
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DEL ANTIGENO CA-125 Y LA ACTIVIDAD DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR DETERMINADA POR CULTIVO DE ESPUTO.

Estudio transversal realizado en 38 pacientes adultos bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en los meses de Abril y Mayo del año 2,002.

LUDWIG DAVID OROZCO CASTILLO
MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Junio de 2,002

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TITULO

CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DEL ANTIGENO CA-125 Y LA ACTIVIDAD DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR DETERMINADA POR CULTIVO DE ESPUTO.

SUB-TITULO

Estudio transversal realizado en 38 pacientes adultos bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en los meses de Abril y Mayo del año 2,002.

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva
De la Facultad de Ciencias Médicas
De la Universidad de San Carlos de Guatemala

P O R

LUDWIG DAVID OROZCO CASTILLO

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Junio de 2,002

INDICE DE CONTENIDO

	# Página
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	6
A. OBJETIVO GENERAL	6
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
A. DATOS EPIDEMIOLOGICOS	7
B. AGENTE CAUSAL, TRANSMISION E INFECCION	8
C. INMUNOPATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR	9
1. Genesis de la lesión tuberculosa	9
2. Formación del granuloma	13
D. DIAGNOSTICO	14
1. Evaluación clínica	14
2. Métodos diagnósticos	15
a) pruebas microbiológicas	16
b) pruebas inmunológicas	18
c) pruebas genético-moleculares	21
d) otras pruebas	22
E. ANTIGENO CARBOHIDRATO CA-125	23
1. Definición	23
2. Desarrollo de la prueba para detectar el CA-125	23
3. Caracterización de CA-125	24
4. Aplicaciones clínicas	24
5. Tuberculosis y CA-125	25
F. CLASIFICACION Y CATEGORIAS DE LOS CASOS	26
1. Clasificación	26
a) tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva	26
b) tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa	26

c) tuberculosis extrapulmonar	27
2. Categorías de los casos	27
a) caso nuevo	27
b) recaída	27
c) transferido del programa	27
d) reingreso de abandono	27
e) fracaso terapeútico	27
f) caso de retratamiento	27
g) crónico	28
h) caso confirmado	28
 G. TRATAMIENTO	 28
1. Fase intensiva inicial	28
2. Fase de continuación	28
a) categoría I	29
b) categoría II	29
c) categoría III	29
 H. PREVENCION	 29
1. Vacunación con BCG	29
2. Quimioterapia preventiva con isoniazida	30
3. Estudio de contactos	30
 VI. HIPOTESIS	 32
A. HIPOTESIS NULA	32
B. HIPOTESIS ALTERNA	32
 VII. MATERIAL Y METODOS	 33
A. METODOLOGIA	33
1. Tipo de estudio	33
2. Objeto de estudio	33
3. Población y muestra de estudio	33
a) población	33
b) muestra	33
c) tamaño de la muestra	33
4. Criterios de inclusión y exclusión	34
a) criterio de inclusión	34
b) criterios de exclusión	34
5. Variables estudiadas	35
6. Instrumentos de recolección y medición de las variables	37
7. Ejecución de la investigación	37
a) primera etapa	37
b) segunda etapa	38
c) tercera etapa	38
d) cuarta etapa	38

8. Aspectos éticos	38
B. RECURSOS	39
1. Materiales físicos	39
2. Humanos	39
3. Económicos	40
VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS	41
A. CUADROS	41
B. GRAFICA	44
IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	45
A. CALCULO DEL COEFICIENTE DE CORRELACION	45
B. PRUEBA DE HIPOTESIS	46
C. CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DEL ANTIGENO CA-125 Y LA ACTIVIDAD DE LA TUBERULOSIS PULMONAR	47
D. CULTIVO DE ESPUTO PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERULOSIS PULMONAR	48
X. CONCLUSIONES	50
XI. RECOMENDACIONES	51
XII. RESUMEN	52
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	53
XIV. ANEXOS	60
A. ANEXO I: CATEGORIAS Y ESQUEMAS DEL TRATAMIENTO	60
B. ANEXO II: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS	61
C. ANEXO III: BOLETA DE CONSENTIMIENTO	62

I. INTRODUCCION

En la actualidad el laboratorio clínico constituye la base confirmatoria del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Las pruebas diagnósticas para tuberculosis, así como para muchas otras enfermedades, pueden ser agrupadas en dos grandes categorías: **1)** las pruebas de tamizaje, sensibles pero poco específicas y **2)** las pruebas confirmatorias, específicas pero con menor sensibilidad. Por lo general la sensibilidad y la especificidad de una prueba guardan una relación inversa, y muchas veces se aumenta una a expensas de la otra.

En este estudio se desea introducir una nueva categoría de prueba diagnóstica para la tuberculosis pulmonar: las pruebas de detección de la actividad. Esta categoría no es independiente de las otras dos, en efecto el cultivo de esputo, una prueba confirmatoria, es el estándar de oro para indicar qué pacientes padecen tuberculosis pulmonar activa y quiénes no. A pesar de ello el cultivo de esputo es una prueba costosa, que requiere personal calificado y varias semanas.

Por otro lado varios estudios han señalado a el nivel sérico del antígeno CA-125 como un buen indicador de la actividad de la tuberculosis extrapulmonar (pleuro-peritoneal) (11,26,27,29,33,34,43,44, 47,59,82,93), y sólo un estudio recientemente publicado lo asocia a la actividad de la tuberculosis pulmonar (115).

En el presente estudio se realizó una correlación transversal entre nivel sérico del antígeno CA-125, utilizando el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA), y el índice de crecimiento (GI) del cultivo de esputo específico para tuberculosis en medio líquido Middlebrook 7H12B (BACTEC 12B) en 38 pacientes con tuberculosis pulmonar bajo el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) vistos en el Hospital de Infectología del IGSS en los meses de Abril y Mayo del año 2,002; 14 de estos pacientes se encontraban en su primer mes de tratamiento, 12 en el tercer mes y 12 en el sexto mes.

Se obtuvó una correlación lineal positiva moderada entre ambas variables y se concluye que la medición sérica del antígeno CA-125 puede utilizarse como un indicador de la actividad de la tuberculosis pulmonar con una sensibilidad de 81.81% y una especificidad de 85.18%.

Asimismo se recomienda un enfoque integral para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar que incluya el estudio clínico-epidemiológico del paciente y su confirmación por parte del laboratorio con pruebas de tamizaje, confirmatorias y de detección de la actividad. Dentro de estas últimas se recomienda la medición del nivel sérico del antígeno CA-125, la cual aunque menos sensible y específica que el cultivo de esputo, es menos costosa y no consume tiempo.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El diagnóstico actual de la tuberculosis pulmonar está basado en la sospecha clínico-epidemiológica y la confirmación por parte del laboratorio.

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la tuberculosis se han beneficiado grandemente de los avances logrados, en los pasados 100 años, por la microbiología, la inmunología y la genética molecular en el entendimiento de la interacción hombre-*M. tuberculosis* (14,72). Es así como se dispone actualmente de múltiples pruebas, que van desde la simple baciloscopía del esputo (frote o BK), pasando por distintos métodos de cultivo, pruebas de la inmunidad celular y humoral utilizando antígenos específicos e inespecíficos, hasta llegar a las sondas genético-moleculares y el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aún así esta interacción hospedero-agente no se comprende del todo, lo que se ve reflejado en las sensibilidades, especificidades y valores predictivos, es decir eficiencia diagnóstica subóptima de estas pruebas, que ha llevado a la utilización de un enfoque múltiple en el diagnóstico de laboratorio de la tuberculosis pulmonar (12,25,32,75,111).

Debido a las diferentes sensibilidades y especificidades, las pruebas de laboratorio se han clasificado en: **1)** pruebas de tamizaje, con sensibilidades altas pero especificidades bajas (como la prueba de la tuberculína o PPD), y **2)** pruebas de confirmación, con especificidades altas pero una menor sensibilidad (como la baciloscopía, el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa).

Para medir la actividad de la tuberculosis pulmonar, se ha utilizado el cultivo de esputo como el estándar de oro (2,50,86).

La literatura actual tiene reportados numerosos casos de tuberculosis peritoneal, pleural y pleuro-peritoneal con niveles séricos de CA-125 bastante elevados (comparable con los de pacientes con cánceres ováricos). En todos estos casos la clínica y los niveles de CA-125 se han normalizado con el tratamiento antituberculoso adecuado. El valor de CA-125 se ha normalizado entre las 8 y 16 semanas de tratamiento, por lo que esta prueba se ha sugerido como un indicador de la actividad de la tuberculosis peritoneal (11,26,27,29,33, 34,43,44,47,59,82,93,115).

Hasta la fecha sólo dos estudios han reportado niveles séricos de CA-125 elevados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

En uno de ellos se propuso el CA-125 como indicador de actividad en tuberculosis pulmonar, con una sensibilidad del 97.5% y una especificidad del 100%. En ambos estudios los niveles séricos se normalizaron con el tratamiento antituberculoso (30,115).

En este trabajo de tesis se midieron los niveles séricos del antígeno CA-125, por medio del inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA), en 38 pacientes adultos que se encontraban bajo el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) de la tuberculosis, y se correlacionaron con los resultados del cultivo de esputo en medio líquido Middlebrook 7H12B (tecnología BACTEC 12B).

III. JUSTIFICACION

La tuberculosis es la infección bacteriana más importante que enfrentamos, con un tercio de la población mundial infectada, con 8 millones de casos nuevos cada año, y una mortalidad anual de aproximadamente 3 millones de personas (14,50,67,112).

La pandemia de tuberculosis está creciendo y volviéndose más peligrosa, a tal punto que en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró una Emergencia Mundial (50,112). Se estima que entre el 2000 y el 2020, cerca de mil millones de personas serán primoinfectadas, 200 millones de personas estarán enfermas y 35 millones morirán debido a la tuberculosis, si el control de esta enfermedad no se fortalece (112).

En Guatemala la tuberculosis pulmonar ha presentado un leve pero constante aumento. Según los datos de la OMS para Guatemala, las tasas de casos nuevos con frotos positivos en los años 1997, 1998 y 1999 fueron de 21, 21 y 20 por 100,000 habitantes, respectivamente (110).

Como parte del control de esta enfermedad, la Organización Mundial de la Salud y un gran número de equipos de investigación han colocado su interés en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, más rápidos, menos costosos, más sensibles y más específicos. Ninguna de las pruebas actuales es 100% sensible y específica para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa, por lo que se requiere de un enfoque multidiagnóstico (12,25,32,75,111).

En términos de la actividad de la tuberculosis pulmonar, el estándar de oro es el cultivo, el cual es costoso y requiere varias semanas (2,39,85). Esto hace necesaria la investigación de nuevos métodos, menos costosos y más rápidos que permitan saber cuándo un paciente, que ha sido diagnosticado con tuberculosis pulmonar en algún momento de su vida, está activo (y por tanto es infeccioso) y requiere tratamiento, y cuando está inactivo o latente y no requiere tratamiento.

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo General:

Correlacionar el nivel sérico del antígeno CA-125 con la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo.

B. Objetivos Específicos:

1. Medir el nivel sérico del antígeno CA-125 en 38 pacientes bajo el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES).
2. Medir la actividad de la tuberculosis pulmonar de estos pacientes por medio del cultivo de esputo en medio líquido Middlebrook 7H12B (BACTEC 12B) cuantificado por índice de crecimiento (GI).
3. Identificar si existe correlación entre estas dos variables (nivel sérico de CA-125 e índice de crecimiento (GI) del cultivo de esputo).

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

TUBERCULOSIS PULMONAR

A. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más antigua que ha padecido el hombre, y la que más ha diezmado a la humanidad a lo largo de su historia. Es hasta la fecha la infección bacteriana más importante que enfrentamos, con un tercio de la población mundial infectada, con 8 millones de casos nuevos cada año, y una mortalidad anual de aproximadamente 3 millones de personas (14,50,67,112).

La pandemia de tuberculosis está creciendo y volviéndose más peligrosa, a tal punto que en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró una Emergencia Mundial (50,112). Se estima que entre el 2000 y el 2020, cerca de mil millones de personas serán primoinfectadas, 200 millones de personas estarán enfermas y 35 millones morirán debido a la tuberculosis, si el control de esta enfermedad no se fortalece (112). Entre los factores que contribuyen al incremento de la tuberculosis se encuentran:

1. La pandemia de VIH/SIDA: el VIH y la tuberculosis forman una combinación letal, cada una acelerando el progreso de la otra. Actualmente 15% de los pacientes con SIDA mueren a causa de la tuberculosis. El VIH es el factor más importante en el incremento de los casos de tuberculosis (14,50,77,112).

2. El mal manejo de los programas antituberculosos: que ha contribuido al aparecimiento de cepas de *M. tuberculosis* resistente a múltiples drogas (MDR-TB). Desde el punto de vista de la salud pública, un tratamiento antituberculoso poco supervisado o incompleto es peor que no administrar tratamiento alguno.

3. Los movimientos poblacionales: en países desarrollados la mitad de los casos de tuberculosis se encuentran entre los extranjeros provenientes de países en vías de desarrollo. Es muy

difícil tratar a poblaciones migrantes, ya que el tratamiento requiere por lo menos 6 meses (50,112).

En Guatemala la tuberculosis pulmonar ha presentado un leve pero constante aumento, por los factores antes mencionados y por la reducción del subregistro que se ha visto en los últimos años. Para el país la localización de la tuberculosis ha sido principalmente pulmonar con un 90%, quedando el 10% para las formas extrapulmonares (50). Según los datos de la OMS para Guatemala, las tasas de casos nuevos con frotos positivos en los años 1997, 1998 y 1999 fueron de 21, 21 y 20 por 100,000 habitantes, respectivamente, con predominio del sexo masculino (52%) sobre el femenino (48%) (50,110). Los rangos de edad más afectados en el año 1999 difirieron según el género: en el sexo masculino el rango más afectado fue el de mayores de 65 años, seguido por los rangos más próximos (de 55-64, 45-54 y 35-44 años); en el sexo femenino el rango más afectado fue el de 55-64 años, seguido por el de 45-54 y el de mayores de 65 años sucesivamente (110).

En nuestro país se realizan un promedio de 1.4 baciloscopías (frotos de esputo), idealmente 3, por cada paciente sintomático respiratorio que alcanza la cobertura de los servicios de salud; estos pacientes representan del 17% al 19 % de los posibles sintomáticos respiratorios en el país. Los casos confirmados por baciloscopía han descendido de 94% al 75%, mientras que los no confirmados han pasado de 5% al 21%; junto a ello existe un incremento en el uso del cultivo para confirmar la tuberculosis pulmonar. Para el tratamiento, tenemos que, en promedio, se cura el 85% de los casos confirmados por baciloscopía, cifra que se encuentra en niveles aceptables, pero aproximadamente el 10% de estas curaciones no han sido confirmadas bacteriológicamente, haciendo falta las baciloscopías de control durante el tratamiento y especialmente al concluir éste (50).

B. AGENTE CAUSAL, TRANSMISION E INFECCION

La tuberculosis es provocada en la mayor parte de casos por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo, aerobio estricto, ácido-alcohol resistente. Tiene una pared celular rica en lípidos, ceras, y proteínas unidas a carbohidratos. Es muy resistente al frío, a la congelación y a la desecación, pero muy sensible al calor, luz solar

y luz ultravioleta. Su crecimiento es muy lento, tomando de 12 a 24 horas (promedio 18 horas) para una división (9,14,18,50,67).

Se transmite por medio de microgotas en aerosol que son expulsadas por pacientes infecciosos al toser, estornudar, hablar, escupir o reír, lo que indica que sólo las personas con tuberculosis pulmonar son infecciosas (9,14,50,67). Los pacientes con baciloscopías positivas son altamente infecciosos y si no reciben tratamiento adecuado se calcula que infectarán de 10 a 15 personas al año (50,112).

Para infectarse, el contacto necesita una exposición prolongada con un enfermo bacilífero. Esto significa vivir en la misma casa o trabajar juntos y pasar horas con el enfermo. El hacinamiento y la poca ventilación favorecen la transmisión. Si el bacilo logra infectar a la persona, esta infección (primoinfección) normalmente produce un cuadro leve, en ocasiones asintomático, tal vez con un complejo primario visible en la radiografía, y con un viraje de la prueba tuberculínica de negativa a positiva. Entre los pacientes infectados, la mayor parte (90%) no se enfermará nunca a menos que su inmunidad esté comprometida severamente. Una proporción relativamente pequeña (10%) de sujetos infectados inmunocompetentes desarrollarán la enfermedad, la mitad de ellos como progresión de la infección inicial y la otra mitad en el resto de su vida por reactivación de los bacilos latentes (14,50,54,112).

Existen una serie de factores de riesgo que facilitan el desarrollo de la enfermedad: predisposición genética (HLA DR-2), estado inmunológico y nutricional deprimido, tratamientos inmunosupresores, alcoholismo, silicosis, diabetes, stress físico y mental, así como infecciones virales (VIH/SIDA), bacterianas y parasitarias intercurrentes (14,50,67,87). De esta forma distintas series han mostrado una importante co-morbilidad de la tuberculosis pulmonar con otras enfermedades pulmonares y no pulmonares (36,94).

C. INMUNOPATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

1. GENESIS DE LA LESION TUBERCULOSA

La tuberculosis ha sido considerada el prototipo de las enfermedades en que la inmunidad es dada por células, es decir por linfocitos T y macrófagos (67,89).

La génesis de la lesión tuberculosa principia cuando una microgota con menos de 3 bacilos y con un diámetro de 1 a 5 micras (9,14), alcanza el alveolo pulmonar. Las microgotas de mayor tamaño son eliminadas del árbol bronquial por el aparato mucociliar y distintas substancias de la inmunidad innata, como la IgA secretora y el sistema surfactante pulmonar (20). Se ha considerado que un sólo bacilo es capaz de producir tuberculosis (14,67). Los bacilos en el alveolo son reconocidos como extraños por los macrófagos alveolares quienes los fagocitan dentro de vacuolas digestivas, donde su destino puede ser: **1)** que se reproduzcan dentro del macrófago, **2)** que sean destruidos; en esta destrucción participan distintas enzimas hidrolíticas, proteolíticas, oxidantes como el peróxido de hidrógeno, superóxido, y radicales hidroxilo (67), y el recientemente documentado óxido nítrico (46,104) **3)** que queden en estado latente; Esta infección latente confiere protección contra ataques secundarios de la enfermedad, pero al mismo tiempo constituye una fuente importante de la reactivación de la tuberculosis (14,67,105).

Los bacilos se multiplican cuando son fagocitados por macrófagos jóvenes, es decir aquellos que acaban de llegar a los alvéolos, derivados de los monocitos de la médula ósea. El bacilo tuberculoso posee tres características que facilitan su desarrollo y reproducción dentro del macrófago: **1)** crecimiento lento, **2)** inhibición de los microtúbulos, función producida por un sulfolípido, lo cual impide que las vacuolas digestivas se fusionen con los lisosomas (67,73), **3)** inhibición de la migración de los macrófagos por el factor cordón, el cual es una cera de su pared celular. Si el bacilo se multiplica, la progenie mata al macrófago y estos quedan liberados y son fagocitados por otros macrófagos residentes, por macrófagos jóvenes atraídos, por células dendríticas (24) y por polimorfonucleares (1,67,96). En este momento se establece la primoinfección con un cuadro leve y poca sintomatología para el hospedero (50). Esta primoinfección puede suceder durante la niñez pero alcanza su pico en la adolescencia (49). Es durante este período que la carga de bacilos es suficiente para sensibilizar a los linfocitos T, proceso que toma de 20 días a 1 mes (67).

Esta sensibilización abarca los siguientes pasos inmunológicos: los bacilos tuberculosos fagocitados por macrófagos alveolares y por las células dendríticas (es decir por las dos principales células presentadoras de antígeno, ambas derivadas de los monocitos)

inducen a estas células a la producción de interferón alfa, interleuquina 12 (IL-12) e interleuquina 18 (IL-18) (24,67). La IL-12 y el interferón alfa activan a las células asesinas naturales (NK); ejemplo de una activación mediada por factores solubles (24,92,102). Estas células NK al ser activadas producen interferón gama, principal activador de los macrófagos. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno presentan el material procesado de los bacilos a los linfocitos T CD4 Th1 (antiguamente llamados ayudadores o efectores) y los activan por este contacto celular y por el factor soluble IL-18. Estos linfocitos T CD4 Th1 activados producen interleuquina 2 (IL-2) e interferón gama (24,28,67). La IL-2 actúa sobre los linfocitos B, estimulando la producción de IgM e IgG. El interferón gama, derivado de las células NK y los linfocitos T, activa a los macrófagos produciéndose la destrucción de la mayoría de bacilos y transformando a los macrófagos en efectores de las reacciones de hipersensibilidad retardada, con un viraje de la prueba tuberculínica de negativa a positiva (50). Esta activación de los macrófagos involucra una mayor expresión genética de receptores, moléculas de transducción de señales y factores de transcripción (60). Los macrófagos ya activados producen y liberan el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina 1 (IL-1) (VER FIGURA 1)(67).

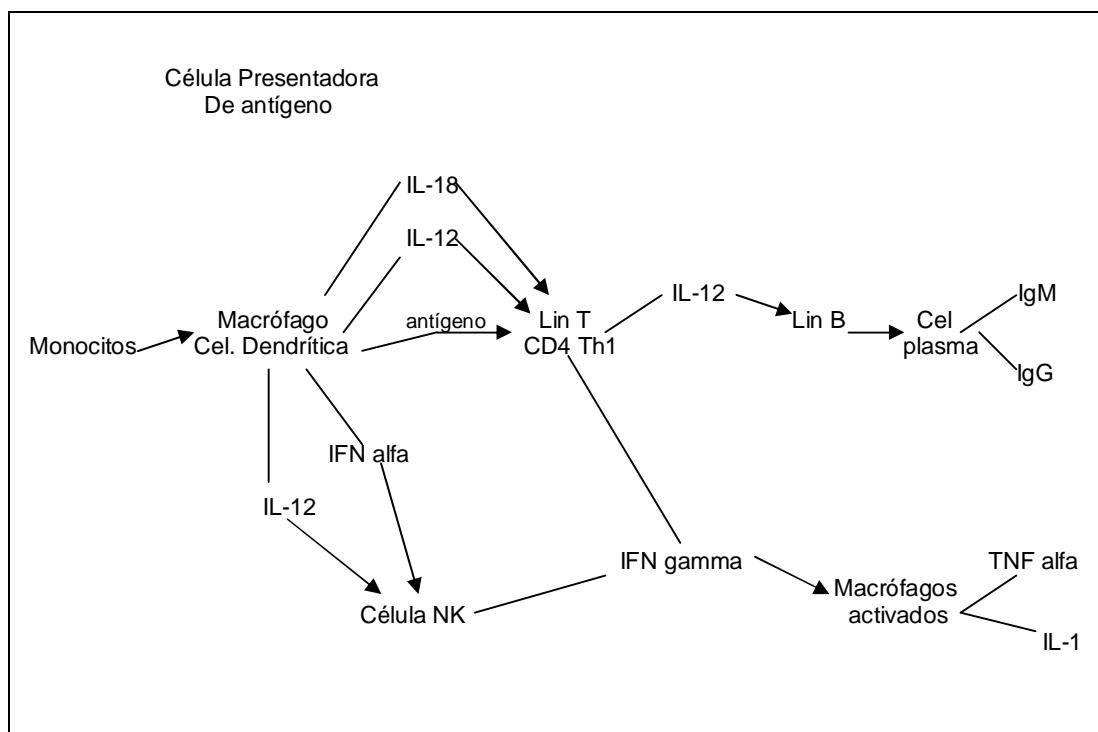


FIGURA 1: Mecanismo de activación de la inmunidad humoral y celular por el *M. tuberculosis* (24,67).

Los linfocitos T sensibilizados por antígenos presentados, dejan algunos linfocitos de memoria, llamados CD45RO, los cuales al penetrar nuevamente el antígeno al que están sensibilizados, entran rápidamente en división y montan una respuesta inmune rápida (de 24 a 72 horas) liberando interleuquina 2 (IL-2), gama interferón, factor inhibidor de los macrófagos e interleuquina 8 (IL-8) que activan y atraen a los macrófagos que eliminan rápidamente a los bacilos (52,67,70).

Los linfocitos T CD8 citotóxicos juegan un papel importante, especialmente en los pacientes que desarrollan tuberculosis y que forman un granuloma solitario ya sea en el pulmón o en los ganglios linfáticos mediastinales, destruyendo los macrófagos infectados por *M. Tuberculosis* y/o los bacilos a través de citotoxicidad por linfotoxinas como la perforina y la granulisina, que producen un poro y destruyen la membrana celular, llevando a una lisis osmótica (67,88). De forma alterna a estas funciones principales del linfocito T CD8, se ha descubierto que también puede producir interferón gamma y el factor de necrosis tumoral (TNF) (84).

Otro tipo de célula inmunitaria a la que se daba poca importancia anteriormente y cuyas funciones no se han dilucidado del todo es el linfocito T gamma/delta. Constituyen un subgrupo pequeño de células T maduras (<5%) (91). Estos linfocitos poseen linfocinas como la granulisinina y la perforina que reducen la viabilidad de los bacilos de *M. Tuberculosis* intra y extracelulares (16). Asimismo se ha documentado la producción de interferón gama por parte de estas células (98,117).

2. FORMACION DEL GRANULOMA

Este se forma por la interacción de las dos células inmunitariamente más importantes para la tuberculosis, los macrófagos y los linfocitos T. El macrófago activado produce y libera al factor de necrosis tumoral (TNF) y a la interleuquina 1 (IL-1). El FNT penetra en los capilares y produce destrucción de las células endoteliales iniciando coagulación intravascular en esos capilares ocasionando la necrosis de tejidos en esa área, lo cual produce la muerte de los bacilos y los macrófagos infectados, disminuyendo la cantidad de los mismos, sobreviviendo los que están en el tejido viable inmediatamente en los bordes de la necrosis. Los macrófagos residentes activados rodean a estos bacilos, pero no se desplazan debido al efecto del factor inhibidor de los macrófagos y el factor cordón, a estos macrófagos se les denomina células epitelioides. En esta región a las células epitelioides se intercalan linfocitos T sensibilizados y células multinucleadas de Langhans, que se forman al unirse varias células epitelioides formando un único sincitio. Luego se colocan los fibroblastos atraídos al lugar por los macrófagos a través del factor de transformación del crecimiento beta (TGF B) y finalmente la parte más externa es ocupada por las bandas de tejido conectivo producidas por los fibroblastos (54,67). Este proceso requiere la participación de distintas citocinas, substancias quimiotácticas, adhesinas, selectinas e integrinas (76).

Parece ser que se requiere un poco de hipersensibilidad a la tuberculina, es decir activación de los macrófagos, para la formación del granuloma limitador de la infección, pero una hipersensibilidad muy prolongada conduce a la destrucción del parénquima pulmonar, debido a un exceso de interferón gama y del factor de necrosis tumoral (TNF) (14,19).

Algunos de los macrófagos que han fagocitado bacilos, pasan a los linfáticos y llegan a los ganglios regionales o paratraqueales donde se produce su lisis pudiendo seguir dos caminos: 1) En la mayoría de adultos inmunocompetentes (90-95%) se produce la formación de un granuloma estable (14,67). Este granuloma posteriormente puede calcificarse. Esta es la evolución que sigue el complejo primario de Ghon, radiográficamente observable (50,67). Algunas veces estos granulomas (pulmonares y ganglionares) conservan bacilos vivos (latentes) los cuales durante un período de inmunodepresión pueden liberarse y multiplicarse nuevamente, lo que contribuye a la incidencia de la tuberculosis pulmonar (14,54,67). 2) En raras ocasiones la lisis del macrófago parasitado, a nivel de los ganglios linfáticos, da lugar a la diseminación linfohematógena, es decir a la tuberculosis miliar. En estos pacientes se ha observado una activación del grupo de los linfocitos T CD4 Th2 productores de las interleuquinas 4, 5 y 10; que inducen una respuesta aumentada de la cantidad de anticuerpos especialmente de la clase E a los antígenos de *M. Tuberculosis*, pero una inmunidad celular pobre secundaria al efecto de la interleuquina 10 (IL-10) que es inmunosupresora del grupo Th1 productor de IL-2 e interferón gama (24,45,67,90,105). También se han notificado un conteo disminuido de linfocitos que expresan los antígenos HLA clase I y II, demostrando así la depresión de la inmunidad celular (78). Recientemente se han definido cambios en el metabolismo del cortisol dentro de las lesiones que podrían contribuir al desarrollo del componente Th2.

Estos hallazgos son compatibles con la menor atopía y niveles menores de IgE observados en pacientes con tuberculosis pulmonar, quienes presentan una mayor actividad del linfocito T CD4 Th1, y con la mayor atopía y niveles altos de IgE observados en los pacientes con tuberculosis miliar, quienes presentan una mayor actividad del linfocito T CD4 Th2 (10,57,62,72,106).

D. DIAGNOSTICO

1. EVALUACION CLINICA

En distintas publicaciones se ha hecho énfasis en la necesidad de una adecuada historia y examen físico, por personal capacitado, para la sospecha y ulterior diagnóstico de la tuberculosis pulmonar

(17,85). Incluso se han creado escalas de riesgo y sospecha clínica para esta entidad (13).

Se debe sospechar tuberculosis pulmonar en toda persona que tenga:

- Tos persistente durante dos semanas o más,
- Expectoración productiva, a veces sanguinolenta,
- O con signos y síntomas menos específicos: fatiga, anorexia, pérdida de peso, sudores nocturnos, fiebre, disnea y dolor de tórax.

Las personas mayores de 10 años con tos y expectoración de más de dos semanas, son llamadas “Sintomáticos Respiratorios” (SR) y son las que presentan más probabilidad de tener tuberculosis pulmonar (50).

2. METODOS DIAGNOSTICOS

En los pasados 100 años, iniciando con el descubrimiento de la microbiología y los avances grados en esta área, el aparecimiento de la biología celular, la inmunología y la genética molecular, se ha alcanzado un mejor entendimiento de la interacción hospedero-agente, y en nuestro caso particular hombre-*M. tuberculosis* (14,72). De este conocimiento se desprenden una infinidad de pruebas diagnósticas, desde la simple baciloscopía, pasando por distintos métodos de cultivo, pruebas de la inmunidad celular y humoral, antígenos específicos de *M. tuberculosis*, hasta llegar a las sondas genético-moleculares y el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aún así esta interacción no se comprende del todo, lo que se ve reflejado en las sensibilidades, especificidades, valores predictivos, etc., subóptimos de estas pruebas, que ha obligado a que muchas autoridades indiquen un enfoque múltiple en el diagnóstico de laboratorio de la tuberculosis. Este enfoque multidiagnóstico en sí mismo no es ideal si se toma en consideración distintos hechos epidemiológicos, por lo que la investigación ha de continuar (12,25,32,55,75,111).

De la literatura derivamos que existen distintos sistemas de clasificación de las pruebas diagnósticas para la tuberculosis pulmonar:

Por Generaciones (48):

Primera Generación: baciloscopía (frote Ziehl-Neelsen), prueba de la tuberculína (PPD), cultivo Lowenstein-Jensen, rayos X de tórax.

Segunda Generación: frotos con fluocromo-auramina, cultivos en medio líquido (BACTEC), cromatografía.

Tercera Generación: sondas genéticas, análisis de ADN utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Operativa (35,53,114,115):

Pruebas de Tamizaje: prueba de la tuberculína (PPD), prueba de la telomerasa, interferón en sangre completa.

Pruebas de Confirmación: baciloscopía, cultivos, análisis de ADN utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Pruebas de Actividad: neopterina en lavado bronquioalveolar (BAL), CA-125 sérico.

A continuación presentamos las distintas pruebas de laboratorio disponibles y los avances que han experimentado.

a) Pruebas microbiológicas

i. Baciloscopía o frote directo de esputo

Por más de un siglo ha sido la herramienta central, y en ocasiones la única, para el diagnóstico de laboratorio de la tuberculosis pulmonar (50,111). En esta prueba los bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) se colorean por el método de Ziehl-Neelsen y luego se identifican y cuentan al microscopio. Su correcto empleo necesita de 3 muestras de esputo, con la primera muestra se descubre el bacilo entre un 70-80% de los enfermos con baciloscopía

positiva. La positividad de una segunda muestra agrega un 15% más a esta cifra y la de la tercera un 5% más (36,50,81). En los pacientes bajo tratamiento antituberculoso se debe de realizar 3 baciloscopías de control a los 2 meses y al final del tratamiento (usualmente al sexto mes) (112).

En ocasiones la baciloscopía positiva al finalizar el tratamiento se considera como una falla terapéutica. Sin embargo en un estudio en países desarrollados demostró que 77% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tenían baciloscopías positivas con cultivos negativos al final del tratamiento, y 23% tenían baciloscopías positivas con cultivos positivos, es decir fracaso terapéutico (2).

Los resultados del examen microscópico se informan por el método semi-cuantitativo de cruces:

0-1 BAAR promedio por campo, leyendo 100 campos	+
1-10 BAAR promedio por campo, leyendo 50 campos	++
10 o más BAAR promedio por campo, leyendo 20 campos	+++
No se encuentran BAAR en 100 campos (50)	Negativo

La sensibilidad de las baciloscopías es baja (65%) con una especificidad alta (100%) (23,68,42). Aún así se ha demostrado que es la mejor prueba aplicable en áreas rurales (80). Se han reportado modificaciones de la baciloscopía que aumentan su sensibilidad, entre ellas la licuefacción del esputo utilizando hipoclorito de sodio (NaOCl, cloro de casa) y la concentración de las bacterias utilizando la centrifugación. Este último método ha logrado incrementar la sensibilidad hasta un 80% (21,23,101). La microscopía de fluorescencia con muestras de esputo teñidas con auramina O, también ha incrementado la sensibilidad pero no es una técnica útil a nivel rural (9,21).

Un problema adicional son aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar que no expectoran (no productivos), en estos pacientes se ha utilizado la inducción del esputo con nebulizaciones de solución salina hipertónica, lavado gástrico y lavado bronquioalveolar con buenos resultados. Dos lavados gástricos son adecuados, el tercero no incrementa el rendimiento. El lavado bronquioalveolar es superior al lavado gástrico en el cultivo pero similares en el frote directo, por otra parte la inducción del esputo tiene una alta correlación con los resultados del lavado bronquioalveolar (15,64,71).

ii. Cultivos de esputo

Los cultivos son mucho más sensibles que la baciloscopía, pudiendo detectar una cantidad tan pequeña como 10 bacilos por ml (la concentración mínima detectada por la baciloscopía es de 10,000 bacilos por ml) (50). Existen cultivos en medios sólidos, como el convencional Lowenstein-Jensen y cultivos en medios líquidos como el BACTEC MGIT960 y el BACTEC 12B, con sensibilidades de 88%, 96% y 92% respectivamente. Con estos medios de cultivo se ha visto que el tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis* en pacientes con baciloscopías positivas es de 12.6 días para el BACTEC MGIT960, 13.8 para el BACTEC 12B y 20.1 días para el Lowenstein-Jensen, y en los pacientes con baciloscopías negativas de 15.8 días para el BACTEC MGIT960, 17.7 días para el BACTEC 12B y 42.2 días para el Lowenstein-Jensen. Las tasas de contaminación reportadas son de 3.7, 2.9 y 1.2 % para los medios BACTEC MGIT960, BACTEC 12B y Lowenstein-Jensen respectivamente (68,86). Juntamente con el cultivo de *M. tuberculosis* es posible obtener la susceptibilidad antibiótica de la cepa aislada, lo que es de utilidad especialmente por el incremento de cepas resistentes a múltiples fármacos (95,112). El cultivo es especialmente útil para asegurar la negativización y curación del paciente así como para confirmar fracasos del tratamiento (50).

b) Pruebas inmunológicas

i. Pruebas de la inmunidad humoral

En la actualidad se han identificado varios antígenos en forma de carbohidratos, ceras, lípidos y proteínas, estructurales y secretadas por el *M. tuberculosis*, algunos que comparte con otras especies de micobacterias y otros altamente específicos para la especie *tuberculosis* (3). Estos antígenos inducen la producción de distintas clases de anticuerpos en el huésped infectado, y los títulos de éstos anticuerpos pueden ser determinados por distintos métodos de laboratorio, de los cuales el más utilizado es el ensayo inmunoabsorvente ligado a enzimas (ELISA) (41,42,66,100). Estas pruebas tienen la ventaja de proporcionar los resultados rápidamente (en pocas horas) (42).

Entre estos antígenos encontramos el lipoarabinómano (LAM), el glicolípido específico para *M. tuberculosis* (TBGL), el antígeno A60, el ESAS-7, el GST-822, el Kp-90, el MBP-506, el antígeno de 38 kDa, el antígeno 85 (Ag85), entre otros (32,37,38,40,41,42,55,58,66, 100).

La prueba que detecta anticuerpos séricos IgG contra el lipoarabinómano (LAM) ha tenido una sensibilidad del 71.9% y una especificidad del 91.9% (40). Asimismo el lipoarabinómano (LAM) se ha detectado en el esputo de pacientes con tuberculosis pulmonar (66).

El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) que detecta anticuerpos séricos contra el glicolípido específico para *M. tuberculosis* (anti-TBGL) tiene una sensibilidad del 81.1% y una especificidad del 95.7% en pacientes con tuberculosis pulmonar activa y baciloscopía o cultivo positivo para BAAR, y una sensibilidad del 73.5% en pacientes con tuberculosis pulmonar activa y baciloscopía y cultivo negativos (41).

El ELISA para la detección de anticuerpos séricos contra de antígeno A60 ha reportado una sensibilidad del 77.5% y una especificidad del 77.5% en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (42).

El antígeno ESAS-7 se ha obtenido de medios donde ha crecido el *M. tuberculosis* y se le ha atribuido cierta utilidad para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar (58).

Las pruebas serodiagnósticas para la identificación de anticuerpos contra el antígeno GST-822 y el antígeno MBP-506 han sido positivas en el 60% y el 45% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, respectivamente, y en el 42% y el 61% de los pacientes con tuberculosis pulmonar, y se han propuesto como subunidades de una prueba serodiagnóstica polivalente (55).

La prueba para la detección de anticuerpos IgA séricos contra el antígeno Kp-90 tiene una sensibilidad del 46% y una especificidad del 95.8% para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (37).

El ELISA para determinar los niveles séricos de anticuerpos IgG, IgA e IgM contra el antígeno tuberculoso de 38 kDa, ha tenido una sensibilidad en pacientes con baciloscopías y cultivos positivos de 61%, 30% y 10% respectivamente, con una especificidad del 100% para el IgG. La sensibilidad de la prueba aumento al 68% para IgG+IgA y al 71% para el IgG+IgA+IgM sin comprometer significativamente la especificidad (100% para IgG, 96% para

IgG+IgA y 90% para IgG+IgA+IgM)(100). En otra serie en que se analizaron los anticuerpos no identificados por clase contra el antígeno de 38 kDa se encontró una especificidad mucho menor (55%) con resultados positivos en pacientes con sarcoidosis (40%) y con cáncer pulmonar (20%) (32).

El antígeno Ag85 ha sido medido utilizando dos sistemas séricos, el primero formando un complejo con su anticuerpo (anti-Ag85), y el segundo de forma indirecta al medir únicamente su anticuerpo; la sensibilidad reportada para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar es de 60% y 55% respectivamente, pero se incrementó al 77% cuando ambos sistemas fueron utilizados. Las especificidades correspondientes son de 95%, 85% y 80% (38).

Entre las pruebas de la inmunidad humoral contra la tuberculosis pulmonar también encontramos a los anticuerpos linfocitotóxicos reactivos en frío (LCA) séricos, contra los linfocitos B y T. Ambos tipos de anticuerpos se elevan en los pacientes con tuberculosis pulmonar, pero sólo los dirigidos contra linfocitos B se han correlacionado con la extensión de la enfermedad. Estos anticuerpos son inespecíficos, ya que se les ha encontrado en pacientes con otras enfermedades infecciosas, con enfermedades autoinmunes o después de distintas inmunizaciones (69).

ii. Pruebas de la inmunidad celular

- PRUEBA CUTANEA DE LA TUBERCULINA (PPD): Es una prueba de la inmunidad celular frente a la tuberculosis (67, 89). Esta prueba presenta un valor limitado, con poca sensibilidad, en particular en las regiones donde la tuberculosis y otras micobacteriosis son frecuentes y la cobertura de la vacuna BCG es alta (3,5,50,56,67). Una prueba positiva no significa enfermedad; lo único que indica es que el individuo ha sido infectado, en algún momento de su vida con una micobacteria (*M. tuberculosis*, *M. ambiental*, *BCG*) y que se ha sensibilizado a sus antígenos.

Esta prueba puede ser útil en los niños en contacto con un paciente tuberculoso infeccioso, en los pacientes infectados que pertenecen a los colectivos de alto riesgo de padecer tuberculosis (guarderías, cárceles, internados, etc.).

La lectura debe hacerse a las 72 horas. La prueba es positiva cuando se forma una induración en la piel, cuyo diámetro es de 5

milímetros o más. En individuos previamente vacunados con BCG, a mayor diámetro de induración mayor es la probabilidad de que se deba a infección tuberculosa, en especial si ésta supera los 15 mm de diámetro (50).

Otras dos pruebas de la inmunidad celular que han proporcionado resultados similares a la prueba cutánea de la tuberculina son: la medición en sangre completa del interferón gamma utilizando el ensayo inmunoabsorvente ligado a enzimas (ELISA) (4,35), y la prueba de la actividad de la telomerasa en células mononucleares periféricas expuestas al PPD (tuberculina) (112).

Los niveles de la neopterina, medidos por radioinmunoensayo, en el líquido del lavado bronquioalveolar (BAL) han sido estudiados como prueba de la inmunidad celular. La neopterina se deriva del trifosfato de guanosina (GTP) y es producida por los macrófagos activados bajo la influencia del interferón gama de origen linfocitario. La neopterina es un excelente marcador de la activación del eje monocito/macrófago. Esta prueba puede reflejar el grado de la actividad de la tuberculosis pulmonar, aunque con ciertas limitaciones ya que se han reportado niveles altos en pacientes con cáncer pulmonar, específicamente en el de células pequeñas (53).

Recientemente se ha informado de un antígeno altamente específico de *M. tuberculosis*, el blanco antigénico secretado tempranamente (ESAT-6), pero se menciona dentro de las pruebas de la inmunidad celular por su estrecha relación con los linfocitos T. Las respuestas de las células T a este antígeno y al antígeno también específico CFP-10 no se encuentran en pacientes vacunados con BCG, y son sensibles y específicas para la detección de la tuberculosis pulmonar. El ESAT-6 también es reconocido por los linfocitos T de memoria, y se ha visto que las respuestas de los linfocitos T a este antígeno pueden persistir en pacientes que se han recuperado de tuberculosis (5,113). La actividad de los linfocitos T a este antígeno es mayor en pacientes con tuberculosis pulmonar latente y menores en los pacientes activos, pero en ambos grupos disminuye con el tratamiento antituberculoso (65).

c) Pruebas genético-moleculares

Distintos fragmentos del ADN del *M. tuberculosis*, se han aislado, a partir de muestras de esputo y amplificado utilizando la

tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (68). No se dispone de un mapeo completo del genoma del *M. tuberculosis* pero los fragmentos aislados se han sumado al banco de especímenes de tuberculosis (111).

Esta tecnología puede ser aplicada para el diagnóstico rápido, sensible y específico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (107).

Entre los fragmentos que se han investigado y amplificado con fines diagnósticos encontramos: el fragmento de 123 bp de la secuencia de inserción 6110 (IS6110), específico para especies de *M. tuberculosis*, el cual se amplifica con la PCR utilizando los fragmentos cebadores INS1 e INS2 (68,74,83). Esta prueba al realizarla en el esputo de pacientes con tuberculosis pulmonar ha tenido una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%, pero hay que hacer notar que en ocasiones se pueden obtener resultados positivos en pacientes con lesiones tuberculosas residuales, por lo que no es un buen indicador de actividad (8,68,74). Otros investigadores han reportado sensibilidades inferiores del 60% al 87% manteniendo la especificidad en 100% (13,22).

d) Otras pruebas

Hemos descrito los métodos diagnósticos más utilizados y a los que se dirigen la mayoría de estudios de tuberculosis en la actualidad. Existen otras pruebas menos estudiadas que requieren de mayor investigación para su utilización en la clínica. Entre estas podemos mencionar la actividad de la deaminasa de adenosina (ADA), el antígeno SLX, los antígenos carbohidratos CA-19-9, CA-125, y el antígeno carcinoembrionario (CEA) (4,27,30,31,44,63).

La actividad de la deaminasa de adenosina (ADA) se ha determinado en las muestras del lavado bronquioalveolar y del líquido pleural. Es una prueba de utilidad en el diagnóstico de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa y/o con derrames pleurales tuberculosos, y se ha propuesto para diferenciar la tuberculosis pulmonar de otras enfermedades pulmonares (27,63). En las muestras del líquido pleural tuberculoso esta prueba tiene una sensibilidad del 81.8%, una especificidad del 89.3% y una eficiencia diagnóstica del 87.2% (4).

Se reportó un caso de una paciente de 66 años con tuberculosis pulmonar activa con niveles muy altos de CA-19-9 séricos y en el líquido de lavado bronquioalveolar. Estos niveles disminuyeron y desaparecieron con el tratamiento antituberculoso (31).

Los antígenos séricos SLX y carcinoembrionario (CEA) se han encontrado elevados en pacientes con tuberculosis pulmonar, y se han correlacionado con la extensión de la misma, disminuyendo, asimismo, con la terapéutica antituberculosa (30,44).

E. ANTIGENO CARBOHIDRATO CA-125

1. DEFINICION

Es una mucina de elevado peso molecular producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos paramesonéfricos de Müller (trompas de Falopio, útero y parte superior de la vagina). Su principal utilidad ha sido en el diagnóstico y monitoreo del cáncer ovárico (99).

2. DESARROLLO DE LA PRUEBA PARA DETECTAR EL CA-125

El desarrollo de una prueba para detectar el antígeno CA-125 deriva de una serie de intentos que trataron de producir anticuerpos monoclonales para el tratamiento inmunológico del cáncer de ovario en la década de los setentas (7).

Con el descubrimiento de la tecnología monoclonal en 1975 por Kohler y Milstein, se intentó el desarrollo de anticuerpos contra las células del cáncer ovárico, lo que produjó un anticuerpo IgG1 designado como OC (ovarian cancer) 125 (6,7).

Utilizando análisis inmunohistoquímicos, se encontró que el anticuerpo OC 125 ligaba un antígeno expresado por el 80% de carcinomas ováricos, así como por otros carcinomas (colónicos, de mama, de pulmón y otros ginecológicos); este antígeno fue designado como CA (cancer antigen) 125.

Aunque el anticuerpo OC 125 no resultó ser un isotipo apropiado para interactuar con células efectoras humanas, y por lo tanto carecía de utilidad terapéutica, se encontró que era útil como

prueba diagnóstica. El primer radioinmunoensayo en el que se utilizó para el monitoreo del cáncer ovárico fue reportado en 1983 por el New England Journal of Medicine (7).

3. CARACTERIZACION DEL CA-125

En los últimos 15 años se ha progresado substancialmente en la caracterización de este antígeno (6,7). Los determinantes antigenicos del CA-125 se asocian a una familia de glicoproteínas de elevado peso molecular, que difieren de las mucinas clásicas por su contenido de carbohidratos (menos del 50%) y por la presencia de residuos N y O ligados al carbohidrato. La subunidad más pequeña que retiene actividad contra el anticuerpo OC 125 exhibe una masa de aproximadamente 220 kD. El estudio químico ha mostrado que el CA-125 es sensible a proteasas, pH bajo, altas temperaturas y fuerzas iónicas altas, propiedades compatibles con los péptidos. Sin embargo la actividad del CA-125 puede ser destruida con altas concentraciones de periodato y bloqueada por distintas lecitinas, lo que sugiere una asociación cercana con los carbohidratos. A pesar de estas observaciones, la composición química del CA-125 no se ha definido completamente (7).

Aunque se han realizado distintos esfuerzos, el gen codificador de este antígeno no ha sido clonado (6).

El ensayo original utiliza el anticuerpo OC125 que reconoce el epítope CA-125 en su glicoproteína de alto peso molecular. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra otros epítopos de esta molécula lo que ha conducido al desarrollo del ensayo CA-125 II que muestra una menor variación (6,7).

4. APLICACIONES CLINICAS

La principal utilidad de la prueba sérica para detectar el antígeno CA-125 ha sido el seguimiento de las pacientes con cáncer ovárico durante y después del tratamiento (99,103). Su mayor contribución radica en el monitoreo de la respuesta del tumor a la quimioterapia. El papel del CA-125 en la detección temprana de las recurrencias del cáncer ovárico está aún por establecerse. La sensibilidad de este ensayo para la detección temprana del cáncer ovárico es baja, lo que excluye su uso como prueba de tamizaje o diagnóstica en la población general, limitándose a las poblaciones

con riesgo alto de padecer cáncer ovárico (ROC), como las mujeres con mutaciones familiares de los genes BRCA1 y 2 (103).

Para el ensayo original se requieren 2 cc de sangre coagulada. Los valores normales en suero son inferiores a 31 U/ml con una vida media de 4.5 días (7,99). Niveles superiores de CA-125 pueden detectarse en condiciones fisiológicas: menstruación y embarazo; y en condiciones patológicas no malignas: insuficiencia renal, peritonitis, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, pancreatitis, enfermedades hepáticas, quistes ováricos y tuberculosis, y malignas: cáncer ovárico (especialmente adenocarcinomas, excluyendo a los carcinomas mucinosos), pulmonar (adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes), de mama, uterino, colorectal, cervical, hepatocelular y linfoma No-Hodgkin. Asimismo las muestras de pacientes recibiendo preparaciones de anticuerpos monoclonales de ratón (HAMA), de pacientes con niveles altos de anticuerpos heterófilos y las de pacientes con insuficiencia renal que se han sometido a angiografía de retina con fluoresceína han mostrado valores falsamente elevados o falsamente deprimidos (97). Además de cuantificarse a partir de muestras séricas, se puede medir en muestras provenientes del líquido amniótico, bronquioalveolar, peritoneal, pericárdico y pleural (51).

5. TUBERCULOSIS Y CA-125

La literatura actual tiene reportados numerosos casos de tuberculosis peritoneal, pleural y pleuro-peritoneal con niveles séricos de CA-125 bastante elevados (comparable con los de pacientes con cánceres ováricos), asimismo se han encontrado varios casos de pacientes femeninas con una masa pélvica, ascitis y niveles altos de CA-125 que han correspondido a tuberculosis peritoneo-genital en la laparoscopia o en la laparotomía y no a cáncer ovárico, la sospecha principal. En todos estos casos la clínica y los niveles de CA-125 se han normalizado con el tratamiento antituberculoso adecuado. El valor de CA-125 se ha normalizado entre las 8 y 16 semanas de tratamiento, por lo que esta prueba se ha sugerido como un indicador de la actividad de la tuberculosis peritoneal (4,11,26,27,29,33,34,43,44, 47,59,82,93,116). La sensibilidad, especificidad y la eficiencia

diagnóstica del CA-125 sérico para la tuberculosis pleural ha sido del 100%, 75% y 84.2% respectivamente (4).

Hasta la fecha sólo dos estudios han reportado niveles séricos de CA-125 elevados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. En uno de ellos se propuso el CA-125 como indicador de actividad en tuberculosis pulmonar, con una sensibilidad del 97.5% y una especificidad del 100%. En ambos estudios los niveles séricos se normalizaron con el tratamiento antituberculoso (30,115).

F. CLASIFICACION Y CATEGORIAS DE LOS CASOS

(Organización Mundial de la Salud/Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar)

1. CLASIFICACION

Todos los casos de tuberculosis pulmonar se clasifican en base al resultado de la baciloscopía (frote de esputo):

- a) Tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva (TPB+):**
 - i. Tuberculosis en un paciente con un mínimo de dos baciloscopias iniciales de esputo positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), o
 - ii. Tuberculosis en un paciente con una baciloscopía positiva para BAAR y anomalías radiográficas compatibles con tuberculosis pulmonar, según lo determine el médico tratante, o
 - iii. Tuberculosis en un paciente con una baciloscopía positiva para BAAR y cultivo positivo.

- b) Tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa (TPB-):**

Tuberculosis en un paciente con síntomas sugestivos de tuberculosis con tres baciloscopías negativas y por lo menos uno de los siguientes:

- i. Anomalías radiográficas compatibles con tuberculosis pulmonar y falta de respuesta a una semana de antibióticos de amplio espectro
- ii. Decisión de tratar al paciente con un régimen completo de terapia antituberculosa
- iii. Diagnóstico basado en el cultivo positivo

c) Tuberculosis extrapulmonar (XPTB):

Tuberculosis de órganos que no sean los pulmones: pleura, ganglios linfáticos periféricos, abdomen, aparato genitourinario, piel, articulaciones, huesos, así como la meningitis tuberculosa. El diagnóstico debe basarse en el cultivo positivo de la muestra extrapulmonar o en el estudio histológico o en la fuerte evidencia clínica seguida de la decisión de tratar al paciente con un régimen completo de terapia antituberculosa.

Todo paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar más extrapulmonar debe ser clasificado como caso pulmonar (50,110).

2. CATEGORIAS DE LOS CASOS

Las categorías de los casos se definen tomando en cuenta la historia del paciente (50):

a. Caso Nuevo: Un paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso o que ha tomado medicamentos antituberculosos por menos de cuatro semanas.

b. Recaída: Un paciente declarado curado que regresa al servicio de salud con baciloscopía positiva.

c. Transferido del Programa: Un paciente que ha sido recibido en una unidad de notificación, después de haber comenzado tratamiento y haber sido registrado en otra unidad.

d. Reingreso de Abandono: Un paciente que regresa al tratamiento después de haberlo interrumpido durante un mes o más.

e. Fracaso Terapéutico: Caso con baciloscopía de esputo positiva que siguió siendo, o volvió a ser positivo cuatro meses o más después de haber comenzado el tratamiento.

f. Caso de Retratamiento: Los casos de retratamiento son aquellos pacientes que fueron tratados con anterioridad (por lo menos cuatro semanas), e incluyen fracasos, recaídas y abandonos que regresaron al servicio de salud, con baciloscopías positivas.

Todos se deben someter al régimen de retratamiento totalmente supervisado.

g. Crónico: Caso que se mantienen o se volvió positivo en las baciloscopías después de completar un retratamiento.

h. Caso Confirmado: Caso comprobado bacteriológicamente por baciloscopía, cultivo o histopatología.

G. TRATAMIENTO

Desde hace 5 años la Organización Mundial de la Salud propuso la estrategia de tratamiento llamada: Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES, en Inglés DOTS). Esta estrategia ha resultado ser la más efectiva en términos de costo-beneficio, con tasas de curación hasta del 95% (108). El Programa Nacional de la Tuberculosis utiliza esta estrategia y la recomienda a todas las instituciones públicas y privadas para su aplicación en el país.

El TAES está basado en la quimioterapia de corta duración (QCD), la cual utiliza una asociación de 3 ó 4 medicamentos antituberculosos potentes (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomicina) (VER ANEXO 1) para prevenir la aparición de resistencia a estos fármacos. Este tratamiento debe ser supervisado por un trabajador de salud o voluntario capacitado. Los medicamentos orales deben de administrarse en una sola toma para lograr niveles séricos más elevados y facilitar la supervisión. El tratamiento incluye siempre dos fases:

1. Fase intensiva inicial: con cuatro medicamentos para minimizar la influencia de los bacilos resistentes. Esta fase produce una reducción rápida del número de bacilos y, consecuentemente, de la infecciosidad del enfermo. La fase intensiva inicial en los pacientes con baciloscopía positiva debe durar dos meses y prolongarse hasta que se negativicen sus baciloscopías, pero nunca más allá de tres meses.

2. Fase de continuación: utilizando dos medicamentos, durante cuatro meses.

Los pacientes son clasificados en 3 categorías que indican la prioridad con que se debe orientar tanto la asignación de fondos para la obtención de medicamentos, como los esfuerzos en organización (50):

a) Categoría I: enfermos nuevos confirmados, que no han tomado tratamiento, o que lo han recibido por menos de 1 mes.

b) Categoría II: enfermos antes tratados (durante 1 mes o más), que regresan con baciloscopía positiva, y que pueden presentar resistencia a los medicamentos.

c) Categoría III: enfermos crónicos, multibacilares, posiblemente multirresistentes. Estos pacientes deben ser tratados en centros nacionales de referencia u hospitales especializados.

En 1998 la OMS inició el desarrollo de una nueva estrategia orientada al control de la tuberculosis resistente a múltiples drogas (MDR-TB) llamada DOTS-Plus, la cual se encuentra en investigación (109).

H. PREVENCION

La negativización del esputo en los enfermos bacilíferos, con la actual y eficaz quimioterapia antituberculosa, cierra automáticamente las fuentes de infección, lo que a su vez da como resultado la más directa y eficiente prevención de la tuberculosis (50,112).

Existen muchos métodos para el control de la tuberculosis. En la mayoría de países del mundo el elemento más importante es la vacunación con la vacuna BCG. En Estados Unidos, desde hace 25 años se utiliza la quimioterapia preventiva con isoniazida (IPT). Otro elemento importante en el control y la prevención de la tuberculosis es el estudio de los contactos. A continuación describimos estos métodos (9).

1. Vacunación con BCG: la BCG es una vacuna de bacilos vivos que se prepara con una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. Se utiliza en todo el mundo, pero tanto su eficacia como su utilidad son motivo de controversia. Las distintas cepas de BCG administradas a

diferentes poblaciones tienen efectos muy variables: desde una protección del 80% hasta efectos nocivos (más tuberculosis en los que reciben la vacuna). De hecho, un metaanálisis reciente acerca de los estudios publicados sobre BCG señala que las vacunas ofrecen un efecto protector del 50% principalmente contra la tuberculosis meníngea o diseminada. Demuestra además que la eficacia de la BCG es menor en las regiones cercanas al ecuador (9). La vacunación no previene la infección tuberculosa pero limita la multiplicación de los bacilos de *M. tuberculosis*, de modo que los focos pulmonares y el compromiso ganglionar son menores que en los no vacunados (50).

2. Quimioterapia preventiva con isoniazida (IPT): es el tratamiento de las personas infectadas por el bacilo tuberculoso que no presentan la enfermedad. Puesto que la mitad de los casos de tuberculosis (enfermedad tuberculosa) se originan en la reactivación endógena de una infección latente adquirida tiempo atrás (14,50,54,112), las autoridades pensaron que la administración de quimioterapia en los individuos con este tipo de infecciones debía ser protectora. En una serie de estudios con asignación aleatoria y placebo, se encontró que la IPT redujo 75% de la morbilidad en el año del tratamiento, y confirió 54% de protección en los años siguientes. El centro de interés en las recomendaciones de la IPT es el individuo con riesgo de experimentar reactivación (9). Las indicaciones del programa nacional de la tuberculosis en Guatemala para administrar IPT son:

- a)** Menores de 15 años, contactos de enfermos bacilíferos, asintomáticos, tanto tuberculino positivos como negativos.
- b)** Grupos de población de alto riesgo: personas VIH positivas o con SIDA (que no padecan de TB activa). Pacientes con neumoconiosis, silicosis, diabéticos, corticoterapia prolongada, tratamiento inmunosupresor, pacientes con enfermedades caquectizantes y pacientes inmunodeficientes.

3. Estudio de contactos: consiste en el estudio epidemiológico del caso:

- a)** Ante un paciente nuevo bacilífero (caso índice), se realiza el control de la fuente (administrándole el tratamiento) y se estudian los contactos, para captar casos nuevos y administrar quimioprofiláxis.

b) Ante un caso pediátrico, se busca el caso índice, que por lo general es un adulto con baciloscopía positiva, para administrarle tratamiento y cerrar la fuente (50).

VI. HIPOTESIS

A. Hipótesis Nula (Ho):

“No existe una correlación positiva entre los niveles séricos del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo”.

B. Hipótesis Alterna (Ha):

“Existe una correlación positiva entre los niveles séricos del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo”.

VII. MATERIAL Y METODOS

A. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

- a) De acuerdo a la profundidad: observacional, analítico.
- b) De acuerdo al diseño de la investigación: No experimental.
- c) De acuerdo a la forma como se recogió la información: transversal.

2. OBJETO DE ESTUDIO

Niveles séricos del antígeno CA-125 determinados por el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

3. POBLACION Y MUESTRA DE ESTUDIO

a) Población: total de pacientes bajo el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) vistos en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

b) Muestra: se realizó un muestreo sistemático tomando cada segundo paciente de las siguientes tres categorías:

- i. 14 pacientes en el primer mes de tratamiento.
- ii. 12 pacientes en el tercer mes de tratamiento.
- iii. 12 pacientes en el sexto mes de tratamiento.

c) Tamaño de la muestra: se estimó utilizando los datos del único estudio reportado en la literatura (115) en el que se señaló al antígeno sérico CA-125 como indicador de la actividad en la tuberculosis pulmonar.

En este estudio se incluyeron a 40 pacientes con tuberculosis pulmonar activa, con los siguientes resultados:

Valor medio de CA-125 sérico: 109.7 U/ml (normal < 31 U/ml)

Desviación estándar: +/- 86.9 U/ml.

Error estándar: 13.7 U/ml.

Precisión d: 26.8 U/ml.

Se desea una confiabilidad del 95% ($z=1.96$) y un intervalo (d) de +/- 27 U/ml (ya que el valor medio reportado de 109.7 U/ml +/- 27 U/ml = 82.7-136.7 U/ml se encuentra aún muy por encima de lo normal < 31 U/ml). Aplicando la formula del tamaño muestral para la estimación de medias corregida para poblaciones finitas (ya que en el año 2,001 se atendieron 375 pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital de Infectología del IGSS):

$$n = \frac{N z^2 S^2}{d^2 (N - 1) + z^2 S^2}$$

donde:

n = tamaño de la muestra

N = tamaño de la población

z = coeficiente de confiabilidad

S = desviación estándar

d = dimensión del intervalo (precisión)

tenemos que,

$$n = \frac{(375) (1.96)^2 (86.9)^2}{(27)^2 (374) + (1.96)^2 (86.9)^2}$$

$$n = 36.0 \text{ pacientes}$$

4. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

a) Criterio de inclusión

Todo paciente adulto (igual o mayor de 18 años), diagnosticado de tuberculosis pulmonar, en el primero, tercero o sexto mes del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) visto en la consulta externa del Hospital de Infectología del IGSS, que pueda expectorar esputo.

b) Criterios de exclusión

-
-
- i. Pacientes con antecedentes de cáncer cervical, hepatocelular, de mama, ovárico, pulmonar y linfoma No-Hodgkin.
 - ii. Pacientes con enfermedades hepáticas crónicas e insuficiencia renal.
 - iii. Pacientes femeninas embarazadas o menstruando.
 - iv. Pacientes con complicaciones de tuberculosis pulmonar.

5. **VARIABLES ESTUDIADAS**

- a) Variable dependiente: Nivel sérico de CA-125.
- b) Variable independiente: Cultivo de esputo.
- c) Otras variables: mes de tratamiento, sexo, edad, serología VIH.

VARIABLES ESTUDIADAS

Nombre de La variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medida
Nivel de CA-125	Determinación sérica del nivel del antígeno CA-125 por distintos métodos: ELISA, MEIA, etc.	Determinación sérica del nivel del antígeno CA-125 utilizando el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA)	Razones y Proporciones	Unidades por mililitro (U/ml)
Cultivo de esputo para <i>M.tuberculosis</i> BACTEC 12B	Determinación del índice de crecimiento (GI) de <i>M. tuberculosis</i> basado en la producción de bióxido de carbono radioactivo (carbono 14) a partir de sustrato radiomarcado (carbono 14)	Determinación del índice de crecimiento (GI)* de las muestras de esputo a la segunda semana **	Razones y Proporciones	Índice de crecimiento (0-999)
Mes de tratamiento	Número de días consecutivos desde uno señalado hasta otro de igual fecha en el mes siguiente	Mes de los 6 meses del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en el que se encuentra el paciente.	Ordinal	1er Mes/3er Mes/ 6to Mes
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Edad que paciente refiera tener.	Razones y Proporciones	Años
Sexo	Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.	Idem.	Nominal	Masculino/femenino
Serología para VIH	Determinación de la presencia o ausencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana utilizando distintos métodos: ELISA, Western-blot, etc.	Determinación de la presencia o ausencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana utilizando el método de ELISA.	Nominal	Positivo/Negativo/ Desconocido

* Índices de crecimiento (GI) inferiores a 20 se consideran negativos.

**Se tomaron los GI de la segunda semana ya que el tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis* con la metodología BACTEC 12B es de 13.8 días para pacientes con

baciloscopías positivas y de 17.7 días para pacientes con baciloscopías negativas (68,86).

6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCION Y MEDICION DE LAS VARIABLES

a) Nivel de CA-125: se obtuvo de cada paciente, por venopunción, 2 cc de sangre a coagular, los cuales se depositaron en un tubo de ensayo con tapón de hule y fueron transportados al laboratorio del Hospital de Enfermedad Común del IGSS. Se midió el antígeno CA-125 de estas muestras utilizando el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) (tecnología Axsym).

b) Cultivo de esputo para *M. tuberculosis*: se obtuvo de cada paciente una muestra de esputo en frasco estéril con tapadera, la cual fue transportada al laboratorio de Hospital de Enfermedad Común del IGSS. Se sembró esta muestra en el medio líquido Middlebrook 7H12B y utilizando la tecnología BACTEC 12B y se midió el índice de crecimiento (GI).

c) Edad y Sexo: Se registró la edad que el paciente refirió tener, y su sexo, en la boleta de recolección de datos (VER ANEXO 2).

d) Serología para VIH: Se obtuvo a partir de la papeleta del paciente y se registró en la boleta de recolección de datos (VER ANEXO 2).

7. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

Esta investigación se realizó en cuatro etapas principales;

a) 1ra Etapa

Aprobación del tema, elaboración, revisión y aprobación del protocolo. En esta etapa participaron los docentes de la Unidad de Tesis, docente revisor, médico asesor, profesionales de la División de Capacitación y Desarrollo del IGSS, Director del Hospital de Enfermedad Común del IGSS, Jefe del Departamento de Medicina

Interna del IGSS, Directora del laboratorio clínico del Hospital de Enfermedad Común del IGSS y el estudiante investigador.

b) 2da Etapa

Ejecución del trabajo de campo. A cargo del estudiante con asesoría por parte del médico asesor. El trabajo de campo se realizó en el Hospital de Infectología del IGSS. Las muestras fueron transportadas al laboratorio clínico del Hospital de Enfermedad Común del IGSS donde se procesaron.

c) 3ra Etapa

Elaboración, revisión y aprobación del informe final. A cargo del estudiante, docente revisor, médico asesor, docentes de la Unidad de tesis y profesionales de la División de Capacitación y Desarrollo del IGSS.

d) 4ta Etapa

Impresión de la investigación (Tesis) y divulgación de los resultados. Donde participarán el estudiante, la imprenta y los recipientes del trabajo de investigación.

La ubicación temporal de estas etapas se presenta en el siguiente cronograma:

Cronograma (2,002)

Mes Etapa	Marzo				Abril				Mayo				Junio			
1. Protocolo	**	**	**	**												
2. Trabajo de campo					**	**	**	**	**	**	**	**				
3. Informe final														**	**	
4. Tesis y divulgación														**	**	

8. ASPECTOS ETICOS

Se obtuvo el consentimiento informado y comprendido de cada paciente candidato a ser sujeto del estudio por medio de una boleta

(VER ANEXO 3), indicándole que se le tomaría una muestra de sangre periférica (en la vena del brazo) y una muestra de esputo (flema).

Se explicó al paciente que con estos exámenes se puede estimar la actividad de la enfermedad y el progreso que ha tenido con su tratamiento. Asimismo se le informó al paciente su derecho de participar o no en el estudio, no afectando su decisión en su tratamiento y atención ulterior.

A los pacientes que participaron en el estudio se les garantizó la confidencialidad de la información obtenida.

B. RECURSOS

1. MATERIALES FISICOS

a) Para la medición del antígeno CA-125:

- i.** 38 jeringas de 3 cc, 38 tubos de ensayo con tapón de hule, material para asepsia/antisepsia, ligadura, guantes de hule.
- ii.** Reactivo para 38 pruebas.
- iii.** Aparato Axsym para realizar el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) CA-125.

b) Para el cultivo de esputo:

- i.** 38 frascos estériles con tapón.
- ii.** 38 medios de cultivo Middlebrook 7H12B.
- iii.** Aparato de cultivo BACTEC 12B del laboratorio del IGSS.

c) Para la boleta de recolección de datos:
38 boletas de recolección de datos.

d) Para la boleta de consentimiento informado y comprendido:
38 boletas de consentimiento informado y comprendido.

2. HUMANOS

Personal del laboratorio del Hospital de Enfermedad Común del IGSS. Estudiante investigador, médico asesor.

3. ECONOMICOS

Los requeridos para la elaboración del material impreso, reactivos, medios de cultivo, transporte de las muestras, movilización del investigador.

VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO # 1

Correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y los resultados del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar en el primer mes del tratamiento acortado estrictamente supervisado.
Hospital de Infectología del IGSS, Abril y Mayo del 2,002.

#	Sexo (M/F)	Edad (años)	Serología para VIH	Cultivo de esputo BACTEC 12B (índice de crecimiento: GI) a la segunda semana *	Valor sérico de CA-125 (U/ml) **
1	M	24	Negativo	602	96.82
2	M	64	Negativo	943	89.47
3	M	40	Negativo	557	76.11
4	F	57	Negativo	2	75.69
5	M	22	Negativo	1	56.91
6	F	20	Negativo	314	50.73
7	F	30	Negativo	42	44.13
8	M	25	Negativo	2	41.93
9	M	24	Negativo	222	32.88
10	M	27	Positivo	921	32.04
11	M	46	Negativo	2	27.94
12	M	71	Negativo	183	27.40
13	M	78	Negativo	2	16.46
14	M	30	Desconocido	1	9.96

* Índices de crecimiento (GI) inferiores a 20 se consideran negativos. Se tomaron los GI de la segunda semana ya que el tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis* con la metodología BACTEC 12B es de 13.8 días para pacientes con baciloscopías positivas y de 17.7 días para pacientes con baciloscopías negativas (68,86).

** El rango normal del antígeno CA-125 de 0.00 – 31.00 fue fijado basándose en el único estudio previo de CA-125 y tuberculosis pulmonar, y en los resultados del monitoreo del cáncer ovárico (7,99,115).

FUENTE: Pacientes bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del IGSS en los meses de Marzo y Abril del 2,002.

CUADRO # 2

**Correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y los resultados del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar en el tercer mes del tratamiento acortado estrictamente supervisado.
Hospital de Infectología del IGSS, Abril y Mayo 2002.**

#	Sexo (M/F)	Edad (años)	Serología para VIH	Cultivo de esputo BACTEC 12B (índice de crecimiento: GI) a la segunda semana *	Valor sérico de CA-125 (U/ml) **
1	M	54	Negativo	999	66.33
2	M	32	Desconocido	209	60.72
3	M	23	Negativo	0	60.71
4	F	25	Negativo	0	21.55
5	M	54	Negativo	7	20.88
6	M	59	Negativo	0	20.66
7	M	71	Negativo	6	20.05
8	M	18	Negativo	0	12.32
9	M	32	Negativo	5	11.24
10	M	38	Negativo	0	8.57
11	M	20	Desconocido	2	6.90
12	M	60	Negativo	3	4.89

* Índices de crecimiento (GI) inferiores a 20 se consideran negativos. Se tomaron los GI de la segunda semana ya que el tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis* con la metodología BACTEC 12B es de 13.8 días para pacientes con baciloscopías positivas y de 17.7 días para pacientes con baciloscopías negativas (68,86).

** El rango normal del antígeno CA-125 de 0.00 – 31.00 fue fijado basándose en el único estudio previo de CA-125 y tuberculosis pulmonar, y en los resultados del monitoreo del cáncer ovárico (7,99,115).

FUENTE: Pacientes bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del IGSS en los meses de Marzo y Abril del 2,002.

CUADRO # 3

**Correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y los resultados del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar en el sexto mes del tratamiento acortado estrictamente supervisado.
Hospital de Infectología del IGSS, Abril y Mayo 2002.**

#	Sexo (M/F)	Edad (años)	Serología para VIH	Cultivo de esputo BACTEC 12B (índice de crecimiento: GI) a la segunda semana *	Valor sérico de CA-125 (U/ml) **
1	F	28	Negativo	908	29.29
2	F	35	Desconocido	4	23.80
3	F	26	Negativo	1	17.66
4	M	20	Negativo	9	15.24
5	M	27	Negativo	1	11.03
6	M	22	Desconocido	2	10.34
7	M	29	Negativo	4	9.77
8	F	44	Negativo	3	9.30
9	M	22	Negativo	0	7.76
10	M	39	Negativo	0	6.66
11	M	25	Negativo	1	6.13
12	M	49	Desconocido	0	5.57

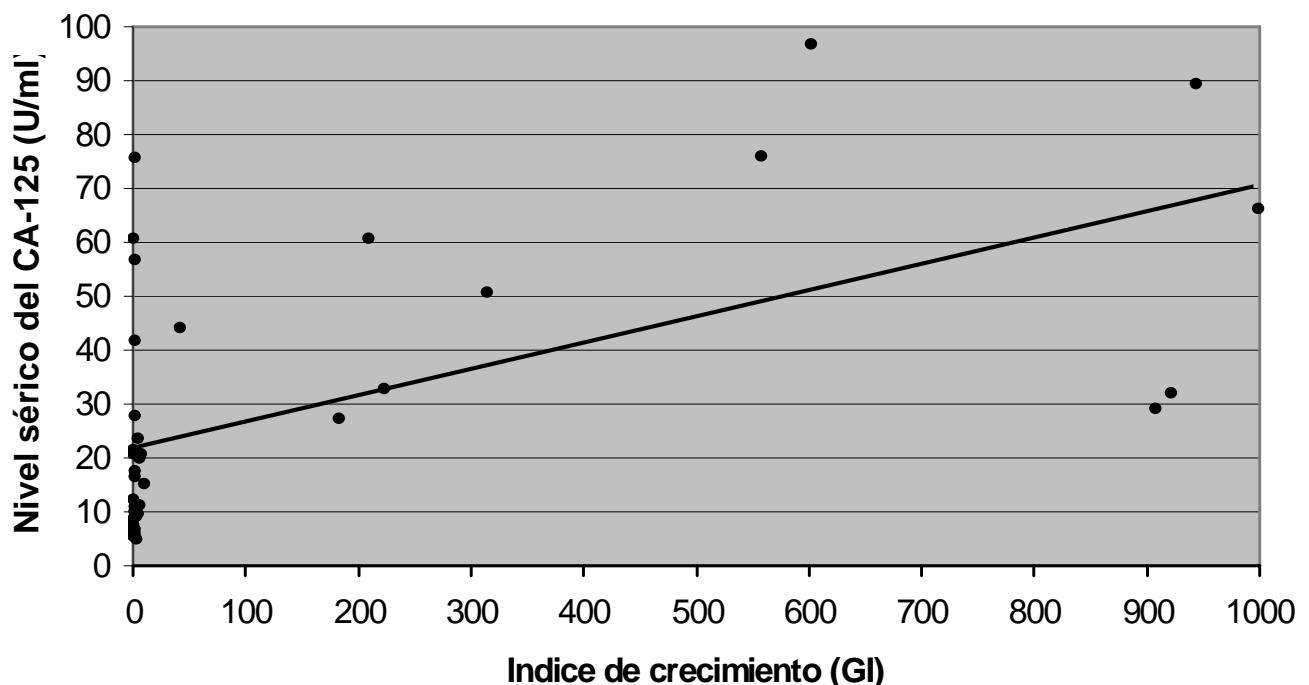
* Índices de crecimiento (GI) inferiores a 20 se consideran negativos. Se tomaron los GI de la segunda semana ya que el tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis* con la metodología BACTEC 12B es de 13.8 días para pacientes con baciloscopías positivas y de 17.7 días para pacientes con baciloscopías negativas (68,86).

** El rango normal del antígeno CA-125 de 0.00 – 31.00 fue fijado basándose en el único estudio previo de CA-125 y tuberculosis pulmonar, y en los resultados del monitoreo del cáncer ovárico (7,99,115).

FUENTE: Pacientes bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del IGSS en los meses de Marzo y Abril del 2,002.

GRAFICA # 1

Diagrama de dispersión general correlacionando el índice de crecimiento (GI) del cultivo de esputo (X) y el nivel sérico del antígeno CA-125 (Y). Hospital de Infectología del IGSS, Abril y Mayo 2002



FUENTE: Pacientes bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) atendidos en el Hospital de Infectología del IGSS en los meses de Marzo y Abril del 2,002.

IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

A. CALCULO DEL COEFICIENTE DE CORRELACION DE PEARSON (r)

Con los resultados anteriormente presentados se calculó el coeficiente de correlación (r) de Pearson entre el nivel sérico del antígeno CA-125 (variable dependiente, Y) y el índice de crecimiento del cultivo de esputo (variable independiente, X) utilizando la fórmula:

$$r = \frac{n\sum xy - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{n\sum x^2 - (\sum x)^2} \sqrt{n\sum y^2 - (\sum y)^2}}$$

donde:

n = tamaño de la muestra

\sum = sumatoria

x = variable independiente (índice de crecimiento del cultivo de esputo)

y = variable dependiente (nivel sérico del antígeno CA-125)

tenemos que,

$$r = \frac{((38)(351,300.55)) - ((5958)(1145.84))}{(\sqrt{(38)(4,459,692) - (5958)^2})(\sqrt{(38)(58,904.37) - (1145.84)^2})}$$

$$r = 0.58$$

Este resultado indica una correlación lineal positiva moderada ($0.5 < r < 0.8$) entre ambas variables; los valores de $r = -1$ corresponden a una correlación lineal negativa perfecta y los de $r = +1$ a una correlación lineal positiva perfecta. Los valores de r menores a 0.5 corresponden a correlaciones débiles, los de r mayores a 0.5 pero menores a 0.8 a una correlación moderada y los mayores a 0.8 a correlaciones fuertes.

Es necesario aclarar que aunque ambas variables están moderadamente correlacionadas, esto no implica una relación de causalidad entre ellas.

B. PRUEBA DE HIPOTESIS

Para la prueba de hipótesis éstas se pueden plantear de la siguiente forma:

Hipótesis Nula: $H_0: \rho = 0$

“No existe una correlación positiva entre los niveles séricos del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo”.

Hipótesis Alterna: $H_a: \rho \neq 0$

“Existe una correlación positiva entre los niveles séricos del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo”.

Donde ρ (rho) es el parámetro del coeficiente de correlación para la población, y r es la estadística (valor muestral) del coeficiente de correlación.

Cuando $\rho = 0$, es posible mostrar que la estadística de prueba adecuada es:

$$t = r \star \frac{n - 2}{1 - r^2}$$

donde:

t = estadística de la prueba de hipótesis de la distribución t de student con $n - 2$ grados de libertad

r = coeficiente de correlación

n = tamaño de la muestra

tenemos que

$$t = (0.58) ((\star 36) / (1 - (0.58)^2))$$

$$t = 4.27$$

Si $\alpha = 0.05$ los valores críticos de t para la prueba de hipótesis son de ± 2.0301 , y ya que $t = 4.27$ se encuentra por fuera de este

intervalo, se rechaza la hipótesis nula, y se acepta la hipótesis alterna.

Se concluye que las dos variables están correlacionadas. Puesto que $4.27 > 2.0301$, se tiene para esta prueba $p < 0.01$.

C. CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DEL ANTIGENO CA-125 Y LA ACTIVIDAD DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR DETERMINADA POR CULTIVO DE ESPUTO

A partir de los resultados y del análisis estadístico anterior la correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo posee las siguientes características:

1- Es una correlación lineal positiva moderada: lo que se fundamenta tanto en la distribución de ambos valores en el diagrama de dispersión general (VER GRAFICA 1) que no muestra una distribución lineal exacta, pero si una tendencia de los valores bajos de ambas variables a localizarse en el extremo inferior izquierdo del diagrama y los valores altos en el centro y en el extremo superior derecho, como en el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson $r = 0.58$ ($p < 0.01$).

2- En este estudio el nivel sérico del antígeno CA-125 obtuvo una sensibilidad de 81.81% y una especificidad de 85.18% en la detección de la actividad de la tuberculosis pulmonar, cuando se utiliza un punto de corte de 31 U/ml. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el único estudio publicado hasta el momento de tuberculosis pulmonar y nivel sérico del antígeno CA-125 en el que reportan una sensibilidad de 97.5% y una especificidad de 100% (115).

3- Los niveles medios del antígeno CA-125 para los tres grupos de pacientes fueron: (DS = desviación estándar)

- Pacientes en el primer mes de tratamiento: 48.46 U/ml (DS = 27.1 U/ml)

-
-
- Pacientes en el segundo mes de tratamiento: 26.23 U/ml (DS = 22.69 U/ml)
 - Pacientes en el tercer mes de tratamiento: 12.71 U/ml (DS = 7.46 U/ml)

Adicionalmente 11 pacientes en el primer mes de tratamiento, de un total de 14, presentaron niveles séricos de CA-125 arriba de lo normal (>31 U/ml), mientras que sólo 3 pacientes en el tercer mes de tratamiento, de un total de 12, y ningun paciente en el sexto mes de tratamiento, de un total de 12, presentaron niveles elevados.

Estos hallazgos insinúan una reducción progresiva en el nivel sérico del antígeno CA-125 conforme los pacientes avanzan en el tratamiento antituberculoso, y conforme la tuberculosis pulmonar evoluciona de la actividad a la inactividad, algo ya señalado por los estudios que relacionan al antígeno CA-125 con la actividad de la tuberculosis extrapulmonar (pleuropertitoneal) y por el único estudio de tuberculosis pulmonar de este género (4,11,26,27,29,30,33,34,43,44, 47,59,82,93,115,116).

4- A partir de los resultados obtenidos no es posible concluir que las variables: sexo, edad y serología para VIH influyan sobre la correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y el resultado del cultivo de esputo (VER CUADROS 1, 2 y 3), siempre que se apliquen los criterios de exclusión utilizados, los cuales descartan la posibilidad de otras condiciones fisiológicas o patológicas asociadas con niveles anormalmente bajos o elevados en el imunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) para la cuantificación del antígeno CA-125 (97).

D. CULTIVO DE ESPUTO PARA EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Utilizando el cultivo de esputo específico para tuberculosis en medio líquido Middlebrook 7H12B (tecnología BACTEC 12B) del total de muestras positivas a la tercer semana de siembra, 100% fueron positivas (índice de crecimiento GI mayor o igual a 20) a la segunda semana y 81.81% a la primer semana.

Estos hallazgos son compatibles con los ya reportados que indican un tiempo medio para la detección de *M. tuberculosis*, con la

metodología BACTEC 12B, de 13.8 días para pacientes con baciloscopías positivas y de 17.7 días para pacientes con baciloscopías negativas, muy por debajo del tiempo requerido para obtener resultados con cultivos en medio sólido como el tradicional Lowenstein-Jensen con tiempos medios de 20.1 días para pacientes con baciloscopías positivas y 42.2 días para pacientes con baciloscopías negativas (**68,86**).

X. CONCLUSIONES

- A.** Existe una correlación lineal positiva moderada ($r = 0.58$) entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo ($p < 0.01$).
- B.** La medición sérica del antígeno CA-125 puede utilizarse como un indicador de la actividad de la tuberculosis pulmonar con una sensibilidad de 81.81% y una especificidad de 85.18% cuando se utiliza un punto de corte de 31 U/ml.
- C.** La edad, el sexo y el estado serológico para VIH no afectan la correlación existente entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar.
- D.** El cultivo de esputo en medio líquido Middlebrook 7H12B (Tecnología BACTEC 12B) acorta de forma importante la obtención del resultado del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar.

XI. RECOMENDACIONES

- A.** Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se recomienda un enfoque integral que incluya el estudio clínico-epidemiológico del paciente y su confirmación por parte del laboratorio con pruebas de tamizaje, confirmatorias y de detección de la actividad.
- B.** Dentro de este enfoque integral se recomienda el uso del nivel sérico del antígeno CA-125 para la detección de la actividad de la tuberculosis pulmonar, teniendo en cuenta su sensibilidad y especificidad.
- C.** Al realizar cultivos de esputo específicos para tuberculosis se recomiendan los medios líquidos y su tecnología asociada sobre los medios sólidos.

XII. RESUMEN

OROZCO CASTILLO, L.D. Correlación entre el nivel sérico del antígeno CA-125 y la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo. Tesis (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos De Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 2002. 62p.

“Estudio analítico-transversal para correlacionar el nivel sérico del antígeno CA-125 con la actividad de la tuberculosis pulmonar determinada por cultivo de esputo, en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala”.

“Fueron evaluados 38 pacientes con tuberculosis pulmonar bajo el tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES); 14 de estos pacientes se encontraban en su primer mes de tratamiento, 12 en el tercer mes y 12 en el sexto mes. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre periférica y una muestra de esputo. Se determinaron los valores séricos del antígeno CA-125 utilizando el inmunoensayo enzimático de micropartículas (MEIA) (Tecnología AXSYM), así como los índices de crecimiento (GI) del cultivo de esputo en medio líquido Middlebrook 7H12B (Tecnología BACTEC 12B).

Se correlacionaron las mediciones séricas del antígeno CA-125 con los índices de crecimiento (GI) del cultivo de esputo utilizando el coeficiente de correlación de Pearson (r), encontrándose una correlación lineal positiva moderada ($r = 0.58$) entre ambas variables ($p < 0.01$).

Se concluye que la medición sérica del antígeno CA-125 puede utilizarse como un indicador de la actividad de la tuberculosis pulmonar con una sensibilidad de 81.81% y una especificidad de 85.18% cuando se utiliza un punto de corte de 31 U/ml.

Asimismo se recomienda un enfoque integral para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar que incluya el estudio clínico-epidemiológico del paciente y su confirmación por parte del laboratorio con pruebas de tamizaje, confirmatorias y de detección de la actividad.”

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aleman, M. *et al.* Activation of peripheral blood neutrophils from patients with active advanced tuberculosis. *Clin Immunol* 2001 Jul;100(1):87-95.
2. Al-Moamary, M.S. *et al.* The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999 Sep;116(3):726-31.
3. Andersen, P. *et al.* Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000 Sep 23; 356(9235):1099-104.
4. Aoki, Y. *et al.* A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA125 as the diagnostic Parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994;88(2):139-43.
5. Arend, S.M. *et al.* Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 Nov;8(6):1089-96.
6. Bast, R.C. *et al.* CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998 Oct-Dec 13(4):179-87.
7. Bast, R.C. y R.C. Knapp. CA 125: History, Current Status, and Future Prospects. <http://www.mjm.mcgill.ca/issues/v03n01/ca125.html>
8. Beige, J. Clinical evaluation of a *Mycobacterium tuberculosis* PCR assay. *J Clin Microbiol* 1995 Jan 33(1):90-5.
9. Bennett, J.C. y F. Plum. Tuberculosis. En: *Cecil, Tratado de Medicina Interna*. 20ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana, 1997. T. II (pp 1941-1949).
10. Beyers, A.D. *et al.* Signals that regulate the host response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Novartis Found Symp* 1998;217:145-57; discussion 157-9.
11. Bilgin, T. *et al.* Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001 Jul-Aug;11(4):290-4.
12. Bradley, S.P. *et al.* Clinical efficacy of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1606-10.
13. Catanzaro, A. *et al.* The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000 Feb 2;283(5):639-45.
14. Collins, F.M. Mycobacterial pathogenesis: a historical perspective. *Front Biosci* 1998 Jul 23;3E123-32.
15. Conde, M.B. *et al.* Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit care Med* 2000 Dec;162(6):2238-40.
16. Dieli, F. *et al.* Granulysin-dependent killing of intracellular and extracellular *Mycobacterium*

-
-
- tuberculosis by Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes. *J Infect Dis* 2001 Oct 15;184(8): 1082-5.
17. Divinagracia, R.M. *et al.* Screening by specialist to reduce unnecessary test ordering in patients evaluated for tuberculosis. *Chest* 1998 Sep;114(3):681-4
 18. Dubaniewicz, A. Immunogenic *Mycobacterium tuberculosis* heat shock protein in tuberculosis. *Pol Merkuriusz Lek* 2000 May;8(47):353-5.
 19. Engele, M. *et al.* Induction of TNF in Human Alveolar Macrophages As a Potential Evasion Mechanism of Virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2002 Feb 1;168(3):1328-37.
 20. Ferguson, J.S. y L.S. Schlesinger. Pulmonary surfactant in Innate Immunity and the pathogenesis of tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 2000;80(4-5):173-84.
 21. Garay, J.E. Analysis of a simplified concentration sputum smear technique for pulmonary tuberculosis diagnosis in rural hospitals. *Trop Doct* 2000 Apr;30(2):70-2.
 22. García, A. *et al.* Single-tube balanced heminested PCR for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in smear negative samples. *J Clin Microbiol* 2000 Mar;38(3):1166-9.
 23. Gebre, N. *et al.* Improved microscopical diagnosis of pulmonary tuberculosis in developing countries *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 Mar-Apr;89(2):191-3.
 24. Giacomini, E. *et al.* Infection of human macrophages and dendritic cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces a differential cytokine gene expression that modulates T cell response. *J Immunol* 2001 Jun 15;166(12):7033-41.
 25. Golyshevskaya, V.I. *et al.* Biological characteristics of *M. tuberculosis* and difficulties in microbiological diagnosis of tuberculosis. *Probl Tuber* 1995;(2):30-2.
 26. Hamamoto, Y. *et al.* Clinical studies on nine cases with miliary tuberculosis: serum level of tumor markers and bronchoscopy in differential diagnosis. *Kekkaku* 1994 Nov;69(11):681-7.
 27. Hirose, T. *et al.* Tuberculous pleuro-peritonitis showing increased levels of CA125. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997 Feb;35(2):196-200.
 28. Holland, S.M. Immunotherapy of mycobacterial infections. *Semin Respir Infect* 2001 Mar; 16(1):47-59.
 29. Ibrahim, G. *et al.* CA-125 tumor-associated antigen in a patient with tuberculous peritonitis. *South Med J* 1999 Nov;92(11):1103-4.
 30. Ichiki, H. *et al.* Evaluation of CEA, SLX and CA125 in active pulmonary tuberculosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993 Dec;31(12):1522-7.
 31. Ishiura, Y. *et al.* Increased CA19-9 level in serum and bronchoalveolar lavage fluid from a patient with pulmonary tuberculosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996 Apr; 34(4):477-81.
 32. Janiszewska-Drobinska, B. *et al.* Evaluation of anti-mycobacterial antibody IgG concentration in rapid diagnosis of tuberculosis. *Pol Merkuriusz Lek* 2001 Jun;10(60):421-3.

-
-
- 33. Jimenez, C. *et al.* Peritoneal tuberculosis: evaluation of the response to treatment by analysing the CA 125 levels. *Rev Esp Enferm Dig* 1998 Aug;90(8):592-3.
 - 34. Kao, C.Y. *et al.* Tuberculosis presenting with pelvic mass, peritoneal lesions, and elevation of serum CA125 mimicking malignant tumor: a case report. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2000 Apr;23(4):230-4.
 - 35. Katial, R.K. *et al.* Cell-mediated immune response to tuberculosis antigens: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diag Lab Immunol* 2001 Mar;8(2):339-45.
 - 36. Khauadamova, G.T. *et al.* Diagnosis of tuberculosis in patients of pulmonological hospital. *Probl Tuberk* 1998;(1):16-7.
 - 37. Kubin, M. *et al.* Serodiagnostic detection of IgA-specific antibodies in tuberculosis. *Epidemiol Microbiol Imunol* 1997 Sep;46(3):104-107.
 - 38. Landowski, C.P. *et al.* Combinatorial use of antibodies to secreted mycobacterial proteins in a host immune system-independent test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001 Jul;39(7):2418-24.
 - 39. Lodam, A.N. *et al.* Fractionation, analysis and diagnostic utility of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra excretory-secretory antigen in pulmonary tuberculosis. *Indian J Biochem Biophys* 1996 Feb;33(1):66-71.
 - 40. Lu, Q. y Y. Dong. Clinical significance of serum anti-*Mycobacterium tuberculosis* antibody in diagnosis of tuberculosis. *Zhonghua Ji He He Hu Xi Za Zhi* 1998 Feb;21(2):82-4.
 - 41. Maekura, R. *et al.* Clinical evaluation of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G antibody assay for rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001 Oct;39(10):3603-8.
 - 42. Mahajan, M. *et al.* Detection of IgM antibodies in pulmonary tuberculosis by ELISA using A60 antigen. *J Commun Dis* 1996 Sep;28(3):176-80.
 - 43. Manidakis, L.G. *et al.* Genital tuberculosis can present as disseminated ovarian carcinoma with ascites and raised CA-125: a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(4):277-9.
 - 44. Mansour, M. *et al.* Elevation of carcinoembryonic antigen and CA-125 in a patient with multivisceral tuberculosis. *J Natl Med Assoc* 1997 Feb;89(2):142-3.
 - 45. Marchant, A. *et al.* Polarization of PPD-specific T-cell response of patients with tuberculosis from Th0 to Th1 profile after successful antimycobacterial therapy or In vitro conditioning with Interferon-alpha or interleukin-12. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 Feb;24(2):187-94.
 - 46. Mariani, F. *et al.* Tuberculosis and lung cancer. An interesting case study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001 Feb;56(1):30-2.
 - 47. Mas, M.R. *et al.* CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000 Oct;32(7):595-7.
 - 48. McGowan, J.E. *et al.* Laboratory diagnosis of tuberculosis: past, present, and future. *J Med Assoc Ga* 1995 May;84(5):215-20.
 - 49. Milburn, H.J. Primary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001 May;7(3):133-41.

-
-
50. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Sistema Integral de Atención en Salud (SIAS). Tuberculosis. Manual de referencia para la aplicación de las Normas de Atención. Guatemala, Diciembre 1998.
51. Molina, R. et al. CA125 in biological fluids. Int J Biol Markers 1998 Oct-Dec;13(4):224-30.
52. Montes, J. et al. Memory T lymphocytes during infection and tuberculosis infection and disease. Arch Bronconumol 1998 Sep;34(8):384-7.
53. Mohamed, K.H. et al. BAL neopterin: a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest 2001 Mar;119(3):776-80.
54. Mohan, V.P. et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. Infect Immun 2001 Mar;69(3):1847-55.
55. Moran, A.J. et al. Assessment of the serodiagnostic potential of nine novel proteins from *Mycobacterium tuberculosis*. FEMS Microbiol Lett 2001 Apr 20;198(1):31-6.
56. Moreno, S. et al. The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. Arch Intern Med 2001 Jul 23;161(14):1760-5.
57. Mungan, D. et al. Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. Allergy Asthma Proc 2001 Mar-Apr;22(2):87-91.
58. Nair, E.R. et al. Purification and characterization of a 31 kDa mycobacterial excretory-secretory antigenic protein with a diagnostic potential in pulmonary tuberculosis. Indian J Chest Dis Allied Sci 2001 Apr-Jun; 43(2):81-90.
59. Nakanishi, Y. et al. Clinical significance of serum CA125 in patients with tuberculous pleurisy. Kekkaku 1991 Aug;66(8):525-30.
60. Nau, G.J. et al. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci USA 2002 Jan 22:
61. Nelson, S.M. et al. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 1998 Feb;36(2):467-9.
62. Ohrul, T. et al. Pulmonary tuberculosis and serum IgE. Clin Exp Immunol 2000 Oct;122(1): 13-5.
63. Orphanidou, D. et al. Adenosine deaminase activity and lysozyme levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuber Lung Dis 1998 Feb;2(2):147-52.
64. Parry, C.M. et al. The use of sputum induction for establishing a diagnosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis in Malawi. Tuber Lung Dis 1995 Feb;76(1):72-6.
65. Pathan, A.A. et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. J Immunol 2001 Nov;167(9):5217-25.
66. Pereira, L.M. et al. Development of antigen detection assay for diagnosis of tuberculosis using sputum samples. J Clin Microbiol 2000 Jun;38(6):2278-83.

-
-
- 67. Pinto, M.R. Inmunopatología de la Tuberculosis. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Curso de Microbiología. Guatemala: 1998.
 - 68. Querol, J.M. et al. The utility of polymerase chain reaction (PCR) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1995 Jun;107(6):1631-5.
 - 69. Rajalingam, R. et al. Cold reactive lymphocitotoxic antibodies in pulmonary tuberculosis: correlation with disease activity and HLA. Indian J Exp Biol 2000 Jul;38(7):643-50.
 - 70. Raju, B. et al. In situ activation of helper T cells in the lung. Infect Immun 2001 Aug;69(8):4790-8.
 - 71. Rizvi, N. et al. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000 Feb;4(2):147-51.
 - 72. Rook, G.A. y A. Zumia. Advances in the Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. Curr Opin Pulm Med 2001 May; 7(3):116-23.
 - 73. Russell, D.G. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. Nat Rev Mol Cell Biol 2001 Aug;2(8):569-77.
 - 74. Rylski, M. et al. Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infections using PCR methods. Pneumol Alergol Pol 1995;63(1-2):8-13.
 - 75. Sakhelashvili, M.I. et al. Laboratory diagnostic methods in primary pulmonary tuberculosis in adults. Lik Sprava 1998 Jan-Feb;(1):95-9.
 - 76. Saunders, B.M. y A.M. Cooper. Restraining mycobacteria: role of granulomas in mycobacterial infections. Immunol Cell Biol 2000 Aug;78(4):334-41.
 - 77. Schluger, N.W. y J. Burzynski. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, immunology, and treatment. HIV Clin Trials 2001 Jul-Aug;2(4):356-65.
 - 78. Selitskaia, R.P. The functional activity of class I and II HLA antigens in pulmonary tuberculosis. Probl Tuberk 1996;(1):47-9.
 - 79. Selitskaia, R.P. y I.I. Ponomareva. The functional activity of class-I and -II HLA antigens in pulmonary tuberculosis. Probl Tuberk 1996;(1):47-9.
 - 80. Shi, H. et al. Evaluation of different methods of detection and diagnosis for infectious pulmonary tuberculosis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 1997 Oct;20(5):301-4.
 - 81. Shinnick, T.M. Diagnostic test needs for evaluating antituberculosis vaccines. Clin Infect Dis 2000 Jun;30 Suppl 3:S276-8.
 - 82. Simsek, H. et al. Elevated serum CA 125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. Am J Gastroenterol 1997 Jul;92(7):1174-6.
 - 83. Skotnikov, O.I. The use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1999 Jul-Aug;(4):81-4.
 - 84. Smith, S.M. y H.M. Dockrell. Role of CD8 T cells in mycobacterial infections. Immunol Cell Biol 2000 Aug;78(4):325-33.
 - 85. Sokolov, V.A. Detection of pulmonary tuberculosis in general health care facilities. Probl Tuberk 2000;(6):13-6.

-
-
86. Somoskovi, A. et al. Comparison of recoveries of mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 470 TB system, and Lowenstein-Jensen medium. J Clin Microbiol 2000 Jun;38(6):2395-7.
 87. Sriram, U. et al. HLA-DR2 subtypes & immune response in pulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2001 Apr;113:117-24.
 88. Stenger, S. Cytolytic T cells in the immune response to mycobacterium tuberculosis. Scand J Infect Dis 2001;33(7):483-7.
 89. Stenger, S. y R.L. Modlin. T cell mediated immunity to Mycobacterium tuberculosis. Curr Opin Microbiol 1999 Feb;2(1):89-93.
 90. Sterling, T.R. et al. Human immunodeficiency virus-seronegative adults with extrapulmonary tuberculosis have abnormal innate immune responses. Clin Infect Dis 2001 Oct 1;33(7):976-82.
 91. Stites, Daniel P. et al. Linfocitos T y células asesinas naturales. En: Inmunología básica y clínica. 8ed. México: Manual Moderno, 1996. (pp 119-132).
 92. Stites, Daniel P. et al. Citocinas. En: Inmunología básica y clínica. 8ed. México: Manual Moderno, 1996. (pp 133-155).
 93. Straughn, J.M. et al. A patient presenting with a pelvic mass, elevated CA-125, and fever. Gynecol Oncol 2000 Jun;77(3):471-2.
 94. Tamura, M. et al. A study on relation between active pulmonary tuberculosis and underlying diseases. Kekkaku 2001 Sep;76(9):619-24.
 95. Tomford, J.W y T.W. Rice. The diagnosis and medical management of pulmonary parenchimal mycobacterial diseases. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1995 Apr;7(2):104-7.
 96. Toossl, Z. The inflammatory response in Mycobacterium tuberculosis infection. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2000;48(6):513-9.
 97. Tokmakejian, Sonia. The endocrine laboratory has completed the evaluation of Bayer OV Assay for CA-125 and will change to this new assay as of May 01, 2000.
<http://www.lhsc.on.ca/lab/endo/ca125upd.htm>
 98. Tsukaguchi, K. et al. Differential regulation of IFN-gamma, TNF-alpha, and IL-10 production by CD4(+) alphabeta TCR+ T cells and vdelta2(+) gammadelta T cells in response to Monocytes infected with Mycobacterium tuberculosis-H37 Ra. Cell Immunol 1999 May 25;194(1):12-20.
 99. Tumor Markers. CA-125 antigen
<http://ctv.es/USERS/pasi/labora/marctumor.htm>.
 100. Uma Devi, K.R. et al. Specific and early detection of IgG, IgA and IgM antibodies to Mycobacterium tuberculosis 38kDa antigen in pulmonary tuberculosis. Tuberculosis 2001;81(3):249-53.
 101. Van Deun, A. et al. Bleach sedimentation method for increased sensitivity of sputum smear microscopy: does it work?. Int J Tuberc Lung Dis 2000 Apr;4(4):371-6.

-
-
102. Vankayalapati, R. et al. T cells enhance production of IL-18 by monocytes in response to an intracellular pathogen. J Immunol 2001 Jun 1;166(11):6749-53.
 103. Verheijen, R.H. et al. CA 125 fundamental and clinical aspects. Semin Cancer Biol 1999 Apr;9(2):117-24.
 104. Wang, C.H. y H.P. Kuo. Nitric oxide modulates interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha synthesis, and disease regression by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis. Respirology 2001 Mar;6(1):79-84.
 105. Wigginton, J.E. y D. Kirschner. A model to predict cell-mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 2001 Feb 1;166(3):1951-67.
 106. Wilsher, M.L. et al. Human in vitro immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*. Tuber Lung Dis 1999;79(6):371-7.
 107. Woods, G.L. Molecular methods in the detection and identification of mycobacterial infections. Arch Pathol Lab Med 1999 Nov;123(11):1002-6.
 108. World Health Organization (WHO). DOTS. <http://www.who.int/gtb/publications/whatisdots/index.htm>
 109. World Health Organization (WHO). DOTS-Plus <http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSplus.htm>
 110. World Health Organization (WHO). Regional Profile for the Americas. <http://www.who.int/gth/publications/globrep01/other/Annex4Amer.xls>
 111. World Health Organization (WHO). Tuberculosis Diagnostics Initiative (TBDI). <http://www.who.int/tdr/diseases/tb/diagnostics.html>
 112. World Health Organization (WHO). Tuberculosis Fact Sheet No.104. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact.104.html>
 113. Wu-Hsieh, B.A. et al. Long-lived immune response to early secretory antigenic target 6 in Individuals who had recovered from tuberculosis. Clin Infect Dis 2001 Oct 5;33(8):1336-40.
 114. Yang, C.T. et al. Tuberculin purified protein derivative up-regulates the telomerase activity of peripheral blood Mononuclear cells from patients with pulmonary tuberculosis. Life Sci 1999;64(16):1383-91.
 115. Yilmaz, A. et al. The value of CA125 in the evaluation of tuberculosis activity. Respir Med 2001 Aug;95(8):666-9.
 116. Yomita, Y. clinical evaluation and tissue distribution of CA125 in patients with pleural effusion. Igaku Kenkyu 1989 Nov;59(3):90-6.
 117. Yoshida, N. Role of gamma/delta T-cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis. Kurume Med J 2001;48(2):175-81.

ANEXO 1

Categorías y Esquemas del Tratamiento Acortado

TB de Adulto Categoría	Esquema	Fase Inicial	Fase de Continuación
I. Casos nuevos confirmados, que no han tomado nunca tratamiento, o que lo han recibido durante menos de 1 mes: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermos pulmonares confirmados por 2 BK(+), o sólo cultivos, - Casos con BK(-) pero con lesiones diseminadas progresivas. - TB extrapulmonar localizada En el sistema nervioso central, renal, osteoarticular, empiemas pleurales 	T.A. "A" 50-40	<p>50 HRZE 50 dosis diarias, de lunes a sábado</p> <p>Duración: 2 meses</p> <p>RH: 600/300 mg (2 tab) Z: 1500 mg (3 tab) E: 1200 mg (3 tab)</p>	<p>40 H2R2 40 dosis, administradas 2 veces por semana, lunes y jueves. Se inicia 3 días después de la fase inicial.</p> <p>Duración: 4 meses</p> <p>R: 600 mg (2 tab) H: 900 mg (3 tab)</p>
II. Enfermos antes tratados, BK(+), que requieren tratamiento secundario (o retratamiento): <ul style="list-style-type: none"> - Recaídas - Después de un primer o Segundo abandono 	T.A. "B" 60-30-44	<p>-1ra fase inicial: 60 RHZES 60 dosis diarias, de lunes a sábado. Duración: 2 meses</p> <p>RH:600/300 Mg (2 tab) Z: 1500 mg (3 tab) E: 1200 mg (3 tab) S: 1 g (2 ml)</p> <p>-2a fase inicial: 30 RHZE 30 dosis diarias, de lunes a sábado. Duración: 1 mes</p> <p>RH:600/300 mg (2 tab) Z:1500 mg (3 tab) E:1200 mg (3 tab)</p>	<p>Continuación: 44R3H3E3 44 dosis, administradas 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes. Se inicia 3 días después de la fase inicial. Duración: 5 meses.</p> <p>R: 600 mg (2 tab) H: 900 mg (3 tab) E: 1200 mg (3 tab)</p>
III. Enfermos crónicos multibacilares, seguramente poliresistentes, fracasos.			Retratamiento de acuerdo a estudio de sensibilidad y disponibilidad de medicamentos. Mientras tanto no administrar ningún tratamiento.

Simbología y Códigos estándares para los esquemas antituberculosos:

T.A.: Tratamiento Acortado. Cada medicamento antituberculoso tiene una abreviatura: R: Rifampicina H: Isoniacida Z: Pirazinamida E: Etambutol S: estreptomicina. El número antes de cada fase indica el número de dosis. el número escrito después de cada letra es el número de dosis por semana en el tratamiento intermitente. Si no hay número después de la letra, entonces la administración del medicamento es diaria (**50**).

ANEXO 2

Boleta de recolección de datos.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE TESIS – CICS
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
Abril-Mayo 2,002.

Boleta _____

Fecha: _____

Mes de tratamiento en que se encuentra: 1ro_____ 3ro_____ 6to_____

Nombre del paciente: _____

Edad (años): _____

Sexo: F_____ M_____

Serología para VIH: Positivo_____ Negativo_____ Desconocido_____

Valor sérico de CA-125 (U/ml): _____

Cultivo de esputo para *M. tuberculosis* (GI): _____

ANEXO 3

Boleta de consentimiento informado y comprendido.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE TESIS – CICS
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
Abril-Mayo 2,002.

Boleta _____

Fecha: _____

Esta boleta hace constar que el (la) paciente:

del Hospital de Infectología del IGSS otorga su consentimiento para participar en el estudio de “ACTIVIDAD DE TUBERCULOSIS PULMONAR”, comprendiendo que se le tomará una muestra de sangre periférica (en la vena del brazo) y dará una muestra de esputo (flema). El resultado de esputo se reportará en su ficha clínica y es de utilidad para ver el progreso que ha tenido con su tratamiento. Se garantiza la confidencialidad de los resultados obtenidos.

Firma de paciente