación con otras entidades del país.

Se ha observado una relación importante entre perfil lipídico, y la evolución de las enfermedades respiratorias, entre ellas la TBP (Martin TR. The relationship between malnutrition and lung infections. Clin Chest Med 1987; 8: 359-372.) Pérez-Guzmán en el 2002 observaron la presencia de hipocolesterolemia asociada a Tuberculosis Pulmonar, (Pérez-Guzmán C,

Vargas MH, Torres-Cruz a, Villareal-Velarde H en la Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en México 2002; 15:7-11).

El presente estudio clínico, comparó las cifras de Perfil Lipídico que presentan los pacientes con Tuberculosis Pulmonar al inicio del TAES, y posteriormente al terminar la fase intensiva del mismo es decir a los 2 meses o 60 dosis del tratamiento antituberculoso.

Nuestro estudio no mostró diferencia entre los niveles de los elementos del perfil de lípidos (Triglicéridos, Colesterol, VLDL, HDL, LDL) iniciales y las realizadas al final de la fase intensiva del tratamiento. Nuestros hallazgos muestran promedio de colesterol dentro de la normalidad, y contrastan con estudios previos, Taylor GO y col, Pérez y col encontraron hipocolesterolemia en sus estudios, aspecto diferente a lo encontrado por nosotros. Probablemente las diferencias se deban a que en ambos estudios de Pérez-Guzmán y col fueron realizados con pacientes del Distrito Federal y en África mayoritariamente; en uno de esos estudios, el tamaño de la muestra fue de 22 pacientes (Pérez) y en el de (Taylor) 3451 pacientes. Nosotros solamente evaluamos a 6.

La importancia de nuestro estudio es que hasta donde sabemos no hay suficientes estudios en los que intencionalmente se haya evaluado el perfil de lípidos al finalizar la fase intensiva de tratamiento. Solamente hasta donde sabemos en el estudio de Pérez-Guzmán también evaluaron a los 2 meses colesterol, triglicéridos, DHL y LDL. Sus resultados son similares a los nuestros ya que en ese estudio se observó que los niveles de estos elementos no fueron diferentes antes y después de los 2 meses de tratamiento.

Esto nos muestra que a los 2 meses de tratamiento no hay modificaciones en el perfil de lípidos en los pacientes con tuberculosis pulmonar.

INCONVENIENTES DEL ESTUDIO.

Los inconvenientes del estudio se derivan de la baja muestra obtenida, debido a causas ajenas o inherentes al protocolo de estudio, ya que las normativas universales en la metodología de la investigación no son consideradas como éticas cuando se realiza el estudio cuando el protocolo de investigación no está revisado y autorizado previamente por un comité de investigación y comité ético nacional y/o local. La escasa inclusión de pacientes se debe a que en el IMSS Delegación Aguascalientes solo se diagnosticaron 12 casos de Tuberculosis Pulmonar durante el año 2011, y 1 caso de Tuberculosis extra pulmonar, lo que nos permitió solamente poder incluir a 6 debido a que los otros 6 ya habían iniciado el tratamiento antituberculoso, y como fue descrito en los criterios de selección, se requería de pacientes casos nuevos sin haber iniciado el tratamiento.

El estudio Continúa en ejecución, no termina con este proceso de tesis, para aumentar la muestra (mayor número de pacientes) y con la realización de una tercera muestra de lípidos (Al final del tratamiento); el estudio será continuado por una residente de Tercer año de la especialidad Medicina Familiar bajo la supervisión de los mismos participantes de este trabajo.

Glosario.

Baciloscopia negativa: ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración.

Baciloscopia positiva: demostración de uno o más bacilos ácido-alcohol resistentes en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración.

Caso de tuberculosis: persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología.

Caso de tuberculosis confirmado: enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología.

Caso nuevo: enfermo en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis por primera vez.

Cultivo negativo: ausencia de colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes después de nueve semanas de observación.

Cultivo positivo: demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Curación: caso de tuberculosis en el que desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento.

Fracaso de tratamiento: baciloscopia positiva, confirmada por cultivo, al término del tratamiento antituberculoso, con o sin periodo intermedio de negativización.

Recaída: presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración después de haber egresado del tratamiento por curación.

Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES): administración de cuatro fármacos en 60 dosis durante la fase intensiva y dos fármacos en 45 dosis durante la fase de sostén supervisado por personal de salud o comunitario capacitado, quien debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco para garantizar el cumplimiento del tratamiento.

Tuberculosis: enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por

inhalación de material infectante, ingestión de leche de vaca infectada por dicho complejo, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales bovinos enfermos.

Perfil de lípidos: examen que mide la cantidad de lípidos, o grasa, que hay en la sangre. Los lípidos que se miden son colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Colesterol total: El colesterol total en sangre es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas. Es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados.

HDL: lipoproteínas de alta densidad, son partículas que transportan el colesterol de las células nuevamente al hígado, donde puede ser eliminado del organismo.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad, son partículas que transportan el colesterol a las células. La mayor parte del colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando unas partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL (de Low density lipoproteins).

VLDL: Las Lipoproteínas de Muy Baja Densidad también conocidas como VLDL (Very Low Density Lipoprotein) son complejos macromoleculares sintetizados por el hígado que transportan triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos principalmente hacia los tejidos extrahepáticos, se caracterizan por tener una baja densidad aunque mayor que la de los quilomicrones (entre 0,94 y 1,0006) y un pequeño diámetro, entre 30 y 70 nm. Se compone principalmente de lípidos, en un 90%, y un 10% de proteínas específicas. Son las precursoras de las LDL.

Triglicéridos: partículas grasas que nutren al músculo. Son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. WHO. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, 2a. ed. Publicación WHO/TB/96.210 (rev 1) S. Ginebra, Suiza: WHO. 1997.
2. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:679-691.
3. Estándares para la atención de tuberculosis en México 2005. Programa nacional de salud. Cap.3:55-65.
4. Roeschlau P et al. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1974;29:1075
5. Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function. *Eur J Immunol* 1980; 10:821-827.
6. Villarreal H, Vargas MH, Torres A, Urueta J, Pérez-Guzmán C. Tuberculosis pleuropulmonar en el anciano. Estudio comparativo con otras edades. *Rev Inst Nac Enfer Respir* 1998; 11:111-116.
7. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G, et al. Immuno-nutritional recovery of children with severe malnutrition. *Sante* 1996; 6: 201-208.
8. Kozarevic D, Mc Gee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, et al. Serum cholesterol and mortality. *Am J Epidemiol* 1981; 114:21-28.
9. Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:595-601.
10. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G, et al. Immuno-nutritional recovery of children with severe malnutrition. *Sante* 1996; 6: 201-208.
11. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. La hipocolesterolemia, un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nac Enfer Respir Mex* 2002; 15:7-11.
12. Taylor GO, Bamgboye AE. Serum cholesterol and diseases in Nigerians. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2540-2545.

13. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres A, Villarreal H. Tuberculosis miliar en tuberculosis de reactivación. Informe de 36 pacientes y comparación con formas puras. Rev Inst Nac Enfer Respir 1999; 12:19-28.
14. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. (derecho universal de protección a la salud)Artículo 2do.
15. Ley del Seguro Social (México). Artículo 2do.
16. De Riemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small PM, et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis? Lancet 2005; 365:1239-45.
17. Alvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jimenez JE. Tratamiento acortado estrictamente supervisado para tuberculosis pulmonar. Salud Pública Mex 1998; 40:272-275.
18. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-662.
19. Devlin TM. Biological membranes: Structure and membrane transport. En: Devlin TM, editor. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 3a. ed. New York: John Wiley & Sons. 1992. pág. 226-236.
20. Heiniger HJ, Marshall JD. Cholesterol synthesis in polyclonally activated cytotoxic lymphocytes and its requirements for differentiation and proliferation. Proc Natl Acad Sci 1982; 79:3823-3827.
21. Gatfield J, Pierters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. Science 2000; 2:1647-1650.
22. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Quiñonez F, Bazavilvazo N, Aguilar A, y col. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. Chest 2005; 127:643-651.
23. Grelling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3ed ed. Stuttgart/New York; Schattauer, 1995
24. Lieberman C. Ber Beitrage zur Kenntniss der Cholesterine. Dissertation, Rostock 1889.
25. Abell L. et al- Standard Methods in clinical chemistry 1958; 26:2.
26. Allain CC et al. Clin Chem 1974; 20:470.

- 27.Trinder P. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24.
- 28.Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺ Precipitation Procedure for Quantitation of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Cooper GR(ed). *Selected methods of Clinical Chemistry*, Washington, D.C.: American Association for Clinical Chemistry 10:91-99;1993.
- 29.WHO. *Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes*. 3a. ed. Publicación WHO/CDS/TB/2003.313. Ginebra, Suiza: WHO. 2003.
- 30.Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times- for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. *Am RevRespirDis*1991; 143:700–706.
- 31.American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children *Am J RespirCrit Care Med* 2000; 161:1376-1395.
- 32.Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1339-1342.
- 33.Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council. Clinical total of six month and four month regimens chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis the results to 30 months. *Tubercle* 1981; 62:95-102.
- 34.Pérez-Guzmán C and Vargas MH. Mycobacterial Infections in the Elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:575–586.
- 35.British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1976; 2:1102–1104.
- 36.British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: second report –results during the 24-months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:460-462.
- 37.Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations: A review and computer program. *Control ClinTrials* 1990; 11:116-128. Programa

disponible gratuitamente en internet, en la dirección electrónica siguiente:<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>.

38. CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired infections; Approved guideline-Third Edition. CLSI document M29-A3 (ISBN 1-56238-567-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne. PA19087-1898 USA; 2005.
39. Pearl JP, Parris J, Hale DA, Hoffmann SC, Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion. *Am J Transplant*. 2005; 5:465-74.
40. Walch M, Eppler E, Dumrese C, Barman H, Groscurth P, Ziegler U. Uptake of granulysin via lipid rafts leads to lysis of intracellular *Listeria innocua*. *J Immunol* 2005; 174:4220-4227.

Anexo A. Operacionalizacion.

CONCEPTO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENCIONES	VARIABLES	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Número de casos nuevos reclutados de la consulta externa del IMSS del Estado de Aguascalientes y comprobados mediante cultivo y/o biopsia). se procederá a tomar perfil de lípidos séricos, antes de iniciar con la administración del TAES y al término de la fase intensiva del TAES en el periodo elegido para el estudio		<i>Si/no</i>	Persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología.		Cultivo o biopsia positiva para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	La variable primaria de desenlace será la comparación de cifras de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad, proteínas de alta densidad y triglicéridos.	Escarlar
Número de reportes de pacientes que presenten diagnóstico mediante cultivo y/o biopsia de tuberculosis Pulmonar.		<i>Si/no</i>	enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. microti</i> , <i>M. canettii</i>), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, ingestión de leche de vaca infectada por dicho complejo, contacto con personas enfermas.o animales bovinos enfermos.		Pacientes con tuberculosis.	Numérica	Escarlar

Perfil de lípidos:	Medición de los principales lípidos presentes en el suero, así como de algunas de sus proteínas transportadoras.	Medición de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL, respectivamente), apolipoproteínas A y B, y fosfolípidos, que son cuantificados mediante espectrofotometría.	Examen que mide la cantidad de lípidos, o grasa, que hay en la sangre. Los lípidos que se miden son colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos.	Continua:	Espectrometría	Cuantitativa	mg/dl
Colesterol:	Compuesto lipídico cuyo nombre químico es 5-colesten-3 β -ol. En los organismos superiores se sintetiza a partir del metabolismo de los ácidos grasos, y es un compuesto que forma parte de las membranas celulares y es precursor de hormonas esteroideas como la progesterona, testosterona, estradiol y cortisol, así como de ácidos biliares.	Colesterol total sérico: colesterol bajo (hipocolesterolemia): colesterol total por debajo de 160 mg/dl, colesterol total Normal: colesterol menor de 200 mg/dl, colesterol normal alto: colesterol entre 200 y 240 mg/dl, colesterol alto (hipercolesterolemia): colesterol por encima de 240 mg/dl.	El colesterol total en sangre es la suma del colesterol transportado en las partículas de LDL, HDL y otras lipoproteínas. Es un esteroide (lipido) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados.	Categoría dicotómica	Espectrometría.	Cuantitativa	mg/dl

Lipoproteínas de alta densidad HDL:	lipoproteínas de alta densidad, son partículas que transportan el colesterol de las células nuevamente al hígado, donde puede ser eliminado del organismo	Colesterol HDL: Normal: superior a 40 mg/dl en la mujer y 35 mg/dl en el hombre	Partículas que transportan el colesterol de las células nuevamente al hígado, donde puede ser eliminado del organismo.	Categoría, dicotómica.	Espectrometría	Cuantitativa	mg/dl
Lipoproteínas de baja densidad LDL:	Lipoproteínas de baja densidad, son partículas que transportan el colesterol a las células. La mayor parte del colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando unas partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL (de Low density lipoproteins).	Colesterol LDL normal: menos de 100 mg/dl Normal-alto: de 100 a 160 mg/dl alto: por encima de 160 mg/dl.	Partículas que transportan el colesterol a las células. La mayor parte del colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando unas partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL	Categoría, dicotómica.	Espectrometría	Cuantitativa	mg/dl
Triglicéridos:	Partículas grasas que nutren al músculo. Son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados.	Triglicéridos Normal: menos de 150 mg/dl normal-alto: entre 100 y 500 mg/dl (hipertrigliceridemia) alto: por encima de 200 mg/dl	Partículas grasas que nutren al músculo. Son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturados	Categoría, dicotómica.	Espectrometría	Cuantitativa	mg/dl



Anexo B. Carta de consentimiento.

Para participar en un protocolo de investigación

Aguascalientes, Ags. a ____ de ____ de 201__

Acepto participar en el estudio titulado "Evaluación de los lípidos (colesterol total, LDL, LDH) de los pacientes con tuberculosis antes y después de la fase intensiva del tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado en casos nuevos del IMSS delegación Aguascalientes durante los meses de septiembre del año 2011 hasta enero del año 2012" que ha sido aprobado con el registro _____ por el comité Científico de _____.

Se me ha explicado que tengo una enfermedad en los pulmones llamada tuberculosis, y que su tratamiento habitual es tomar medicamentos durante 6 meses, (tratamiento antituberculoso acortado estrictamente supervisado, el cual se divide en dos fases,) que está establecido en la norma oficial mexicana para atención y tratamiento de los pacientes que presentan la enfermedad de tuberculosis.). En este estudio en el que participaré voluntariamente se pretende comprobar los niveles de colesterol que presento en el momento en que se me establece el diagnóstico de esta enfermedad, y posteriormente para conocer los niveles del colesterol que se presentaran al finalizar la fase intensiva del tratamiento (2 primeros meses de tratamiento). Siguiendo su tratamiento habitual por periodo de 4 meses más. Los investigadores me explicaron que los pacientes que tenemos tuberculosis tenemos bajo el colesterol en la sangre. Se me ha dicho que para que los resultados del estudio sean confiables, se me tomaran exámenes (exámenes de sangre: que analizaran en el laboratorio para verificar colesterol total y de lipoproteínas de baja y alta densidad, lo que la gente llama colesterol bueno y malo, a si como de triglicéridos), Se me ha dicho que los estudios que se me realizarán serán los que se toman en casos como el mío, como son muestras de mi flema, y además muestras de sangre de una vena del brazo (en una cantidad aproximada de 5 a 7 ml. de sangre por toma por 2 tomas). Mi obligación será tomar los medicamentos tal y como se me indique (dichos medicamentos son los utilizados en todo el país según la norma oficial mexicana de tratamiento para la tuberculosis) y acudir a las visitas quincenales para revisión.

Se me ha explicado que los niveles bajos de colesterol pueden ser perjudiciales para que se presente la tuberculosis, hay algunos estudios que sugieren que en la tuberculosis pulmonar el colesterol bajo puede empeorar la evolución de la enfermedad. Sin embargo, sé que los niveles de colesterol en mi sangre serán vigilados al realizármese el diagnóstico y a los 2 meses para detectar cambios importantes.

Otro riesgo por participar en este estudio es que haya algún moretón en el sitio donde se tomó la muestra sangre, aunque esto es poco frecuente.

Sé que los beneficios que puedo recibir son una mayor supervisión del tratamiento y además, se me ha garantizado que no pagaré nada por las revisiones que se me realizaran durante el presente protocolo o por los estudios que me soliciten.

No hay tratamiento alternativo ya que este tratamiento es el utilizado en todo el mundo.

Me han asegurado que aunque ya haya yo firmado esta carta puedo dejar el estudio cuando yo quiera, sin que esto afecte la calidad o frecuencia de la atención médica y que seguiré recibiendo el tratamiento habitual para la tuberculosis, y que no habrá represalias por parte de los médicos que me atienden. También, se me ha asegurado que se me aclararán las dudas que surjan durante el estudio, y que la información obtenida por mi participación será confidencial y solo utilizada para este estudio.

Acepto participar en el estudio

Investigador principal

Nombre y firma del paciente

Dr. Héctor J. Iñiguez Castellanos

Residente de Medicina Familiar

3er. Año. UAA.

Teléfono: 378 8 85 80 80

Investigador asociado

Testigo

Dr. **Carlos Pérez Guzmán**

Médico Neumólogo

Teléfonos: 5666-4539

Ext. 157 (mañanas)

5724-5900 ext. 23436 (tardes)

Nombre y firma del testigo