

T
250

84422

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA



**" ESTRATIFICACION EPIDEMIOLOGICA BASADA EN INDICADORES
DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A DROGAS
ANTIFIMICAS EN CHIAPAS "**

TESIS

que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Biológicas

PRESENTA

Guadalupe del Carmen Alvarez Gordillo

ENERO, 2000

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



“ESTRATIFICACION EPIDEMIOLOGICA BASADA EN INDICADORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A DROGAS ANTIFÍMICAS EN CHIAPAS”

TESIS

que para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Biológicas

PRESENTA

Guadalupe del Carmen Alvarez Gordillo

Enero, 2000

“El Doctorado en Ciencias Biológicas de La Universidad Autónoma Metropolitana esta incluido en el Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio número PFP-200-93”.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la
Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que
presentó

GUADALUPE DEL CARMEN ALVAREZ GORDILLO

El día de del año 2000

Comité Tutorial:

Tutor: Dr. Horacio Sandoval Trujillo

Asesor: Dr. Luis Felipe Bojalil Jaber

Asesor: Dra. Ahidé López Merino



Sinodal: Dr. Jorge Ortigoza Ferado

Sinodal: Dr. Sergio Estrada Parra



DEDICATORIA

A mis padres: Candelaria Gordillo Morales
 Julio Humberto Alvarez Figueroa
 Por ellos puedo apreciar mi existencia y me han dado
 tanto de su vida.

A mi pareja: José Eugenio Dorantes Jiménez
 Por él puedo palpar el amor

A los enfermos de tuberculosis:
 Que la muerte y el sufrimiento por esta enfermedad
 conmueva a los que pueden incidir en su control.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Horacio Sandoval, Dr. Luis Felipe Bojalil y Dra. Aidé López, de quienes aprendí y fortalecieron mis deseos de pertenecer algún día al grupo de los que saben.

Al personal de las unidades de salud y del nivel estatal en la Secretaría de Salud de Chiapas, que me permitieron coordinar el Programa de Prevención y Control de la tuberculosis durante el tiempo que realicé este estudio.

RESUMEN

La tuberculosis, problema de salud pública mundial, ha reemergido debido a la aparición de la tuberculosis multirresistente a drogas (TB-MDR) y al SIDA. La OMS estima que un tercio de la población está infectada con el bacilo tuberculoso. De las muertes por tuberculosis, el 80% está en el grupo de edad de 15 a 49 años. Desde inicios del siglo, en países en vías de desarrollo, el impacto de medidas de control ha sido menor al 5%.

El aspecto más preocupante es el surgimiento de casos con cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes, con mortalidad hasta del 89%. La TB-MDR se ha presentado en forma de brotes en comunidades, hospitales o en poblaciones concentradas con alto riesgo como las prisiones. Solamente una fracción de las principales rutas de transmisión de este tipo de tuberculosis es debida a una práctica clásica de contacto estrecho, incluso en lugares donde existe una infraestructura óptima para el control de la tuberculosis.

La importancia de este estudio en Chiapas, está basada en que es el estado que ocupa el primer lugar en mortalidad por tuberculosis en México. Para 1996, se registró una tasa de 9.4 por 100,000 habitantes para tuberculosis pulmonar, cifra 2.1 veces mayor que la tasa nacional que es de 4.3 por 100,000 habitantes. En

morbilidad, se ha detectado que la edad más afectada es de 21 a 40 años, con tasas de 46.3 casos por 100,000 habitantes.

OBJETIVO: Identificar determinados subgrupos de pacientes con tuberculosis pulmonar que tienen una mayor probabilidad de estar infectados con *M. tuberculosis* resistentes a una ó más drogas antifímicas y estratificar epidemiológicamente áreas de mayor riesgo en cinco jurisdicciones sanitarias del estado de Chiapas.

METODOLOGIA: Se desarrolló un estudio de cohorte prospectivo, para estratificar epidemiológicamente áreas con mayor riesgo, con base en los factores de riesgo detectados en los pacientes con tuberculosis pulmonar y resistencia antifímica. Se incluyeron a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados por medio de baciloscopia en los laboratorios institucionales de 5 jurisdicciones sanitarias en el estado de Chiapas durante el período comprendido entre el 1o. de septiembre al 31 de diciembre de 1995. A cada paciente se le aplicó un cuestionario específico que incluyó el diagnóstico, tratamiento y evolución.

Con relación a las pruebas de laboratorio, de todos los pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo una muestra de expectoración para cultivo, pruebas de sensibilidad a drogas y tipificación de micobacterias. Los cultivos y pruebas de sensibilidad fueron efectuados en el laboratorio de Micobacterias del INDRE, utilizando el método de las proporciones. Se consideró un paciente con infección de *M. tuberculosis* resistente cuando desarrollaron colonias en presencia de una o más

de las siguientes drogas: isoniacida, pirazinamida, rifampicina, etambutol, estreptomycin, protionamida y tiacetazona.

Se estratificaron los municipios de mayor riesgo epidemiológico, tomando en cuenta la prevalencia de tuberculosis multirresistente a drogas, el grado de marginación, las tasas de mortalidad y de morbilidad por tuberculosis.

RESULTADOS. Se estudiaron 142 casos con tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopia. El promedio de edad en los casos estudiados fue de 36.7 años, el 46.5% fueron menores de 30 años.

La frecuencia de *M. tuberculosis* resistente en los 62 cultivos positivos fue de 24.2%. De estos, el 33.3% fue resistente a una droga y el 66.7% a dos o más drogas. La resistencia a isoniacida y rifampicina juntas se presentó en el 66.7% de los casos. La resistencia más alta fue para isoniacida con 86.7%. El antecedente de multitratamientos completos o incompletos, resultó ser un riesgo de 6.48 veces mayor para desarrollar resistencia antifímica, así también los abandonos con un riesgo de 5.71 veces mayor.

Del total de casos incluidos en el estudio, 113 (79,6%) fueron casos nuevos y 29 (20.4%) fueron casos previamente tratados, con antecedentes de abandonos o recaídas. El seguimiento de la cohorte sometida a tratamiento, demostró una eficacia

(casos que terminaron tratamiento y curaron) del 89,2% y una eficiencia (casos curados de los que iniciaron tratamiento) del 69.7%.

Se propone la estratificación de áreas de mayor riesgo tomando en cuenta el grado de marginación, las tasas de mortalidad y morbilidad y la presencia de casos de tuberculosis multirresistente.

DISCUSION Y CONCLUSIONES. La tuberculosis resistente a drogas es un problema grave en Chiapas, que requiere atención urgente para poder planificar el control de la enfermedad en el futuro. La frecuencia de tuberculosis resistente de 24.2% es alta y los factores de riesgo como los abandonos y multitratamientos, indican que el problema puede ser mayor con el acúmulo de pacientes que son tratados inadecuadamente y sin seguimiento. La frecuencia de resistencia a la isoniacida y rifampicina juntas fue alta y significa que el tratamiento que actualmente se utiliza podría ser obsoleto en un futuro próximo. Por lo tanto, deben de intensificarse las actividades del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y considerar la importancia de los tratamientos estrictamente supervisados.

ABSTRACT

Tuberculosis has reemerged as a worldwide health problem due to multidrug resistant tuberculosis and the AIDS epidemics. The World Health Organization estimates that one third of the world's population is infected with tuberculosis. Most affected are those in the 15 to 49 age group, accounting for 80% of all deaths due to tuberculosis. In developing countries, the impact of the tuberculosis control programs has not succeeded in lowering tuberculosis rates more than 5% over the past century.

The most disturbing aspect of this problem is the emergence of multidrug resistant strains, for which a mortality rate of up to 89% has been documented. The multidrug resistant tuberculosis presents itself in outbreaks in communities, hospitals, and other concentrated high risk populations, such as prisons. Research has shown that only a fraction of the primary forms of contagion are due to prolonged contact, even in contexts with optimal infrastructure for tuberculosis control.

Tuberculosis in Chiapas is a public health problem. In this decade it has been the state with the highest rate mortality of pulmonary tuberculosis in Mexico. In 1996 it was 9.4/100,000 population, this is more than double the national rate and contribute with 8.9 per cent of the national tuberculosis mortality. Young people are the most affected with a rate of 46.3 cases/100,000 in the 21 to 40 age group. Data on

tuberculosis case notification should be viewed with caution since they reflect case finding and case-reporting, but no real incidence.

OBJECTIVE: To identify the frequency of drug resistant tuberculosis, to determine risk factors for its development and to stratify epidemiologic areas with high risk in five health districts in the State of Chiapas, Mexico.

METHODS: Patients with pulmonary tuberculosis diagnosed between September 1 and December 31, 1995 were studied prospectively. Each patient responded to a questionnaire regarding epidemiological, diagnostic and treatment variables. Sputa were cultured; drug sensitivities and typing of micobacteria were obtained.

The epidemiologic stratification was carried out over the rates of mortality and morbidity, degree of marginality and the prevalence of multidrug resistant tuberculosis.

RESULTS: There were 142 cases of pulmonary tuberculosis confirmed by acid fast smear. The frequency of resistant *M. tuberculosis* in 62 positive culture was 24.2%. Of these, 33.3% was resistant to one drug and 66.7% at two or more drugs. Resistance to isonizide and rifampicin together was present in 66.7% of the cases. The most frequent resistance, 86.7% was to isoniazide. A history of multitreatments, either completed or not, resulted in a risk factor 6.48 times greater for drug resistance and patients with a history of abandoning treatment presented an increased risk factor of 5.71.

CONCLUSIONS: Drug resistant tuberculosis is a serious problem in Chiapas that requires urgent attention if future control of the disease is to be maintained. The frequency of resistant tuberculosis is high, 24.2%, and the risk factor identified indicate a worsening of the situation with the accumulation of patients inadequately treated without follow up until cure. The intensification of the activities of the Control Program of Tuberculosis is a priority in the state of Chiapas.

INDICE

I.INTRODUCCION	14
II. JUSTIFICACION	15
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
IV. ANTECEDENTES	18
A. Epidemiología de la tuberculosis	18
1. Panorama mundial de la tuberculosis	18
2. La Tuberculosis resistente a drogas	21
3. Tuberculosis multirresistente y biología molecular	24
4. Brotes de tuberculosis multirresistente a drogas	26
5. Infección por VIH y tuberculosis multirresistente	30
6. La tuberculosis en México	32
7. La resistencia a drogas antifímicas en México	35
8. Prevención y control de la tuberculosis multirresistente	36
B. Patogenia de la tuberculosis	37
1. Características de <i>M. tuberculosis</i>	37
2. Mecanismos patogénicos	39
C. Diagnóstico	42
D. Tratamiento	46
E. Resistencia a drogas antifímicas	50
1. Tipos de resistencia a antifímicos	50
2. Mecanismos de resistencia de <i>M. tuberculois</i> por drogas	52
F. Micobacterias Atípicas	55

V. MARCO DE REFERENCIA	57
A. Características sociodemográficas de Chiapas	57
B. La tuberculosis en Chiapas	59
C. Problemas para el control de la tuberculosis en Chiapas	63
VI. OBJETIVOS Y META	72
VII. MATERIAL Y METODOS	73
A. Diseño del estudio	73
B. Definiciones operacionales	76
C. Recolección de la información	77
D. Exámenes de laboratorio	78
E. Tabulación y análisis estadístico	81
F. Limitantes del estudio	82
VIII. RESULTADOS	83
A. Resultados de laboratorio	89
B. Cohorte de pacientes con tuberculosis multirresistente	90
C. Evaluación de factores de riesgo	92
D. Estratificación Epidemiológica	94
IX. DISCUSION Y CONCLUSIONES	105
X. RECOMENDACIONES	109
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	116

I. INTRODUCCION

La tuberculosis ha sido y continúa siendo un reto a la salud pública. En el caso específico de la terapéutica medicamentosa, mediante su uso adecuado se puede impedir que individuos infectantes perpetúen la transmisión y lograr un mejor control de la enfermedad. El objetivo principal de este trabajo fue desarrollar una estratificación epidemiológica basada en indicadores de riesgo en pacientes con infecciones que muestran resistencia antifúngica. Los factores de riesgo para la tuberculosis con micobacterias resistentes a drogas antifúngicas incluyen principalmente a aquellos relacionados con la no adherencia de los pacientes al tratamiento, tales como el abandono, la monoterapia, irregularidad en la toma de medicamentos e insuficiente organización de los servicios.¹

Se evaluaron los riesgos para tuberculosis resistente a drogas en la población estudiada con tuberculosis con base en factores de riesgo y se correlacionó con el diagnóstico por medio de laboratorio. Este estudio, contribuyó a ampliar el conocimiento sobre la enfermedad, sobre de la tuberculosis multirresistente en Chiapas, lo cual ha permitido estimar la gravedad del problema y sugerir la implementación de evaluaciones periódicas de la prevalencia de la multirresistencia primaria y secundaria. Se sugiere su utilización como indicadores para evaluar un plan para combatir la tuberculosis y la multirresistencia que solucione el grave problema de salud pública en que se ha convertido la tuberculosis en el estado de Chiapas y en general en México y en otros países.

II. JUSTIFICACION

En abril de 1993 la OMS declaró a la tuberculosis como un problema de salud mundial y advirtió que el número de defunciones por esta enfermedad alcanzaría los 30 millones durante la próxima década si no se toman las medidas de control necesarias.

En México, se ha reportado que las tasas de prevalencia e incidencia de tuberculosis han disminuido en las últimas décadas, sin embargo, continúa siendo un problema de salud pública importante. En Chiapas, en el período de 1987-1995, se registraron tasas de tuberculosis en todas sus formas de 83.66, 67.91, 84.35, 42.45, 40.64, 36.03, 33.77, 38.02y 42.33 por 100,000 habitantes para cada año, respectivamente.

En Chiapas, se han identificado factores de riesgo que aumentan las dificultades de control, tales como el abandono del tratamiento, la irregularidad en la toma del tratamiento, la interrupción prematura del tratamiento, el cambio de esquemas de tratamiento y la resistencia a drogas del bacilo^{2,3}.

Dado que el objetivo principal de los programas de control de la tuberculosis es la eliminación de individuos bacilíferos mediante la quimioterapia, las actividades principales deberán estar enfocadas a la investigación sobre casos con cepas multirresistentes a drogas, factores que impiden un tratamiento correcto y en la

ubicación de grupos de población y áreas geográficas con mayor riesgo de aparición de cepas resistentes.

En este sentido, este estudio permitió apoyar la evaluación de la situación epidemiológica y establecer la estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado diseñada para poblaciones y áreas de riesgo. Permitió, además, generar recomendaciones en relación con los posibles individuos infectantes que perpetúan la transmisión y que en caso de tener bacilos resistentes a drogas, disminuyen sus posibilidades de tratamiento curativo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estado de Chiapas, durante 1985 a 1995 se reportaron las tasas de mortalidad por tuberculosis más altas de la República Mexicana. Para 1995 y 1996, la tuberculosis pulmonar ocupó el doceavo lugar de las causas de mortalidad, en el Estado de Chiapas con tasas de 9.4 por 100,000 habitantes en cada año.⁴ A pesar que durante 1985 a 1995 ha disminuido el número de casos de tuberculosis, actualmente el control se ha hecho difícil debido a diversas causas, como las siguientes:

El abandono, la interrupción prematura del tratamiento, la monoterapia, los tratamientos múltiples y la ingesta irregular de los medicamentos, son factores que se han asociado a la presentación de la resistencia a antifímicos. En el Estado de Chiapas, no se conoce la prevalencia, ni incidencia de la tuberculosis multirresistente a drogas. El peso que tienen estos factores de riesgo y la existencia de otros como pudieran ser factores sociales y culturales, impide el desarrollo de estrategias que permitan un mejor control de la enfermedad y se favorece la permanencia de la transmisión de tuberculosis pulmonar resistente con menores posibilidades de tratamiento y control.

IV. ANTECEDENTES

A. Epidemiología de la tuberculosis

1. Panorama mundial de la tuberculosis

La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de la población mundial esta infectada con el bacilo tuberculoso⁵. En 1995, 8.8 millones de personas desarrollaron tuberculosis y alrededor de 3 millones murieron, más que en ningún otro año de la historia⁶. El número de enfermos notificados tuvo un incremento global en todas las regiones excepto en los países industrializados y el este del Mediterráneo. En estos últimos, la gran disminución aparente, en la tasa de notificación de casos, refleja el crecimiento poblacional, el cual ha sido más rápido que el incremento en el número de casos.

El grupo de edad más afectado es el de 15 a 49 años, el 80% de las muertes por tuberculosis se registran en este grupo. Aún así, la OMS calcula que, de todos los menores de 15 años que estaban vivos en 1995, por lo menos 180 millones estaban infectados por el bacilo de la tuberculosis.⁷ En países subdesarrollados, la tuberculosis es la tercera causa de mortalidad y morbilidad combinada, en mujeres de 15 a 44 años de edad y en niños, con pérdida de alrededor de 11 millones de

años de vida. Para 1995, se estimó que fueron infectadas 646 millones de mujeres y niñas⁸. En Estados Unidos, el número de casos de tuberculosis en niños, se presenta según estimaciones en 5.6% del total de casos infectados⁹.

En América Latina, anualmente se notifican alrededor de 230,000 casos de la enfermedad en todas sus formas, aunque la verdadera incidencia podría ser de unos 500,000 casos anuales¹⁰, debido a que las normas de localización de casos se cumplen parcialmente y la notificación de casos diagnosticados no es completa.

A la incidencia de casos se debe agregar la prevalencia acumulada de casos no diagnosticados, que evolucionan naturalmente, a lo largo de dos y más años, hacia la muerte o la curación espontánea, y de casos insuficientemente tratados con perspectivas similares, pero con una permanencia más prolongada como infectantes.

La situación epidemiológica de la tuberculosis varía mucho de un país a otro y depende del desarrollo socioeconómico, la estabilidad política y el desarrollo de los servicios de salud en general y de los programas de control de la tuberculosis en particular. Otros factores que influyen desfavorablemente son la desproporción entre las necesidades sanitarias y los recursos disponibles; la distribución y utilización irregulares de estos recursos; el crecimiento de la población y sus hábitos migratorios; la limitada cobertura y utilización de las instalaciones de atención sanitaria; el debilitamiento de los programas de control de la tuberculosis. A fines de

los años ochenta y comienzos de los noventa, se agregó un nuevo factor al aumentar el número de casos como consecuencia del VIH⁵⁰.

Actualmente, se han diferenciado dos patrones epidemiológicos en la presencia de la enfermedad. El primero se presenta en países en vías de desarrollo en donde la mayoría de los individuos infectados son menores de 50 años de edad (esto es atribuido al riesgo de infección anual significativamente alto y porque en muchas instancias la mitad de la población es menor de 15 años de edad). El segundo corresponde al de los países industrializados, en los que la prevalencia a la infección es más alta en mayores de 50 años de edad.

Por otro lado, siempre se han relacionado las características socioeconómicas como coadyuvantes en la prevalencia de la enfermedad y a pesar de que desde comienzos de siglo, se han tomado medidas al respecto, sobre todo en países desarrollados, el impacto que estas medidas han tenido sobre la prevalencia de la enfermedad, no ha sido mayor del 4 a 5%¹¹.

El éxito obtenido con el descubrimiento de la estreptomina y el uso del ácido para-aminosalicílico (PAS), la isoniacida, etambutol y rifampicina fue desigual. La utilización de estos fármacos en el tratamiento de la tuberculosis, alcanzó rápidamente una reducción del daño con valores anuales de 10 a 13% en muchos países europeos, que vieron cómo el problema de tuberculosis disminuyó a la mitad

en cada quinquenio desde la introducción del tratamiento específico. Desafortunadamente, en los países latinoamericanos, en general, el proceso de reducción ha sido lento e insatisfactorio¹². La reducción de 5% en algunos países, no supera lo observado en las naciones desarrolladas hace 40 ó más años. Se calcula que la reducción natural de la tuberculosis es de 2 a 4% anual. Con adecuadas medidas de control la reducción debería ser superior al 10%¹³.

2. La tuberculosis resistente a drogas

En estudios clínicos bien planeados, la aplicación correcta de algunas drogas potentes en varios tipos de regímenes, pueden ofrecer una potencialidad del 100% de éxito, en el tratamiento de la tuberculosis. Estos resultados, no se han visto en países en vías de desarrollo debido a varios factores, incluso en países desarrollados, particularmente los Estados Unidos, en donde estaba en vías de erradicarse, la tuberculosis es actualmente un problema que va en aumento. Después de décadas de una disminución constante de la tuberculosis, muchos países industrializados muestran un incremento dramático, que excede hasta en un 30%¹⁴.

Desde el descubrimiento de la estreptomycin en 1944, del ácido para-aminosalicílico (PAS) en 1950 y la isoniacida en 1951, se observó que los bacilos tuberculosos

presentaban resistencia natural a estas drogas, aunque en bajo porcentaje de pacientes (1 ó 2%).

Inicialmente, la utilización de fármacos en forma aislada, ejerció un efecto selectivo sobre la población de bacilos, permitiendo la emergencia de cepas resistentes. Posteriormente se comprobó que la combinación de medicamentos como rifampicina, isoniacida y pirazinamida de 6 meses, resultaba más eficiente ya que se lograba una eficacia terapéutica del 98% y una reducción a menos del 3% de recaídas a largo plazo¹⁵.

El uso inapropiado de estos medicamentos en el pasado, ha resultado en una selección alta de cepas resistentes a dos o más drogas lo que conlleva a un alto riesgo de falla en el tratamiento^{16,17}.

La resistencia a drogas antituberculosas puede desarrollarse, no solamente en las cepas que causaron la enfermedad inicial, sino también puede ser resultado de una nueva infección con micobacterias resistente a drogass, como se ha observado en casos de enfermos con VIH en donde han ocurrido casos de reinfección exógena con *M. tuberculosis* multirresistente¹⁸, incluso después de que la terapia a la infección original había concluido¹⁹.

En un estudio realizado por la OMS y la Unión Internacional de lucha contra la tuberculosis y el Grupo de Vigilancia de la Drogorresistencia en los años de 1994 a 1997, reportó en 35 países una resistencia primaria de 9.9%, resistencia a alguna droga entre 5.3 y 100% y la multirresistencia con una prevalencia con cifras de 0 a 54%²⁰.

En los Estados Unidos, el número de casos de tuberculosis reportados, anualmente aumentaron de 22,201 en 1984 a 26,283 en 1991, un incremento de 18.4%. Después de este período en algunas ciudades como Nueva York, de 1992 a 1994, hubo una disminución del 21% de casos de tuberculosis. En esa ciudad, el número de casos disminuyó en más del 20% entre negros e hispanos, personas infectadas por VIH y personas sin vivienda. La reducción en el número de casos fue resultado de involucrar a los pacientes en un programa de Tratamiento Directamente Supervisado²¹. Los casos nuevos fueron atribuidos a una infección externa. En contraste, el número de casos de tuberculosis se incrementó entre personas mayores de edad y extranjeros, la enfermedad fue probablemente resultado de la reactivación de una infección adquirida años antes.

El aspecto más preocupante fue el de la emergencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples antibióticos,²² ya que la mortalidad en pacientes infectados con tales cepas es hasta del 72-89% con una ocurrencia de muertes a las 4 a 16 semanas después de realizado el diagnóstico. En un estudio retrospectivo se mostró

que en pacientes inmunocompetentes con tuberculosis multirresistente solamente el 56% responde a tratamiento prolongado y el 22% muere de tuberculosis^{23,24}. El incremento en la incidencia de la tuberculosis y la transición de enfermedad eminentemente tratable, a otra que es usualmente fatal, demanda un nuevo Programa con énfasis en la prevención de la tuberculosis^{25,26}.

En varios países se ha demostrado una asociación de tuberculosis pulmonar con alcoholismo. Los estudios realizados en Nueva York determinaron que la tasa de infección en alcohólicos excede a aquellos adictos a drogas. Los alcohólicos de la calle constituyen un importante reservorio de la tuberculosis en Estados Unidos. La adherencia al tratamiento es casi nula en estos pacientes²⁷. En brotes, se ha establecido que el DNA de las cepas de *M. tuberculosis* muestra el mismo patrón del aislamiento del caso índice. Además se sugiere que el alcoholismo crónico es un factor de riesgo para la progresión a enfermedad activa²⁸.

3. Tuberculosis multirresistente y biología molecular

La biología molecular de las enfermedades infecciosas específicamente en tuberculosis ha tenido grandes avances, se ha logrado desarrollar técnicas moleculares para tipificar cepas, que junto a métodos epidemiológicos identifican los reservorios y la ruta de transmisión de los patógenos. Comparando las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en una área geográfica determinada, la epidemiología

molecular puede ser indicadora de los factores ambientales, socioeconómicos y humanos que condicionan la transmisión de los organismos²⁹.

La caracterización de patrones repetitivos de DNA en *M. tuberculosis* ha sido un método seguro para conocer las diferencias clínicas y epidemiológicas de la enfermedad. Muchos investigadores están usando estas técnicas para resolver viejas preguntas acerca de la epidemiología de la tuberculosis, tales como la prevalencia relativa de reinfección versus reactivación y el poder estimar los factores de riesgo para adquirir la infección en las grandes poblaciones²⁵.

Los elementos genéticos que han sido utilizados para diferenciar *M. tuberculosis* son elementos cortos de inserción, secuencias repetitivas de DNA con función no conocida. El elemento más extensamente usado es el IS6110, una secuencia que se puede transponer y que usualmente se presenta en 5 a 20 copias. El alto poder discriminativo para diferenciar los aislamientos de *M. tuberculosis* usando este elemento mediante la técnica de polimorfismos del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP, en inglés) ha permitido el estudio de la transmisión en regiones geográficas restringidas y la transmisión por el movimiento intercontinental de gran número de personas. Los estudios preliminares sugieren una asociación entre el tipo de DNA de cepas de *M. tuberculosis* y su origen geográfico³⁰.

El genoma de *M. tuberculosis* resulta complejo y hasta ahora ha sido poco estudiado dada la dificultad en su aislamiento. Sin embargo, actualmente se cuenta con bancos genómicos obtenidos del bacilo. De este modo, mediante la hibridación de fragmentos de DNA clonados con genomas totales de diferentes cepas de micobacterias, se ha logrado obtener sondas específicas que en algunos casos permiten la identificación de géneros y en otros la de especies³¹.

Con el uso potencial del análisis del polimorfismo es posible estimar los niveles de sustitución de bases que existen entre cepas y especies relacionadas y determinar su grado de relación filogenética. Este tipo de análisis está encaminado a la búsqueda de fragmentos que sirvan como marcadores de virulencia o resistencia a drogas y puedan tener relevancia clínica, al identificar asociaciones patógeno-enfermedad, que son desconocidas actualmente³¹.

4. Brotes de tuberculosis multirresistente a drogas

En los últimos cinco años se ha reportado un incremento en la frecuencia de *M. tuberculosis* resistente a una o más drogas. El récord del número de resistencia en una cepa ha sido a once drogas. Existen datos para pensar que se comporta como una epidemia³², ya que se han presentado múltiples brotes de tuberculosis multirresistente en comunidades, hospitales o en otras poblaciones de alto riesgo, como en cárceles. Además, los estudios basados en la población muestran que

solamente una fracción de las infecciones estuvieron relacionadas a la ruta clásica de contacto, incluso en lugares donde existe una infraestructura óptima para el control de la tuberculosis³³.

En los Estados Unidos el resurgimiento dramático de la tuberculosis se ha debido a la convergencia de dos factores: activación de la infección latente en personas inmunocomprometidas y el rápido desarrollo de infecciones con *M. tuberculosis*, recientemente adquiridas por contacto directo.³⁴

En la población abierta en los Estados Unidos, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), encontró durante el primer trimestre de 1991, resistencia a uno o mas drogas antituberculosas en el 14.2% de los casos. La resistencia a isoniacida o rifampicina o ambas, fue de 9.5%, y a ambas drogas el 3.5% de los casos. El 61.4% de todos los casos resistentes fue encontrado en Nueva York³⁴.

El número de casos de tuberculosis en USA continúa hacia la baja después del incremento en 1992. El CDC reportó 19,855 casos en 1997. Esta disminución fue de un 7% en 1996 y de 16% desde 1992. Más de la mitad de los casos ocurrieron en seis estados: California, Florida, Illinois, Nueva York, Nueva Jersey y Texas. Cuarenta por ciento de los casos ocurrieron en áreas urbanas. La disminución fue debida a la baja en el número de casos en residentes nacidos en USA. El número de casos en residentes nacidos en el extranjero se incrementó y muy probablemente contrajeron la enfermedad en su país nativo³⁵.

En California, donde la resistencia es del 27% a una o más drogas³⁶, los patrones más recientes de resistencia a fármacos han demostrado que la TB-MDR no está distribuida de manera uniforme, ya que es más frecuente en grandes zonas urbanas y comunidades fronterizas o costeras. En Los Angeles, California, la TB-MDR predomina entre hispanos, asiáticos y negros; la mayoría de los casos se encuentran entre la población reclutada o desamparada y es resultado de una transmisión reciente^{37,38,39}. Lo anterior, probado en Nueva York y Argentina, implica un riesgo elevado de brotes con tuberculosis multirresistente en lugares donde se mantiene a personas reclutadas; el peligro no sólo incluye a pacientes, sino también al personal médico y parámedico^{40,41,42}.

En enfermos de tuberculosis confirmada por cultivo, en Estados Unidos, de 1993 a 1996, se encontró una resistencia a isoniacida del 8.4%, rifampicina 3%, rifampicina e isoniacida juntas del 2.2%, pirazinamida 3%, estreptomina 6.2% y etambutol 2.2%. El 38% se presentó en Nueva York. En estos estudios, los principales factores de riesgo fueron población de otros países residente en Estados Unidos, población negra no hispana y el antecedente de recurrencia de la enfermedad^{43,44}. En inmigrantes, las pruebas de susceptibilidad de *M. tuberculosis* muestran resistencia en el 40.5%. La más alta resistencia fue para estreptomina⁴⁵.

En Nueva York, que tiene más personas infectadas con tuberculosis que otros centros urbanos en los Estados Unidos (estimación de 600,000 a 1 millón de personas), alrededor del 40% están coinfectadas con VIH⁴⁶.

En pacientes hospitalizados en la ciudad de Nueva York se ha observado hasta un 46% de los aislamientos de *M. tuberculosis* resistente a una o más antibióticos. En 1991, el 33% de los casos tenían organismos resistentes a una droga y un 19% eran resistentes a rifampicina e isoniacida juntas, las dos drogas más efectivas disponibles para el tratamiento de la tuberculosis⁴⁷.

En países en vías de desarrollo, se han realizado pocos estudios para conocer el problema. En Arabia Saudita, la resistencia primaria a la rifampicina fue tan alta como 7.2%, seguida por la estreptomina, 3.3%, isoniacida 1.8%, PAS 1.2% y cicloserina 0.8%. La resistencia fue más frecuente en la población no árabe. Un hallazgo importante fue la prevalencia de resistencia a rifampicina en cultivos no pulmonares⁴⁸. La resistencia a rifampicina fue mayor entre los casos nuevos y la resistencia combinada a dos o más drogas fue más frecuente en pacientes de edades avanzadas e inmunocomprometidos⁴⁹.

5. Infección por VIH y tuberculosis resistente a drogas

A nivel mundial, la incidencia de tuberculosis asociada con VIH se está incrementando y continuará el incremento previsiblemente a futuro. En países desarrollados es considerado el factor de riesgo más importante para la tuberculosis⁵⁰. La infección por VIH incrementa la oportunidad de *M. tuberculosis* de establecerse en el pulmón. Existe evidencia de que en presencia de la infección por VIH, una infección nueva por tuberculosis progresa rápidamente a enfermedad clínica y la probabilidad de que una tuberculosis latente se reactive se incrementa enormemente^{51,52,53,54,55}.

A nivel mundial se ha estimado que el 27% de los individuos con SIDA mueren a causa de la tuberculosis. En Africa, se ha estimado que existen 3 a 4.5 millones de personas coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *M. tuberculosis*. En algunas regiones de Africa como el Sub-Sahara considerado de alto riesgo para la tuberculosis, se reporta que más del 2% de la población pudiera infectarse cada año^{56,57}. La presencia de brotes en muchos países indican la existencia de una transmisión activa de la tuberculosis^{58,59}. Los pacientes infectados con VIH hospitalizados por más de 10 días, junto con un paciente con TBMDR tienen un riesgo más alto de adquirir una infección tuberculosis con resistencia que aquellos pacientes hospitalizados con localizaciones más lejanas de pacientes con TBMDR^{60,61}.

En Nueva York en un estudio multi-institucional se encontró que entre los pacientes con tuberculosis el 86% estaban infectados con VIH, 7% fueron VIH-negativos y 7% se desconocía su estado. La relación epidemiológica fue identificada en el 70% de los pacientes, de quienes 96% probablemente adquirieron una infección⁶².

Se han reportado otros estudios en donde se comprueba que los individuos infectados o enfermos con SIDA tienen mayor riesgo de adquirir una tuberculosis multiresistente y una probabilidad mayor de padecer formas complicadas como la meningitis tuberculosa^{63,64,65}.

La infección por tuberculosis en pacientes con infección por VIH puede diseminarse y progresar rápidamente a enfermedad activa, en albergues y hospitales públicos. Durante 1987-1991, un estudio dió a conocer que 57 pacientes con VIH y TBMDR tuvieron mas probabilidad de desarrollar enfermedad activa, que los seronegativos al VIH con TBMDR inicial (88% vs 56%)⁵⁷.

En 1992, en Africa nordoriental aparecieron cepas de *M. tuberculosis* resistente a 8 antibióticos. Cincuenta y ocho porcientode ellas fueron resistentes a no menos de 4 antibióticos. El 78% fueron resistentes a no menos de 2 de los antibióticos primarios. La resistencia a isoniacida, etambutol, estreptomina y rifampicina fue de 71.4%, 68.8%, 67.5% y 51.9%, respectivamente. Las cepas no fueron usualmente resistentes a pirazinamida (6.5%) o kanamicina (7.9%). La frecuencia de resistencia de tiocarbamazona, cicloserina y capreomicina fue de 40.2%, 35.5% y 23.3%,

respectivamente. La falta de seguimiento de los pacientes durante el tratamiento, fue el problema⁶⁶.

También se han presentado brotes no hospitalarios, como el que se presentó en un bar de vecindad en Estados Unidos, con una alta tasa de infección y enfermedad entre los contactos. Este hallazgo fue inesperado y no fue debido a coinfección con el virus VIH. La posible explicación incluye el fuerte uso del alcohol entre los contactos, la alta infectividad del caso índice o ambos. Los cultivos de esputo fueron realizados en los contactos sintomáticos positivos a la tuberculina, aunque la radiografía fuera normal. En cada caso el RFLP mostró el mismo patrón que el del aislamiento del caso índice. Esta investigación sugiere que el alcoholismo crónico es un factor de riesgo para la progresión a enfermedad activa.³⁰

Así, en Estados Unidos el resurgimiento dramático de la tuberculosis es debido a la convergencia de dos factores: la activación de infecciones latentes en personas inmunocomprometidas y el rápido desarrollo en esos grupos de infecciones recientemente adquiridas.

6. La tuberculosis en México

Según la Organización Panamericana de la Salud, la tuberculosis se clasifica como problema grave en México debido a que tiene una enorme extensión territorial con

situaciones muy extremas y variadas en cuanto a dispersión y concentración urbana, desarrollo económico y una abundante población en condiciones de marginalidad. La tendencia de la mortalidad ha mostrado ser francamente descendente. Durante el periodo de 1922 y 1990 se observó una reducción del 90.75%. Esto fue reflejo de la mejoría en las condiciones de vida, una mayor cobertura de los servicios médicos, el descubrimiento de medicamentos quimioterapéuticos y el control de pacientes. De 1990 a 1996 se registró una reducción del 14.5%⁶⁷.

La persistencia de medidas diagnósticas limitadas y de una subnotificación de casos hacen que las cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia sean posiblemente, de dos a tres veces más bajas que las existentes^{68,69,70}. En el periodo 1980-1997 la tasa de casos de tuberculosis pulmonar, fluctuó entre 16 y 19 por 100,000 habitantes⁷¹.

La detección poblacional de tosedores en el país se ha caracterizado por ser pasiva; es decir, se espera que cada uno de los enfermos con tos que existen en un momento dado acudan a una unidad de salud para confirmar o descartar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Se considera que la respuesta de la población ante la oferta de servicios de salud tiene una amplia variabilidad, debido a la interacción de factores psicosociales, culturales y geográficos y como consecuencia, las estimaciones existentes de la enfermedad como problema de salud pública en el país son poco confiables. Con la baciloscopia se estima que se identifican dos de cada diez enfermos⁷². La detección de casos de tuberculosis es baja, sobre todo en la detección temprana de la tuberculosis^{73,74}.

El tratamiento ha demostrado una eficacia (proporción de personas curadas del total que completaron un esquema) cercana al 100%^{75,76,77}. En México, el tratamiento acortado a 6 meses, en combinación fija, demostró una eficacia de 97.4%. Los fracasos a los seis meses del tratamiento fueron menores del 6%, se observó un porcentaje de abandonos menor al 10%, así como un número reducido de casos que presentaron reacciones adversas (1%). Se optimizó el presupuesto por el menor costo de las drogas utilizadas y se mejoró la aceptación por el paciente⁷⁸.

Se ha encontrado que las principales causas del abandono o la ingestión irregular de los medicamentos son la falta de información sobre la enfermedad y la falta de identificación entre el grupo familiar y el equipo médico, debido a las condiciones sociales y educativas deficientes y a la dinámica familiar muy alterada^{79,80}. Los efectos secundarios indeseables son causa indirecta de interferencia en la regularidad del tratamiento y favorece el abandono. Otros problemas que se mencionan que llevan al incumplimiento del tratamiento, se relacionan con un nivel socioeconómico y de escolaridad bajo^{81,82}. En estas condiciones la proporción de recaídas es de un 7 al 13%, a dos años del fin de la quimioterapia⁸³.

7. La resistencia a drogas antifímicas en México

En el Distrito Federal en 1974, se realizó un estudio sobre resistencia primaria a la isoniácida y la estreptomícina en una muestra de 126 casos de tuberculosis en donde se encontró el 3.9% de resistencia a la isoniácida y 14.3% a la estreptomícina⁸⁴. En 1982 se realizó otro estudio sobre la resistencia primaria, el cual abarcó más drogas antifímicas. Éstas fueron isoniácida, PAS, estreptomícina, rifampicina, etambutol, protionamida, cicloserina y tiacetazona. Este estudio en doce estados de la República, dió a conocer que 19% de los cultivos fueron resistentes a uno, dos o tres medicamentos. El medicamento con más proporción de resistencia fue la estreptomícina con 15.4% del total de resistencia primaria encontrada y el grupo de edad de 25-44 años el más afectado⁸⁵.

Los datos obtenidos del Departamento de Micobacterias del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) que abarcan de 1980 a 1985, señalan un 50.4% de resistencia secundaria. Para 1993, la resistencia secundaria fue de 72% y la resistencia primaria de 6.4% en el total de estudios realizados⁸⁶.

En 1993, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), encontró que el 78.9% de los casos tratados durante 1990 a 1993 tuvieron infecciones resistentes a drogas. El 62.5%, 60.3%, 37.1% y 25.1% para isoniácida, rifampicina, estreptomícina y etambutol, respectivamente⁸⁷. El Hospital General de México, centro de referencia para pacientes con complicaciones por tuberculosis resistente a drogas, ha reportado un aumento en el número de casos que requieren

hospitalización por un tiempo no menor a un mes y en el uso de cirugías cuando el tratamiento médico falló⁸⁸.

Los factores de riesgo asociados a la tuberculosis multirresistente son los antecedentes de tratamientos previos, los abandonos al tratamiento, la monoterapia y su asociación con infección por VIH^{3,89,90}.

8. Prevención y Control de la Tuberculosis Multirresistente

La experiencia en Estados Unidos refuerza la necesidad de adherirse a medidas estrictas de salud pública y prácticas clínicas adecuadas para minimizar el impacto de la tuberculosis multirresistente que se complica aún más por la inmunodeficiencia humana⁹¹. El CDC instaló medidas de control de la infección en respuesta a brotes de multirresistencia a drogas, las cuales disminuyeron su transmisión en hospitales^{92,93}.

Las recomendaciones que son urgentes en la actualidad deberán incluir a) terapia preventiva y selectiva, identificando personas infectadas con riesgo de desarrollar multirresistencia y prevenir su desarrollo clínico^{94,95}; b) control de la infección, minimizando el riesgo de multirresistencia⁹⁶; c) control de la epidemia en caso de presentarse; d) evaluación del programa de tuberculosis, mediante estrategias que aseguren que el manejo de los pacientes sea efectivo, así como establecer tratamientos estrictamente supervisados para prevenir abandonos^{97,98}, ya que si una

persona padece tuberculosis y no recibe tratamiento apropiado, probablemente transmita la infección a diez o quince personas al año⁹⁹; e) iniciar programas de educación; f) investigar nuevas estrategias y herramientas más efectivas para combatir la tuberculosis multirresistente a nivel poblacional e individual^{100,101}; g) Utilizar indicadores como la tasa de resistencia primaria y resistencia secundaria en grupos representativos de pacientes durante un período largo, como una medida del impacto de los regímenes de quimioterapia sobre el bacilo¹⁰².

B. Patogenia de la tuberculosis.

1. Características de *M. tuberculosis*

El género *Mycobacterium* está constituido al menos por 54 especies que en su mayoría no son causantes de enfermedad en humanos. Entre las principales especies causantes de enfermedad en los humanos encontramos a *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, que son los agentes etiológicos de la tuberculosis y la lepra, respectivamente. Sin embargo, se sabe que algunas otras especies de micobacterias pueden actuar como patógenos ocasionales, tal es el caso de *M. bovis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. simiae* y *M. szulgai*, que han sido encontradas como las responsables de causar enfermedad pulmonar o lesiones ulcerativas en la piel, principalmente en los pacientes cuyo sistema inmune se encuentra suprimido¹.

El bacilo tuberculoso es un microorganismo aerobio estricto que requiere una temperatura de 37° a 38°C para su multiplicación, pH neutro, suficiente humedad y nutrientes de origen celular ricos en nitrógeno. Cuando estas condiciones no son adecuadas la división bacilar disminuye, se hace lenta o se detiene por largos períodos, interrumpida sólo por impulsos de multiplicación intermitentes, breves o prolongados de acuerdo con las características de las condiciones señaladas¹.

El bacilo tuberculoso duplica su número, en condiciones favorables, cada 16 a 20 horas, lo cual en 2 a 3 semanas le permite aumentar el número de manera considerable. De esta población generada a partir de un sólo bacilo, es probable que los primeros centenares o miles sean idénticos, pero a medida que el número aumenta, debido a cambios genéticos por mutaciones, aparecen gérmenes diferentes en sus características, propiedades y respuestas metabólicas del patrón normal y de diferente comportamiento frente a los antibióticos^{75,103}.

Los bacilos de la tuberculosis son patógenos intracelulares facultativos que viven y se multiplican en macrófagos no activados. Para que el bacilo pueda ser destruido por los macrófagos, estas células deben ser activadas por linfocitos T y sus linfocinas. Tal activación es la esencia de la inmunidad mediada por células. Esta inmunidad también tiene un componente dañino llamado hipersensibilidad tipo tardía¹⁰⁴.

2. Mecanismos patogénicos

La mayoría de las personas que portan bacilos tuberculosos tienen tuberculosis inactiva o latente. Las cicatrices apicales contienen frecuentemente microorganismos viables que pueden permanecer latentes durante mucho tiempo y reactivarse años después y producir tuberculosis clínica. Otros sitios en los que los bacilos tuberculosos pueden permanecer latentes durante años y después recrudecerse son el riñón, la columna, los huesos largos, las trompas de Falopio, el cerebro y los ganglios linfáticos del cuello¹⁰⁵.

Cuando la prevalencia y frecuencia de tuberculosis son altas, se dificulta el estudio de la patogénesis de la enfermedad. Es imposible en esta situación, distinguir una reinfección o una nueva infección de una activación de una vieja infección ya que las personas están expuestas o reexpuestas frecuentemente. El mecanismo más común que explica los casos esporádicos de tuberculosis entre adultos es la recrudecencia de la infección latente por años o décadas. La prueba de la tuberculina no presenta diferencias entre una enfermedad crónica o una recrudecencia de la infección^{1,106}.

El contacto inicial con *M. tuberculosis* consiste en una infección localizada en una región bien ventilada del pulmón sin que esto provoque una inmediata respuesta celular o inflamatoria. En este período *M. tuberculosis* estimula la actividad de las células T, las cuales desarrollan proteínas de superficie que reconocen a los antígenos de los bacilos. Subsecuentemente se encuentra que *M. tuberculosis* causa

que las células T activen a macrófagos que fagocitan y matan a los bacilos y pueden causar también necrosis celular. Tal necrosis caseosa del pulmón generalmente cura, pero puede producir cavitación. En la mayoría de los casos (90-95%) esta respuesta celular tiene éxito en atenuar la infección y volverla inactiva o latente¹⁰⁶.

La implantación de *Mycobacterium tuberculosis*, por vía respiratoria produce una lesión inicial exudativa que evoluciona de 3 a 8 semanas a la curación, si las condiciones orgánicas del individuo son adecuadas, de lo contrario en término de 3 meses puede dar lugar a una tuberculosis primaria progresiva¹⁰⁷, lo cual sucede en pocos casos.

La evolución del padecimiento, desde la primoinfección hasta la aparición de lesiones proliferativas y destructivas, características de la tuberculosis pulmonar de reinfección endógena, ocurre en un lapso que varía desde algunos meses hasta probablemente 30 años. La reacción del huésped es el resultado de la variación genética y de su respuesta inmunológica, las características del bacilo tuberculoso en cuanto a cantidad y virulencia, condiciones epidemiológicas de la población y socioeconómicas del lugar¹.

La infección por VIH incrementa el riesgo de tuberculosis a través de dos mecanismos patogénéticos. El primero, en personas previamente infectadas con *M. tuberculosis*, el mecanismo inmunológico está tan seriamente dañado que el organismo prolifera y causa enfermedad clínica. Segundo, cuando no ha habido una

infección previa. Las personas infectadas con VIH que son expuestas a la infección tuberculosa pueden no ser capaces de controlar una nueva infección: así, la enfermedad clínica puede desarrollarse rápidamente después de la exposición a *M. tuberculosis*¹⁰⁸.

Si la tuberculosis ocurre en individuos infectados por VIH se debe predominantemente a la reactivación de una infección latente, así que el énfasis mayor debe ser puesto en la identificación de personas con infección latente y proporcionarle un tratamiento preventivo con isoniacida. Alternativamente, cuando los casos de tuberculosis entre personas infectadas con VIH son a consecuencia de una progresión acelerada de nueva infección tuberculosa, la vigilancia tendrá su blanco en grupos de alto riesgo y evaluación de contactos¹⁰⁸.

C. Diagnóstico

a) Prueba cutánea con tuberculina (Purified Protein Derivative, PPD). La tuberculina es una fracción proteica de los bacilos tuberculosos. La PPD produce una prueba positiva en la mayoría de los individuos infectados con bacilos tuberculosos, lo cual depende de la cantidad de linfocitos T sensibilizados circulantes. Pueden presentarse resultados negativos falsos en 15 a 20% de las personas con tuberculosis clínica si se agotan temporalmente los linfocitos T. En los países en vías de desarrollo, donde una gran parte de la población está expuesta al bacilo tuberculoso desde temprana edad, el diagnóstico con la prueba de PPD es de poca utilidad^{10,109}.

b) Examen radiológico. Los exámenes radiológicos, aunque nunca proporcionan un diagnóstico etiológico, son de gran utilidad en la evaluación de la extensión de la tuberculosis pulmonar, su evolución y respuesta al tratamiento. La anormalidad que es más sugestiva de tuberculosis es un infiltrado multinodular con cavitación en uno o ambos lóbulos superiores de los pulmones, sin embargo no es una imagen patognomónica de la enfermedad. Las diferencias que se han detectado van desde un 29% de sombras debidas a patología no tuberculosa que han sido equivocadamente diagnosticadas como tuberculosis activas. Por otra parte el 13% de las lesiones observadas que tuvieron baciloscopias o cultivos positivos fueron consideradas como de etiología no tuberculosa¹⁰.

c) Diagnóstico bacteriológico. La identificación del bacilo por medio del cultivo, es la única prueba absoluta de tuberculosis activa. El cultivo es el método bacteriológico más sensible y específico para detectar la presencia de micobacterias.

El frotis de esputo se utiliza como una prueba preliminar, aunque no es un método muy sensible, el examen de muestras repetidas incrementa su sensibilidad y tiene la virtud de dar resultados inmediatos y de identificar el caso que está excretando gran número de microorganismos al ambiente.

Para la identificación de micobacterias se emplea la técnica de Ziehl-Neelsen. En el esputo o cortes de tejidos, puede demostrarse la existencia de *Mycobacterium* mediante la fluorescencia amarillo-naranja que se presenta después de teñir con colorantes derivados de fluorocromo¹¹⁰.

Los problemas del diagnóstico por medio de la baciloscopia se deben principalmente a que se ha comprobado que la probabilidad de encontrar bacilos acidorresistentes en los frotis, está directamente relacionada con la concentración de bacilos en el esputo y existe dificultad de encontrar con regularidad pequeñas cantidades de bacilos y la posibilidad de que un frotis de esputo resulte falsamente negativo. Los falsos positivos pueden ser debidos a partículas acidorresistentes que no son bacilos de la tuberculosis tales como partículas de alimentos, colorantes precipitados, otros microorganismos, sustancias inorgánicas y por contaminación. Los resultados

negativos falsos comunmente se deben a deficiencias en la preparación del frotis, en la coloración y en la observación. Otras causas de resultados falsos son a nivel administrativo y errores en la lectura¹¹¹.

La baciloscopia tiene una especificidad muy alta, sin embargo, su sensibilidad es baja, por ejemplo en estudios prospectivos en tuberculosis pulmonar ha demostrado una sensibilidad del 75% comparándola con el resultado del cultivo. La sensibilidad del método es menor al 50% en pacientes con tuberculosis extrapulmonar como son la meníngea, pleural y peritoneal. La sensibilidad de los cultivos se acerca al 100%, siendo menor en tuberculosis extrapulmonar. Sin embargo requieren mucho tiempo para la obtención de los resultados. Por esto, muchos investigadores se han abocado a la tarea de diseñar nuevas estrategias que permitan una detección rápida y sensible de este patógeno. En este contexto la utilización de sondas de DNA y la amplificación por PCR ha abierto nuevas esperanzas en la obtención de una técnica más rápida y sensible, que pueda ser utilizada como ayuda en el diagnóstico de la tuberculosis¹¹².

d) Diagnóstico Clínico. Generalmente la tuberculosis inicial, produce pocos síntomas en el individuo. El período de incubación que va desde el momento de la infección hasta que aparece la lesión primaria con una reacción tuberculínica significativa, es de 4 a 12 semanas. El riesgo posterior de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar progresiva es mayor durante los 12 a 24 meses después de la infección y puede persistir durante toda la vida en forma de infección latente¹¹³.

Los primeros síntomas son de tipo general y es probable que se deban principalmente a la liberación de linfocinas estimulada por la absorción de tuberculoproteína de una lesión activa en el huésped hipersensible. Puede haber malestar general, pero con frecuencia sólo hay irritabilidad, depresión y excesiva fatiga al final del día. Puede ir precedido de pérdida de peso. La tos es frecuente pero no invariable. Cuando se produce esputo por lo general carece de olor, es de color verde o amarillo y se produce principalmente al levantarse por las mañanas¹.

Las complicaciones de la tuberculosis pulmonar pueden ser cavitación, hemoptisis, pleuresía con derrame, neumonía tuberculosa, fístula broncopleurale y empiema, tuberculosis de los bronquios, la tráquea y la laringe¹.

Puede encontrarse infección tuberculosa localizada en otros órganos tales como los ganglios linfáticos, riñón, genitales, los huesos largos, el cerebro, meninges, piel, peritoneo, pericardio y las glándulas suprarrenales. La diseminación del bacilo puede ocurrir por vía hematógena en pequeñas cantidades al inicio de la enfermedad produciendo lesiones en otros órganos, o cuando un foco caseoso líquido vacía su contenido en una vena, se produce una diseminación masiva de bacilos tuberculosos por todo el cuerpo (tuberculosis miliar)¹¹⁴.

e) Hematología. Por lo general, la cifra leucocitaria no se encuentra muy elevada, salvo en la neumonía tuberculosa y en la tuberculosis miliar, en donde puede sugerir leucemia.

f) Análisis de orina. Cuando existe lesión renal, con mayor frecuencia se presenta con hematuria y piuria microscópicas y cultivos negativos para piógenos. Cerca del 10% de las personas con tuberculosis pulmonar excretan bacilos en la orina, incluso sin lesiones detectables del aparato urinario.

D. Tratamiento

En los últimos años los servicios de salud en México, han utilizado tres tipos de esquemas de tratamiento básicos: el tratamiento primario de corta duración supervisado, el tratamiento primario reforzado y el esquema de retratamiento. En el primer caso se utiliza isoniacida, rifampicina y pirazinamida (Ver Tabla 1), en el segundo las mismas drogas más etambutol o estreptomina y en el tercer esquema de retratamiento cuando se cuentan con pruebas de sensibilidad se individualiza el tratamiento que le conviene al paciente⁷⁶.

Tabla 1

Esquema de tratamiento primario supervisado
con duración entre seis o siete meses

	Fase intensiva:	Fase de sostén:
	Diaria de lunes a sábado	Intermitente dos veces por
Medicamentos	hasta completar 60 dosis	semana, completar 30 dosis
isoniacida	300 mg	800 mg
rifampicina	600 mg	600 mg
pirazinamida	1.5 a 2 g	--

El tratamiento se aplica a adultos de 50 kg o más.

La evaluación del impacto del tratamiento es de relevancia en epidemiología, ya que al llevarse a cabo se interrumpe la cadena de transmisión, al suprimirse las fuentes de infección por la acción bactericida de los quimioterapéuticos sobre la abundante población bacteriana presente en las lesiones abiertas.

La combinación fija de los fármacos mencionados hace que la eficiencia del tratamiento sea mejor, pues las drogas se administran juntas en una misma presentación del medicamento⁷⁷.

Un régimen de tratamiento supervisado para la tuberculosis susceptible a drogas tiene una tasa de curación del 96 a 98% en los enfermos que lo terminan. En

pacientes que reciben una terapia antituberculosa efectiva los síntomas típicamente desaparecen a las 4 semanas y el cultivo de expectoración es negativo a los 3 meses. En pacientes sin resolución del cuadro clínico o persistencia del cultivo positivo, debe de sospecharse la resistencia antifimica o la falta de adherencia al tratamiento⁷⁸.

La evaluación de los esquemas de quimioterapia de corta duración en pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva se han hecho con rifampicina, estreptomycin, isoniacida y pirazinamida observándose su eficacia. Sin embargo en estudios de seguimiento la proporción de recaídas fue hasta de un 7 al 13% a dos años de haber concluido la quimioterapia⁷⁸.

El principal método para vigilar el progreso del tratamiento y evaluar el resultado final es el examen bacteriológico. Con frecuencia se usa también el examen radiológico, aunque puede conducir a grandes errores. En el primer caso, se pueden observar tres patrones principales.

En la actualidad se acepta que un tratamiento completo y adecuado disminuye la letalidad del 50% en los pacientes no tratados, al 1% como máximo en los que reciben medicamentos. De igual manera, las curaciones varían de 25% en los enfermos sin tratamiento al 96% o más en los tratados y la proporción de fracasos que persisten como fuentes de infección es del 25% en los pacientes no tratados y se reduce al 3% o menos en los que reciben un esquema de tratamiento en

condiciones óptimas. Sin embargo, si el paciente recibe un tratamiento incompleto, lo que ocurre es una persistencia de las fuentes de infección⁷⁷.

Se ha sugerido que para lograr un impacto en la disminución de las fuentes de infección es preciso que cuando menos el 70% de los casos que inicien un esquema de tratamiento, lo completen a satisfacción.

Los informes de evaluación operativa de los servicios de la Secretaría de Salud de México, revelan que en promedio en el período 1983-1985, el 10% de los enfermos diagnosticados por baciloscopia directa de esputo no iniciaron tratamiento. En el mismo período, la proporción de enfermos que completaron el tratamiento fue de 81.2, 68.5 y 61%, respectivamente para los esquemas de tratamiento supervisado de corta duración, supervisado de un año y autoadministrado.

La tasa de abandonos para el período 1983-1985 fue del 11.4% para el tratamiento supervisado de corta duración, del 19.8% para el tratamiento supervisado de un año y del 26.5% para el esquema autoadministrado. Dentro de los factores asociados a este fenómeno figuró en primer lugar la escasez de medicamentos y la disminución de las actividades de supervisión observadas en esos años como consecuencia de la crisis económica que vive el país.

La eficacia, medida por la proporción de curaciones (negativizaciones) en relación con los enfermos que completaron su esquema de tratamiento fue en el mismo orden; del 91.2%, 81.7% y 77.8% respectivamente.

La eficiencia del esquema de tratamiento, medida por la proporción de curaciones obtenidas en pacientes que iniciaron tratamiento fue para el mismo período del 74.1% para el esquema supervisado de corta duración, 56% para el supervisado de un año y sólo del 47.7% para el esquema autoadministrado.

E. Resistencia a drogas antifímicas

1. Tipos de Resistencia a Antifímicos

La resistencia de los bacilos de la tuberculosis a fármacos antifímicos puede presentarse de las siguientes formas:

1) Resistencia natural. Considerada como una mutación genética espontánea sin la intervención de algún factor externo (tratamiento). Este tipo de farmacoresistencia tiene poca importancia práctica. Solo en raras ocasiones puede una cepa silvestre poseer un grado tal de resistencia natural que influya en la respuesta a la quimioterapia normal.

2) Resistencia primaria. Es la que se observa en un enfermo recién diagnosticado y no tratado anteriormente; es causada por el contagio con gérmenes resistentes provenientes de otro paciente.

3) Resistencia secundaria o adquirida. Se produce porque la utilización de un medicamento específico elimina la población bacilar normal, por lo tanto se lleva a cabo el fenómeno de selección de una población con alta proporción de mutantes resistentes con una gran multiplicación, así se obtiene una nueva población de bacilos con resistencia secundaria. Este tipo de resistencia se presenta en pacientes inicialmente infectados con bacilos sensibles y que posteriormente seleccionan los resistentes.

4) Resistencia inicial. En realidad se trata de una resistencia primaria pero se sospecha de una quimioterapia previa; y así puede ser una resistencia adquirida¹¹⁵.

Ocasionalmente se puede presentar una resistencia a drogas transitoria durante una quimioterapia exitosa, es decir, un cultivo positivo de bacilos resistentes a uno o dos antifímicos. El cultivo resistente está compuesto de algunas colonias generalmente obtenidas poco antes de que ocurra la conversión completa del esputo. Esto podría deberse a microorganismos resistentes que sobrevivieron, por razones desconocidas, cuando desapareció la parte sensible de la población de bacterias. Esta resistencia transitoria no es causa de fracaso terapéutico.

2. Mecanismos de resistencia de *M. tuberculosis*, a cada droga.

Debido a que la resistencia natural a dos drogas no es común, la terapia con dos o más sustancias antifímicas previene la emergencia de resistencia progresiva de la siguiente manera. Algunos organismos en la población serán resistentes a la droga A, y algunos otros serán resistentes a la droga B, pero no serán resistentes simultáneamente a ambas drogas. Así, la droga B eliminará a aquellos organismos resistentes a la droga A, mientras la droga A matará aquellos resistentes a la droga B. En principio, esto significa que un régimen de dos drogas es adecuado para tratar los casos comunes de tuberculosis susceptible a drogas¹⁷.

a) Isoniacida.

Su acción es bactericida, actúa interfiriendo en la síntesis de ácidos grasos, ácidos micólicos, del DNA y el metabolismo intermedio de los bacilos tuberculosos.

La resistencia de los bacilos tuberculosos *in vitro* en cultivos con concentraciones crecientes de isoniácida ocurre fácilmente por la selección de mutantes resistentes a la droga. El mecanismo de resistencia se relaciona con la falta de penetración de la droga en los microorganismos o de su captación por ellos. El tratamiento con isoniácida también lleva a la selección de cepas resistentes *in vivo*. Los microorganismos pasan de sensibles a resistentes ocasionalmente a las pocas semanas de tratamiento, pero existe variación en cada paciente. Aproximadamente uno de cada 10^6 bacilos tuberculosos es genéticamente resistente

a la isoniacida. La frecuencia de resistencia primaria a la isoniacida en los Estados Unidos parece ser bastante estable y corresponder a 2 a 5% de *M. tuberculosis* aislados, pero se estima que puede ser mayor en ciertas poblaciones de pacientes^{114,116}.

b) Rifampicina

Esta droga bactericida actúa inhibiendo la polimerasa de RNA. La presentación de resistencia es rápida cuando la droga se usa sola. La resistencia de bacilos tuberculosos a la rifampicina, puede desarrollarse rápidamente *in vitro* en un proceso de un solo paso y uno de cada 10^7 a 10^8 bacilos es resistente a la droga. Lo mismo parece suceder *in vivo*. La resistencia se debe a una alteración del efector de esta droga, la RNA polimerasa dependiente del DNA. Ciertas mutantes bacterianas resistentes a la rifampicina tienen menor virulencia.

c) Etambutol

Es una droga bacteriostática que actúa inhibiendo la síntesis de RNA en *M. tuberculosis*. La resistencia bacteriana a la droga se desarrolla *in vivo* cuando se administra en ausencia de otro agente efectivo. Es poco conocida la resistencia que pueda desarrollarse *in vitro*.

d) Estreptomicina

Inhibe la síntesis de proteínas en los bacilos tuberculosos. La selección de bacilos tuberculosos resistentes se produce tanto *in vivo* como *in vitro*. En general, mientras más largo es el tratamiento mayor es la frecuencia de la resistencia a la estreptomicina^{114,116}.

e) Pirazinamida

Es un derivado del ácido isonicotínico con efecto bacteriostático. La actividad de la pirazinamida (PZA), varía grandemente en diferentes cepas de micobacterias. Se ha sugerido que el macrófago cultivado contribuye activa o pasivamente a la efectividad de PZA por el mecanismo propuesto de generar pH bajo por la PZasa en los fagolisosomas¹⁷.

f) Ácido Para-aminosalicílico (PAS)

Actúa interfiriendo con el metabolismo intermedio de los microorganismos, aumenta los efectos de la isoniácida. La resistencia de bacilos tuberculosos a una concentración varios cientos de veces mayor que la bacteriostática habitual de ácido para-aminosalicílico puede producirse *in vitro*¹¹⁷.

F. Micobacterias atípicas

Las diferentes cepas de *M. tuberculosis* aisladas del hombre pueden ser divididas en seis variantes; humana clásica, humana asiática, Africana I y II, bovina y BCG. Estos, con la excepción de BCG, no difieren en términos de tratamiento o pronóstico, pero son de interés epidemiológico y frecuentemente corresponden a los orígenes étnicos de los pacientes.

Otras micobacterias diferentes de *Mycobacterium tuberculosis*, las cuales son patógenas oportunistas, juegan también una parte importante en el tratamiento de la enfermedad. Algunas especies son más patogénicas que otras. La importancia de conocer la frecuencia de casos de infección con micobacterias atípicas radica en la similitud con el bacilo típico tuberculoso, la sintomatología semejante a la tuberculosis en algunos casos y la factibilidad de que sean resistentes a algunos medicamentos que se utilizan comúnmente en los esquemas terapéuticos para combatir la tuberculosis¹.

En un estudio realizado en 1991 en Arabia Saudita, se encontró un 9.6% de otras especies de micobacterias. De las más frecuentemente aisladas fueron *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. smegmatis*⁴⁸.

En la República Mexicana en un estudio realizado de 1979 a 1981 se encontró que de los cultivos estudiados el 10.4% correspondió a micobacterias atípicas. De 57 micobacterias atípicas identificadas la mayor proporción fue por *M. fortuitum* y por *M. chelonae*¹¹⁸.

V. MARCO DE REFERENCIA.

A. Características sociodemográficas de Chiapas

El territorio del Estado de Chiapas, ocupa el extremo sureste de la República Mexicana, a orillas del Pacífico. El territorio estatal está constituido por siete regiones fisiográficas distintas: la llanura costera del Pacífico, la Sierra Madre de Chiapas, la Depresión Central, el Altiplano Central o Altos de Chiapas, las Montañas de Oriente o Lacandonas, las Montañas del Norte y la Llanura del Golfo¹¹⁹.

Por su situación geográfica Chiapas posee un clima variado por las diferencias de altitud. De ello deriva toda una superposición de ambientes climáticos diferentes, desde las zonas más bajas a las de alta montaña. El régimen de precipitaciones es más bien regular en su ritmo estacional, relacionado con el desplazamiento aparente del sol entre los trópicos; hay una estación seca de noviembre a mayo seguida de una estación húmeda, de junio a octubre. Existe, sin embargo, lugares en donde llueve casi todo el año.

La población total de Chiapas en 1995 fue de 3,210,496 habitantes, con una extensión territorial de 74,211 Km² divididos en 111 municipios. El estado cuenta con la pirámide poblacional más amplia de todo el país; 44.2 por ciento de su población esta integrada por personas menores de 15 años.¹²⁰ Se caracteriza, además por una

elevada tasa de crecimiento (4.39) que es 2.3 veces mayor que el promedio del país. El 59.6 por ciento de la población se considera rural (ubicada en localidades de menos de 2,500 habitantes), 74.4 % de sus localidades tienen menos de 100 habitantes y 99.3% de ellas, menos de 2500 habitantes. El 26.4% de la población es indígena y en la actualidad existen nueve grupos indígenas; tzeltales, tzotziles, choles, zoques, tojolabales y en menor número, lacandones, mames y cackchiqueles.

Del total de la población ocupada del estado, 49.47% se ubica en el sector primario (agricultura, ganadería, silvicultura, caza y pesca). Según el ingreso mensual, 19.24% de la población ocupada no percibe ingresos y 37.41% percibe menos de un salario mínimo mensual. Según la situación en el trabajo, el 38.8% de la población ocupada son trabajadores por su cuenta, el 30.33% son empleados y obreros y el 14.52% son trabajadores familiares sin pago. Las actividades agrícolas determinan las diversas densidades demográficas, aun teniendo en cuenta la creciente atracción de las zonas urbanas.

El 85.54% de la población no cuenta con servicio médico como derechohabiente; y se encuentran en el universo de atención médica de acuerdo con los recursos humanos y materiales disponibles otorgado por las instituciones de asistencia social como el Instituto Mexicano del Seguro Social régimen solidaridad (IMSS-Solidaridad), la Secretaría de Salud (SSA) y del Desarrollo Integral de la Familia (DIF). El otro 14.46% de la población, que sí es derechohabiente, está afiliada en un 61.4% al

IMSS régimen obligatorio, el 34.4% al Instituto de Seguridad Social y Servicios para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y el 6.53% a otras como el Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado de Chiapas (ISSTECH).¹²¹

B. La tuberculosis en Chiapas

1. Mortalidad por tuberculosis

En Chiapas, aunque persisten altas tasas de morbilidad y mortalidad por tuberculosis, la tendencia de la mortalidad ha mostrado ser francamente descendente. Mientras que de 1980 a 1986 se observó un incremento en la tasa de mortalidad, de 12.08 a 20.6 muertes por 100,000 habitantes, en los siguientes diez años, la reducción fue notable hasta 1996 con tasa de 9.2 muertes por 100,000 habitantes. A pesar de esta reducción, la tasa de mortalidad por tuberculosis fue en promedio 2.5 veces superior a la media nacional y Chiapas está colocado en el primer lugar de todos los estados de la República con la más alta tasa de mortalidad¹²². Para 1996, estas cifras representaron el 8.9% del total de defunciones por tuberculosis registradas en México (Tabla 2).

En 1996 se registraron 382 defunciones por tuberculosis, de las cuales 353 (92.4%) correspondieron a tuberculosis pulmonar (tasa de 9.2 por 100,000 habitantes), 14 (3.7%) a tuberculosis miliar, 10 (2.6%) a tuberculosis de las meninges y del sistema nervioso central y 5 (1.3%) a otras localizaciones. La tuberculosis pulmonar ocupó el 12º lugar de todas las causas de muerte en el estado de Chiapas. De todas las

defunciones registradas de 1980 a 1996, el 57% fueron hombres y el 43% mujeres. Existe un 30% más de muertes por tuberculosis en hombres que en mujeres, con una razón de 1.34:1, respectivamente¹²².

2. Morbilidad por tuberculosis

La morbilidad por tuberculosis pulmonar en el estado de Chiapas, durante el período de 1987 a 1996 ha sido mayor a 33 casos por 100,000 habitantes, alcanzando en 1989 la mayor tasa de estos 10 años con 84.4 por 100,000 habitantes. Para 1996 se observó una disminución mayor al 50% en relación a 1989 (Figura 1). Sin embargo, el análisis de la información no puede referirse a incidencia ni a prevalencia, ya que las estadísticas se refieren a casos detectados y notificados. En los reportes del sistema EPITB de 1995 a 1997, se ha encontrado que hasta un 15% de los casos son “antiguos” y tratados previamente.

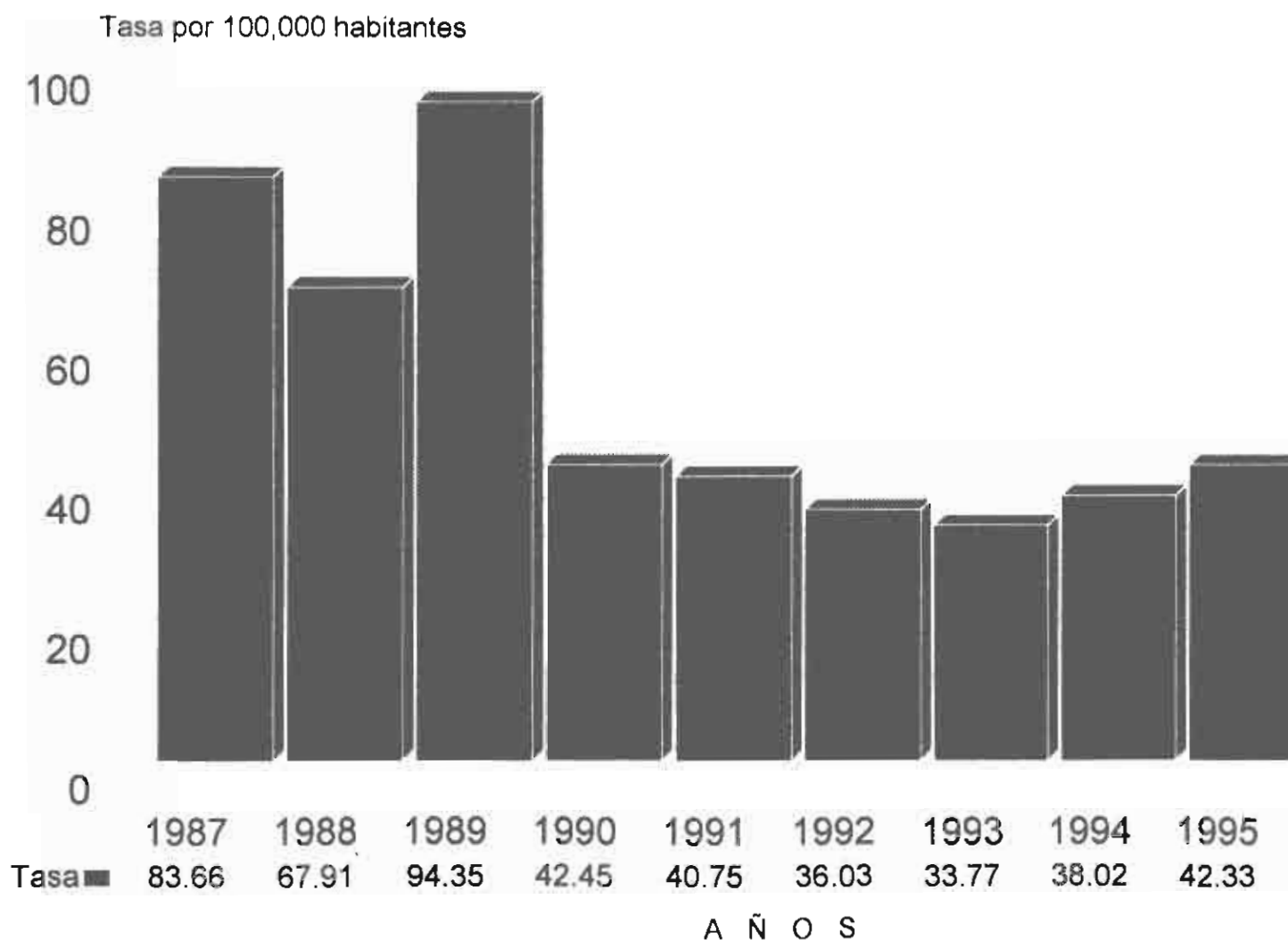
Durante 1995, se presentaron 1,527 casos de tuberculosis (tasa de 42.33 por 100,000 habitantes), de los cuales 905 (59.3%) correspondieron a notificaciones del área de responsabilidad de la SSA, y 622 (41.7%) a otras instituciones como el IMSS y el ISSSTE. Para 1996 y 1997, los casos correspondientes a la Secretaría de Salud fueron 1053 y 1084, respectivamente. Por la localización de la tuberculosis, el

Cuadro 2. Mortalidad por tuberculosis pulmonar en Chiapas, 1980-

AÑO	NACIONAL		ESTATAL		PORCENTAJE
	DEFUNCIONES	TASA	DEFUNCIONES	TASA	
1980	6192	8.92	261	12.08	4.21
1981	5268	7.39	336	15.25	6.37
1982	5052	6.91	369	16.43	7.3
1983	5827	7.77	289	13.02	5.11
1984	6108	7.95	423	18.15	6.92
1985	5993	7.63	447	18.91	7.47
1986	5889	7.35	494	20.6	8.4
1987	6099	7.52	429	18.63	7.03
1988	6039	7.3	463	18.46	7.69
1989	5621	6.67	476	18.72	8.52
1990	5452	6.54	498	15.2	9.17
1991	4691	5.52	430	12.83	9.1
1992	4508	5.2	426	12.47	9.44
1993	4269	4.83	407	11.7	9.53
1994	4099	4.6	397	11.2	9.68
1995	4023	4.4	345	9.4	8.57
1996	3976	4.3	353	9.2	8.88

Fuente: Estadísticas de Mortalidad. INEGI

Figura. Morbilidad por tuberculosis pulmonar Sector Salud, Chiapas, 1987 - 1996



Fuente: Instituto de Salud del Estado de Chiapas

95% fue pulmonar, el 1% meníngea y el 4% otras formas. Los grupos de edad más afectados son de 25 a 44 años y de 45 a 64 años, con tasas de 42.9 y 43.3 por 100,000 habitantes, respectivamente. En cuanto a la notificación por sexo, la morbilidad registrada sigue el mismo patrón que para la mortalidad; en los años de 1995 a 1997, predominó el sexo masculino con 55.6%, 57% y 56.1% del total de casos.¹²⁹

C. Problemas para el control de la tuberculosis

1. Factores sociales, culturales y demográficos

En Chiapas, no se ha tenido el éxito deseado en el control de la tuberculosis, en gran medida debido a la complejidad de los diversos factores involucrados en la presentación de la enfermedad, entre los que se encuentran: la gran dispersión de la población sobre el territorio, diferencias culturales y lingüísticas, analfabetismo, desnutrición, viviendas precarias, hacinamiento, carencia de saneamiento básico ambiental, orografía accidentada de la entidad y vías de comunicación insuficientes. En algunas áreas como la Selva Lacandona, 80% de la población enferma por tuberculosis que ingresa al Programa son indígenas, el 85% se encuentran sin primaria o ésta es incompleta y el 80% vive en localidades de menos de 2,500 habitantes.¹²³ Otras áreas que desde 1994, son inaccesibles y no aceptan los

servicios de salud de instituciones gubernamentales, y no hay datos sobre su situación en cuanto a tuberculosis, desde el levantamiento armado de 1994.

A través de investigaciones antropológicas y etnográficas sobre las percepciones culturales, causas sociales de la enfermedad y las dificultades encontradas al implementar el programa de control de la tuberculosis en áreas indígenas, se ha encontrado en algunas comunidades, que las prácticas culturales, los cambios religiosos y la falta de aceptación de padecer la enfermedad, así como el entendimiento de la tuberculosis en términos biomédicos, limitan la aceptación de servicios médicos. También se ha encontrado la falta de medicamentos, insuficiente supervisión de los paramédicos en los programas y tratamientos incompletos^{124,125}.

Otro problema importante es la falta de seguimiento de los pacientes durante el tratamiento y posterior a éste. En un estudio realizado en Comitán, Chiapas, sobre el seguimiento a 106 pacientes con tuberculosis pulmonar, se encontró únicamente al 57%, dos a cuatro años después del diagnóstico. El seguimiento de los pacientes fue menos completo en el medio urbano, más completo en comunidades rurales. De los pacientes identificados, 7 habían muerto y 3 de este grupo se consideraron curados cuando fueron dados de alta por el hospital. De los sobrevivientes el 46% después de un promedio de tres años estaba tosiendo, ya sea por enfermedad persistente o nueva infección¹²⁶.

En un estudio realizado mediante autopsias verbales, se relacionó la alta mortalidad por tuberculosis, con la falta de tratamiento antifímico y el abandono del mismo. También se sugirió que el consumo de bebidas alcohólicas, podría ser un factor importante de muerte en los pacientes tuberculosos¹²⁷.

2. Sistemas de Información epidemiológica

En el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Estatal que es parte de la Red Nacional, las notificaciones de casos y evaluaciones del Programa corresponden únicamente a la Secretaría de Salud y no incluyen otras instituciones que también realizan actividades del Programa y forman parte del Sistema.

La notificación de casos probables de tuberculosis realizada semanalmente a través del formato EPI1-95 de las unidades de salud y capturada a nivel jurisdiccional y estatal por medio de un Sistema computarizado llamado EPIMORBI, se reporta al Boletín Semanal de Epidemiología. Sin embargo, se reportan mayoritariamente casos de la Secretaría de Salud y solamente el 10% de casos de otras instituciones¹²⁸.

Esta misma situación ocurre con el sistema de notificación de casos diagnosticados con tuberculosis a través del Sistema de Información computarizado EPITB, que consiste en una base de datos que contiene las características de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada paciente diagnosticado con tuberculosis, con las

evaluaciones de cohortes de casos trimestralmente y con la evaluación operativa anual del Programa.

3. Detección y Diagnóstico

Actualmente funcionan 14 laboratorios para baciloscopias en el Estado y ningún laboratorio para hacer cultivos, por lo que existe dificultad para realizar diagnóstico por medio de cultivo, por lo tanto se tienen que enviar las muestras al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencias Epidemiológicas (INDRE) en la Ciudad de México.

La detección de casos por medio de baciloscopias es aún muy baja, no se estudia a todos los tosedores, ni se completa la serie de tres muestras para su examen completo. En 1996 y 1997 el 8.2 y el 16.73% fueron ingresados a tratamiento únicamente con diagnóstico clínico, sin comprobación bacteriológica¹²⁹, lo que además dificulta la evaluación de la eficacia del tratamiento.

El indicador nacional para programar el total de baciloscopias a realizar durante un año, corresponde al 5% de todos los consultantes mayores de 15 años. Sin embargo, en Chiapas para 1996, se estudió un 2.2%. Aun así, de esta población se encontró un 7.1% de casos de tuberculosis¹³⁰. Este número es mayor al indicador nacional (4.5% del total de tosedores). Esto podría sugerir que se están diagnosticando solamente a los casos cuando llegan con un cuadro avanzado de tuberculosis. En

hospitales la situación podría ser más grave; en el Hospital General de Comitán, 2º. Nivel, se encontró que el 21% de los tosedores consultantes tenían tuberculosis¹³¹.

4. Tratamiento de la tuberculosis

Los informes de evaluación operativa de los Servicios Coordinados de Salud Pública en Chiapas en las cohortes semestrales de casos sometidos a tratamiento durante el período de 1989 a 1996, revelan que aunque más del 95% de los casos nuevos de tuberculosis pulmonar notificados con comprobación bacteriológica iniciaron el tratamiento, en promedio solamente el 73.2% terminó el tratamiento y se consideró curado (eficiencia del tratamiento). Las principales causas de un tratamiento inadecuado en Chiapas, son el abandono y la ingestión irregular de los medicamentos. El abandono en las cohortes estudiadas alcanzó hasta un 30% del total que inicia un tratamiento.

La eficacia, porcentaje de pacientes curados de los que terminan un tratamiento, de 1989-1996 fue del 90.3%, cuando la eficacia comprobada y esperada es del 98%. Esto implica la falta de supervisión del tratamiento y la presencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos primarios. De los pacientes que no terminan un tratamiento, el 23.4% se debe a defunciones, después de una enfermedad avanzada con mala respuesta al tratamiento. También se reporta que el 5.4% de los pacientes se trasladan a otras unidades de salud, sin seguimiento

posterior. Es evidente que de 1989 a 1995, no se alcanzó ni el 75% de curaciones y en algunas jurisdicciones como Tuxtla Gutiérrez, Comitán, y Pichucalco solamente curaron a la mitad de los pacientes¹³² (Tablas 3 y 4).

La alta frecuencia de abandonos ha generado un acúmulo de pacientes que podrían portar *M. tuberculosis* resistente a drogas. Consecuentemente se ha encontrado una alta frecuencia de tuberculosis resistente a drogas en Chiapas. Este es un problema grave de salud pública que requiere medidas urgentes, ya que podría limitar seriamente el control de la enfermedad en el futuro. En un estudio realizado en 1992, de todos los cultivos estudiados, el 72% resultó con *M. tuberculosis* resistentes a una o más drogas antifímicas. El 76.9% fue resistente a isoniacida y el 69.2% a rifampicina. El 30% fue resistente a 4 ó más drogas³. Se ha detectado que los principales factores de riesgo para resistencia antifímica son los abandonos de tratamiento y la monoterapia.

Siendo la curación de los casos la medida de control para evitar la transmisión de la tuberculosis, se esperaría ingresar al 100% de todos los casos diagnosticados y curar al 95% por medio de un tratamiento supervisado. Sin embargo, una gran proporción de los enfermos diagnosticados que deben de ingresar al tratamiento supervisado lo hacen en forma autoadministrada, invirtiéndose la proporción de los lineamientos establecidos del nivel nacional del 10% de tratamientos autoadministrados y 90% de supervisados para tener el éxito esperado. Las principales limitantes para los servicios de salud a nivel operativo son la dispersión

de la población y la inaccesibilidad a los servicios de salud, que limita la supervisión del tratamiento y el adecuado seguimiento baciloscópico del paciente.

La alta proporción de abandonos de tratamiento, hasta de un 30%, ha permitido que se generen factores de riesgo, que agravan el panorama del control de la tuberculosis, ya que acumula al número de pacientes sin curación, con potencial de transmisión y de aparición de la resistencia.

Cuadro 4. Eficiencia del Tratamiento Primario para la Tuberculosis
Chiapas

AÑO	NIVEL ESTATAL	JURISDICCION SANITARIA						
		Tuxtla	San Cristóbal	Comitán	Villaflores	Pichucalco	Palenque	Tape
1989	70	65	78.1	68.1	69		65.4	7
1990	68	67	73.3	65.5	68	75	57.3	7
1991	62.4	70	75.1	50	62		54	
1992	66.4	68	70.4	80.8	83	42.3		6
1993	63.6	44	67.3	88.8	87	53.5		5
1994	69	76.9	69.6	52.4	82.3	80	59.5	6
1995	73.4	72.7	65.3	77.6	100	75	96	6
1996	80.4	82.6	77.5	75	74.2	86.8	69.2	8

Eficiencia es el porcentaje de pacientes considerados como curados del total que inician un tratamiento.

Es considerado un indicador que evalúa el seguimiento que realizan los Servicios de Salud para que se completen los tratamientos en los casos de tuberculosis.

Fuente: Instituto de Salud del Estado de Chiapas.

Cuadro 3. Eficacia del Tratamiento Primario para la Tuberculosis
Chiapas

AÑO	NIVEL	JURISDICCION SANITARIA						
	ESTATAL	Tuxtla	San Cristóbal	Comitán	Villaflores	Pichucalco	Palenque	Tapachula
1989	92.1	89	100	91	88		78	84.
1990	89.9	82	100	100	85	81	83	93.
1991	80.7	75	100	95	80		75	
1992	81.1	80	98.4	92.7	100	78.5		94.
1993	82.7	62	100	100	100	75		79.
1994	93.4	98.6	100	89.6	100	100	96.1	88.
1995	92.5	72.7	94.4	94.1	100	81	96	87.
1996	95.3	97.5	92.7	97.1	91.3	97.1	100	91.

Eficacia es el porcentaje de pacientes que se consideran curados al término de un tratamiento completo y es un indicador de la utilidad del tratamiento y de la sensibilidad del *M tuberculosis*.

Fuente: Instituto de Salud del Estado de Chiapas

VI. OBJETIVOS Y META

1. Identificar los subgrupos de pacientes con tuberculosis pulmonar que tienen una mayor probabilidad de desarrollar resistencia de *M. tuberculosis* a una ó más drogas antifímicas y estratificar epidemiológicamente áreas de alto riesgo en cinco Jurisdicciones Sanitarias del estado de Chiapas.
2. Conocer la frecuencia de la resistencia antifímica en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Chiapas, durante el período del 1o. de Septiembre de 1995 al 31 de Diciembre de 1995.

META

Generar información sobre la estratificación epidemiológica con enfoque de riesgo para resistencia antifímica en Chiapas, como una base para la toma de decisiones en el control de la tuberculosis multirresistente en áreas prioritarias.

VII. MATERIAL Y METODOS.

A. Diseño del estudio

Se desarrolló un estudio de cohorte, prospectivo, en el cual se evaluaron factores de riesgo como base para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente a drogas. Se incluyó a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar diagnosticados por medio de baciloscopia o cultivo en 5 Jurisdicciones Sanitarias del estado de Chiapas, del 1o. de Septiembre al 31 de Diciembre de 1995. La identificación de factores de riesgo para resistencia se obtuvo a través de la aplicación de un cuestionario a cada paciente.

De cada paciente se estudió una muestra de expectoración para cultivo y pruebas de sensibilidad, ya fuera antes de iniciar el tratamiento o durante el tratamiento siempre que la baciloscopia hubiera sido positiva. Esta estrategia permitió detectar todos los casos de resistencia primaria y secundaria. El médico tratante hizo una historia clínica completa para la búsqueda de otros factores que estuvieran relacionados con el fracaso terapéutico, tales como SIDA, alcoholismo, diabetes, desnutrición, tabaquismo e infecciones con otras micobacterias.

Para supervisar el tratamiento se contó con personal capacitado en cada Jurisdicción Sanitaria; ya sea que el paciente acudiera a la unidad de salud o en el caso de existir personal de salud en la comunidad, éste se encargó de visitar el domicilio del paciente.

Los pacientes recibieron esquema de tratamiento primario o primario reforzado según sus antecedentes de la enfermedad. Los casos nuevos recibieron tratamiento primario (isoniacida, rifampicina y pirazinamida), y los que refirieron antecedentes de abandono o recaída un tratamiento primario reforzado con etambutol.

Para dar seguimiento sobre la evolución de la enfermedad, se le solicitó a cada paciente una muestra de expectoración para baciloscopia mensual durante los 6 meses de tratamiento y se clasificó al final del período. Se realizaron baciloscopias al año de haber terminado el tratamiento para evaluar recaídas y principalmente a pacientes con factores de riesgo para desarrollar multirresistencia como fracasos de tratamiento y abandonos.

Los factores de riesgo en estudio fueron los siguientes:

- 1) Uno o más abandonos de tratamiento;
- 2) Monoterapia;
- 3) Fracaso terapéutico;

- 4) Antecedente de múltiples tratamientos,
- 5) Antecedente de multirresistencia,
- 6) Dos o más interrupciones menores de 15 días.

Según la clasificación del riesgo y la resistencia de *M. tuberculosis* en el paciente se estableció el tratamiento; a) primario en enfermos que nunca hubieran recibido tratamiento, b) primario reforzado en pacientes con uno o más factores de riesgo para resistencia. El seguimiento bacteriológico consistió en una baciloscopia mensual hasta el término de su tratamiento, mediante la cual se valoró la evolución del tratamiento.

Método para la estratificación epidemiológica

Los factores de riesgo para la resistencia a drogas son un indicador para evaluar la eficiencia de un Programa de Control y sirvió de base junto con indicadores ya conocidos como la marginalidad, mortalidad y morbilidad para la estratificación de los municipios de más alto riesgo y en los que se necesitan medidas urgentes para controlar el problema de tuberculosis.

Para la estratificación, se calculó la media de las tasas de cada uno de los municipios de los años 1990 a 1995 según mortalidad y 1991 a 1996 en el caso de la morbilidad. Para formar los estratos, se utilizaron las tasas del nivel estatal y el nacional; tasas

mayores de la tasa estatal como más alto riesgo (valor 3); tasas mayores de la tasa nacional y menores que la estatal como mediano riesgo (valor 2) y tasas menores de la tasa nacional como de bajo riesgo (valor 1). Para los índices de marginación fueron los de muy alta marginación (valor 3) alta marginación (valor 2) y mediana marginación (valor 1). Los valores dados a la prevalencia de resistencia a drogas fue con base en las estimaciones del nivel nacional y a la prevalencia estatal; valor de 3 a más del 50%, valor 2 entre 3.4% a 50% y valor 1 a menos del 3.4%. Para cada uno de los indicadores se dieron los valores y se obtuvo un número total que varió de 4 a 12, a partir de los cuales se hicieron los estratos; el de bajo riesgo fue de 4 y 5; el de mediano riesgo, se asignaron los valores 6 y 7; al alto riesgo valores de 8 y 9; y a los de muy alto riesgo entre 10 y 12.

Con estos valores fue posible determinar las áreas de mayor riesgo a nivel municipal, jurisdiccional y estatal.

B. Definiciones operacionales

CASO DE PACIENTE CON TUBERCULOSIS RESISTENTE A DROGAS. Se consideró a un paciente con tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a drogas después de realizar estudios de sensibilidad y encontrar una respuesta bacteriológica desfavorable. La resistencia primaria fue considerada sólo cuando no

existieron antecedentes de tratamientos anteriores. Se clasificó como resistencia inicial cuando existieron dudas sobre este antecedente.

ABANDONO: Considerado como la inasistencia continuada del paciente a la unidad de salud por 15 días a partir de la fecha de la última cita.

FRACASO: Se consideró como la persistencia de bacilos en la expectoración o en otros especímenes, en dos muestras sucesivas, confirmada por cultivo, después del tratamiento completo supervisado de corta duración o del retratamiento.

MONOTERAPIA: Se consideró como la ingesta de una sola droga para el tratamiento de la tuberculosis.

CURACION: Fue el caso de tuberculosis que terminó el tratamiento primario, desaparecieron los signos clínicos y tuvo baciloscopia negativa en dos muestras tomadas en ocasiones sucesivas, así como el caso en el que al término de su tratamiento regular, desaparecieron los signos clínicos y no expectoró.¹³³

C. Recolección de la información

Se aplicó un cuestionario que incluyó datos generales del paciente, métodos de diagnóstico, tratamientos, retratamientos, adherencia o no al tratamiento, variables relacionadas con los mecanismos de la presentación de resistencia antibacteriana a

drogas antifímicas como abandonos, cambios de esquemas de tratamiento y monoterapia. Este cuestionario lo aplicó el médico responsable de la atención del paciente en el centro de salud o en el hospital donde acudió el paciente para su seguimiento o por personal de las jurisdicciones como el epidemiólogo o el responsable del programa de tuberculosis en la jurisdicción.

Las encuestas fueron codificadas previamente para la realización de una base de datos y se analizó posteriormente en EPIINFO6.

D. Exámenes de laboratorio

1. Baciloscopias

Los individuos participantes tuvieron baciloscopia positiva como diagnóstico de la enfermedad. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les efectuó una baciloscopia de expectoración y cultivos, las muestras fueron transportadas en recipientes aislantes adecuadamente preparados y enviados al Departamento de Micobacterias, del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) en la Ciudad de México.

2. Cultivos de micobacterias.

a) Método de cultivo. Con la finalidad de homogeneizar la muestra de expectoración se llevó a cabo el procedimiento de descontaminación mediante el método de Petroff con hidróxido de sodio al 4%. Se centrifugó y del sedimento se sembró 1 ml. en cada uno de los tubos con medio de cultivo de Lowenstein Jensen.

Los tubos se incubaron a 37°C y se examinaron por primera vez a las 48 horas después de la siembra, con lo cual se verificó que la parte líquida se había evaporado o absorbido completamente, lo que permitiría el desarrollo adecuado del bacilo. Las revisiones posteriores fueron hechas a los 7, 30 y 63 días y se registraron los cultivos que fueron positivos en cada ocasión. Los cultivos negativos se informaron después de una incubación de 63 días.

Al revisar los cultivos aparecieron algunos contaminados; se eliminaron aquellos en los que la contaminación cubrió la mayor parte de la superficie del medio y se dejaron para nueva observación los que conservaron la mayor parte del medio libre. A los cultivos que presentaron colonias de micobacterias, se les hicieron pruebas de sensibilidad a antibióticos y tipificación de micobacterias.

Todo el proceso se llevó a cabo según las normas establecidas en el Manual de Normas y Procedimientos Técnicos para la Bacteriología de la Tuberculosis del Comité Asesor de la OPS/OMS¹³⁴.

b) Identificación de micobacterias atípicas.

Se determinaron las características del cultivo, se realizó la prueba de niacina, la prueba de fotocromogenicidad y pruebas enzimáticas. La metodología usada para la clasificación fue la de diferenciación de los grupos de Runyon.

3. Estudios de sensibilidad a antibióticos

Se utilizó el método de las proporciones propuesto por Canetti, Rist y Groset, que consistió en determinar en cada cepa la proporción de mutantes resistentes a cada droga. Para este método se utilizó el medio de Lowenstein-Jensen sólo y con la adición de drogas. El medio sin droga permitió conocer el número total de la población bacilar sembrada y con el fármaco, el número de mutantes resistentes correspondiente. Se utilizaron aquellas cepas con buen crecimiento (como mínimo 10 colonias) y por lo menos con 30 días de desarrollo.

Todas las pruebas estuvieron a cargo del Depto. de Micobacterias del INDRE y se llevaron a cabo en aquellos pacientes con cultivos positivos. En los casos de cultivos

negativos y que el paciente tuvo baciloscopia positiva, se envió otra muestra al laboratorio.

Las pruebas de sensibilidad fueron efectuadas para las siguientes drogas: isoniacida, pirazinamida, rifampicina, etambutol y estreptomicina.

E. Tabulación y análisis estadístico

Se realizó el análisis con la finalidad de obtener medidas de frecuencia, incidencia, medidas de asociación e indicadores de riesgo tales como la razón de riesgos (odds ratio), para medir cada uno de los factores de riesgo para multirresistencia.

Las variables de análisis fueron las siguientes:

1) Variable Dependiente: Paciente con *Mycobacterium tuberculosis* resistente a drogas antifímicas.

2) Variables Independientes:

Factores de riesgo específicos para resistencia: Abandonos, multitratamientos, monoterapia, fracaso terapéutico, antecedente de resistencia e interrupciones de tratamiento.

Otros posibles factores de riesgo asociados:

-Antecedentes: Edad, sexo, lugar de residencia, alcoholismo, tabaquismo, otras enfermedades asociadas a la tuberculosis pulmonar.

-Diagnóstico: Métodos de diagnóstico utilizados; baciloscopia, cultivo, radiografía de tórax, exploración clínica, retardo en el diagnóstico.

-Tratamiento: Drogas utilizadas para el tratamiento, duración del tratamiento, control por baciloscopia, exámen clínico, abandonos y monoterapia.

F. Limitantes del estudio

No fue posible incluir a todas las jurisdicciones sanitarias del estado. Los enfermos con tuberculosis pulmonar incluidos representan a aquellos que demandan un servicio de salud y no representan la totalidad de los casos de tuberculosis pulmonar existentes. Hubo pérdida de pacientes durante el seguimiento debido a migraciones internas, rechazo al seguimiento o al servicio de salud, abandonos y defunciones. Por otro lado, a pesar de que las pruebas fueron realizadas por bacteriólogos bien preparados y que realizan las pruebas diariamente, existe la posibilidad de resultados discordantes en las pruebas de sensibilidad y la evaluación clínica del paciente, ya que la sensibilidad de micobacterias es diferente *in vitro*.

VIII. RESULTADOS

En el período estudiado, del 1o. de Septiembre al 31 de Diciembre de 1995, se diagnosticaron 142 casos de tuberculosis pulmonar por medio de baciloscopia en las Unidades de Salud de la Secretaría de Salud en las Jurisdicciones Sanitarias de Tuxtla Gutiérrez, San Cristóbal de Las Casas, Villaflores, Pichucalco y Tonalá. (Figura 2). De los 70 municipios que conforman estas Jurisdicciones, 41 (58.6%) reportaron casos de tuberculosis.

El promedio de edad en los casos estudiados fue de 36.7 años, el 46.5% fueron menores de 30 años. No existieron diferencias en cuanto a la presentación de la enfermedad por sexo, ya que el 52% fueron hombres y 48% fueron mujeres (Tabla 5).

El seguimiento de la cohorte sometida a tratamiento, demostró una eficacia (proporción de casos curados en relación a los casos que terminaron un esquema de tratamiento completo) y eficiencia (proporción de casos curados en relación a los que iniciaron un esquema de tratamiento) de 89.19% y 69.72%, respectivamente (Tabla 6).

Según la clasificación inicial por tipo de paciente, se encontró que 113 (79.57%) se ingresaron a tratamiento como casos nuevos y 29 (20.43%) como casos previamente

tratados e ingresados por recaída y reingresos a tratamientos después de abandonos. De éstos últimos, 12 pacientes, aún habiendo terminado el esquema adecuado de tratamiento, tuvieron un resultado desfavorable con fracaso y positividad de baciloscopias al término del tratamiento. En 6 de ellos, los resultados de cultivo no se obtuvieron debido a contaminación de las muestras.

Por Jurisdicción Sanitaria existieron diferencias importantes en la eficacia del tratamiento que varió desde el 83% hasta el 95%. En la jurisdicción de Villaflores, de 6 pacientes que terminaron el tratamiento, 1 de ellos continuó con baciloscopia positiva hasta el final (fracaso del tratamiento), 5 se curaron (83%). En la Jurisdicción de Tonalá de 20 pacientes que terminaron tratamiento, solamente en un paciente fracasó el tratamiento, 19 se curaron (95%).

La eficiencia del tratamiento, también presentó diferencias estadísticas importantes por Jurisdicción Sanitaria. La variación fue desde el 63.2% en la Jurisdicción de Tuxtla Gutiérrez hasta el 78% en Pichucalco. En la primera jurisdicción de 68 pacientes que ingresaron a tratamiento, 19 pacientes no lo terminaron (27.9%) fue la más alta proporción de abandonos de las jurisdicciones de estudio. En Pichucalco de 18 pacientes, 4 abandonaron (16.6%), aún siendo la cifra más baja fue mayor a la registrada a nivel nacional.

Tabla 5. Distribución de pacientes con tuberculosis pulmonar según edad y sexo.
Chiapas, 1995.

Grupo de edad	Sexo masculino		Sexo femenino		Total
	n	%	n	%	
< 10 años	1	100	0	0	1
10a 20 años	10	43	13	57	23
21a 30 años	25	60	17	40	42
31a 40 años	10	45	12	55	22
41a 50 años	13	52	12	48	25
51a 60 años	10	56	8	44	18
61 y más años	5	45	6	55	11
Total	74	52	68	48	142

Fuente: Proyecto Resistencia a antifímicos en Chiapas, 1995.

Tabla 6. Cohorte de casos de tuberculosis pulmonar estudiados en Chiapas, México. 19

Jurisdicción Sanitaria	Iniciaron Tratamiento	Curados	Fracasos	No terminaron	Eficacia
	(I)	(C)	(F)		(C/C+F)
I. Tuxtla	68	43	6	19	87.80
II. San Cristóbal	14	10	1	3	91.00
IV. Villaflores	7	5	1	1	83.30
V. Pichucalco	28	22	3	3	88.00
VIII. Tonalá	25	19	1	5	95.00
TOTAL	142	99	12	31	89.20

Los pacientes se clasificaron al finalizar el tratamiento como curados cuando se negativizaron las baciloscopias y no tenían síntomas; en fracasos cuando continuaban con estas dos condiciones a pesar de completar el tratamiento.

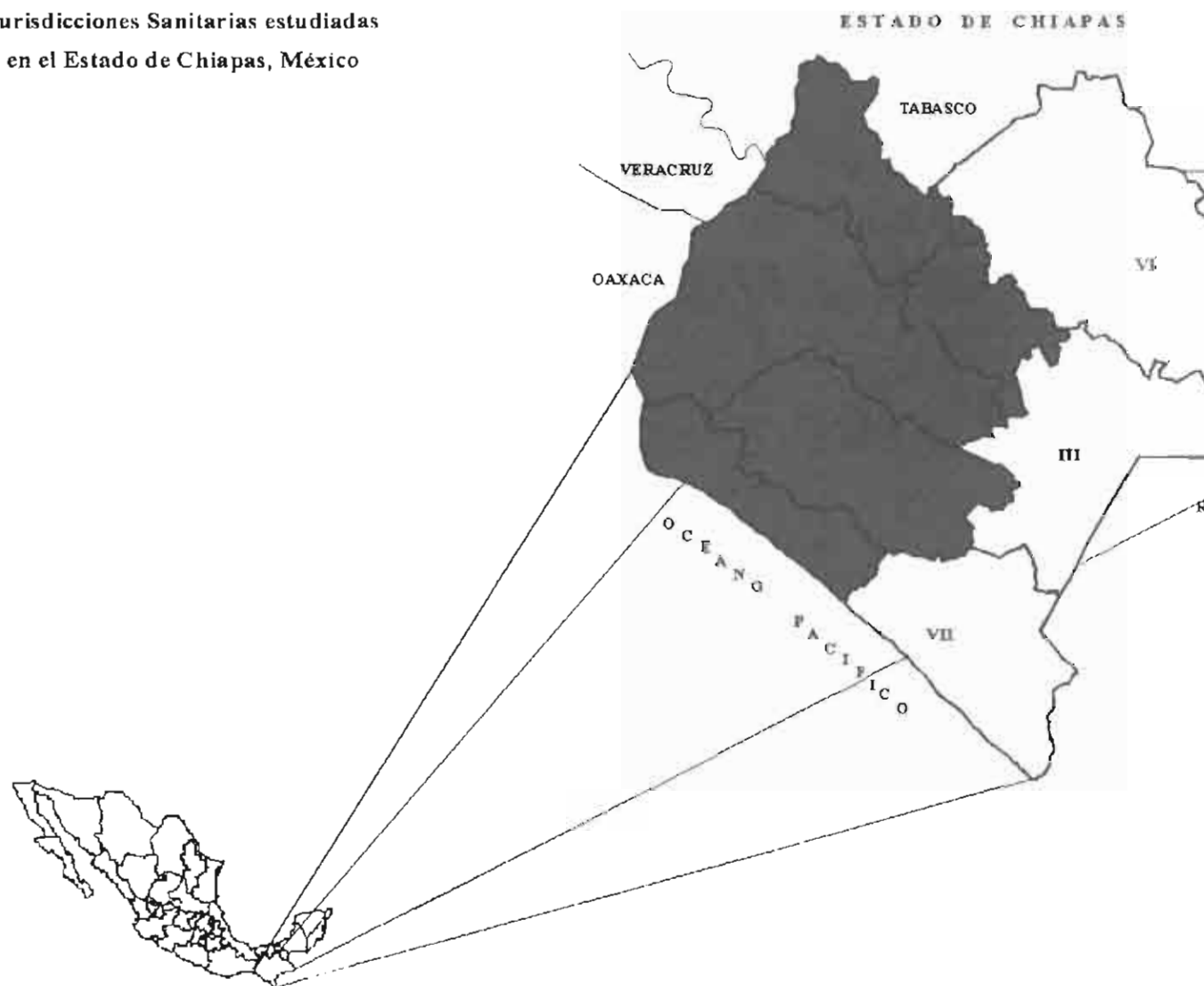
La eficacia es un indicador de la utilidad del tratamiento, y la eficiencia sobre los servicios de salud.

Tabla 7
Distribución de pacientes con tuberculosis resistente, Chiapas 19

<i>No. de drogas</i>	<i>Especificación</i>	<i>No. d</i>
1	Isoniacida Rifampicina	
2	Isoniacida, Rifampicina Isoniacida, Estreptomicina	
3	Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida Isoniacida, Rifampicina, Estreptomicina Isoniacida, Rifampicina, Etambutol	
4	Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol	
5	Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomicina	
TOTAL		

Fuente: Resultados de laboratorio de Micobacterias, INDRE

**Jurisdicciones Sanitarias estudiadas
en el Estado de Chiapas, México**



Fuente: Proyecto de Investigación "Resistencia a drogas antimicrobianas en Chiapas"

A. Resultados de laboratorio

Se obtuvieron resultados de 62 cultivos tipificados como *M. tuberculosis*. Debido a la distancia del laboratorio y tiempo de traslado de muestras, se reportaron 18 muestras perdidas y 53 contaminadas identificadas a su llegada al laboratorio o durante el procedimiento de cultivo. En 9 pacientes no fue posible obtener la muestra para cultivo. El análisis según el lugar de residencia de los pacientes, mostró que las muestras estudiadas estuvieron distribuidas homogéneamente en el área de estudio.

En cultivos positivos la frecuencia de *M. tuberculosis* resistente fue del 24.2% (15 pacientes). Entre ellos, 5(33.3%) fue resistente a una droga y 10 (66.7% a dos o más drogas (Tabla 7). La resistencia a isoniacida y rifampicina juntas se presentó en el 66.7% de los casos. Por drogas separadas la proporción más elevada de resistencia fue para la isoniacida con 86.67% y para la rifampicina con 73.33% (Tabla 8).

B. Cohorte de pacientes con tuberculosis multirresistentes. Seguimiento Anual.

Resistentes a una droga

En los resultados del seguimiento por un año, de los 5 pacientes con resistencia a una droga, se encontraron a 4 curados con un esquema de tratamiento reforzado y uno reinició tratamiento, sin embargo, volvió a abandonarlo.

Resistentes a dos drogas

De los 3 pacientes con resistencia a dos drogas; dos se curaron con tratamiento reforzado con etambutol y un paciente volvió a abandonar éste esquema con la presentación consecuente de resistencia del bacilo, ya que se repitió el cultivo y apareció con resistencia a isoniacida, rifampicina y etambutol.

Resistentes a tres o más drogas

De los 7 pacientes con estos resultados, ocurrieron dos defunciones; uno de ellos con resistencia a isoniacida, rifampicina y pirazinamida y otro con resistencia a isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Las defunciones correspondieron a la Jurisdicción Sanitaria de Tuxtla Gutiérrez.

De los 5 restantes, una paciente de Pichucalco recibió un esquema basado en Clofazimina, Protionamida, estreptomina y etambutol con estricta vigilancia medica y se curó. Otra paciente de Oxchuc, perteneciente a la Jurisdicción Sanitaria de San Cristóbal de Las Casas, inició retratamiento con las mismas drogas y debido a reacción secundaria hacia la Clofazimina (coloración verduzca en la piel) abandonó otra vez el tratamiento. Durante la visita se encontró con síntomas de enfermedad avanzada y por lo tanto, con mal pronóstico, además no aceptó reiniciar otro retratamiento. Tres pacientes reiniciaron otro esquema de retratamiento recomendado por la OMS, consistente en isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina, sin embargo, dos de ellos tuvieron respuesta desfavorable después de 5 meses de tratamiento.

C. Evaluación de factores de riesgo para resistencia a drogas

Se analizaron 6 factores de riesgo para resistencia; monoterapia, abandonos, interrupciones, antecedente de tratamientos, antecedente de resistencia y antecedente de fracaso de tratamiento.

La frecuencia de tratamientos previos, independientemente si fuesen curados o no fue de 29.57% (42 de 142 pacientes). De estos pacientes, abandonaron el tratamiento 29, (20.4% del total) y refirieron monoterapia 6 (4.22%). La clasificación realizada al término del seguimiento en este estudio, demostró que existen pacientes con repetición en el abandono del tratamiento, de los 29 pacientes que ya habían abandonado, solamente 15 terminaron tratamiento, se curaron 11, y se presentaron 4 fracasos. Volvieron a abandonar tratamiento 13 pacientes con una alta probabilidad de presentar resistencia a drogas al acumular tratamientos incompletos. Se registró una defunción.

En los 15 pacientes con micobacterias, 10 tuvieron antecedentes de tratamientos previos y 5 negaron este antecedente, estos últimos fueron clasificados como resistencia inicial. De estos 5 pacientes, 4 pacientes presentaron resistencia a una sola droga y uno a dos drogas, lo que refiere que si existieron abandonos y no fueron referidos por los pacientes, no fueron tratados previamente con multitratamientos.

Los pacientes con antecedentes de tratamientos resultaron tener un riesgo 6.48 veces mayor de presentar resistencia antifúngica que aquéllos que fueron casos nuevos o sin este antecedente. Ocho de los 10 pacientes, tenían antecedente de uno o más abandonos de tratamiento, con un riesgo de 5.71 veces mayor que aquellos que nunca habían abandonado (Tabla 9).

Las pruebas realizadas para otros factores estudiados no fueron estadísticamente significativos. La monoterapia se tuvo como antecedente en un caso resistente y en 3 no resistentes, esto debido a que desde hace 5 años se utiliza la terapia combinada de 3 medicamentos, con lo que se redujo la monoterapia con relación a años pasados. Los antecedentes de fracasos de tratamiento se presentaron en 2 pacientes en los que se comprobó resistencia a drogas y en 3 que no fueron resistente a drogass, respondiendo bien a una terapia reforzada.

Solamente un caso tuvo antecedente de hacer interrupciones menores de 15 días, y otro el antecedente de haber sido clasificado como resistente a drogas previamente, ambos del grupo de los resistentes.

La presencia de otras enfermedades no fue frecuente y el análisis de asociación presentó resultados no significativos estadísticamente para resistencia. Se detectaron 11 pacientes alcohólicos (1 resistente), 9 con diabetes mellitus (2 de ellos resistentes) y 51 con desnutrición (5 resistentes).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, el 33.8% tuvieron hemoptisis en algún momento de su enfermedad, 61.3% tuvo pérdida de peso y todos presentaron tos con expectoración.

D. Estratificación epidemiológica

La valoración de los factores de riesgo para la resistencia a drogas indica que es un indicador para evaluar la eficiencia de un Programa de Control y sirvió de base junto con indicadores ya conocidos como la marginalidad, mortalidad y morbilidad para la estratificación de los municipios de más alto riesgo y en los que se necesitan medidas de control urgente para el problema de tuberculosis. (Figura 3, Tabla 10).

Análisis por municipio

La distribución por municipio indica que existen áreas en donde el acúmulo de pacientes con factores de riesgo para resistencia a drogases un problema importante y en donde la notificación de casos se refiere a casos antiguos, con prevalencia de drogorresistencia de más del 50%. (Tabla 11). Las tasas de prevalencia anual por tuberculosis por cada 100,000 habitantes para 1995 de éstos municipios fueron: Chiapa de Corzo 27.16; Suchiapa 21.36; Tecpatán 45.74; Tuxtla Gutiérrez 24.11; Oxchuc 10.48; Pichucalco 19.21; Rayón 81.08; Simojovel 34.75; Arriaga 46.01 y

Tonalá 36.7. Todos a excepción de Oxchuc, con tasas superiores a la detectada en ese año para el total del estado de Chiapas.

De los municipios con presencia de casos de tuberculosis resistente, Suchiate, Tuxtla Gutiérrez y Villa Comaltitlán estuvieron en el área de mediano riesgo, observándose que son municipios de baja marginalidad y que las tasas de morbilidad y mortalidad se encuentran entre la media estatal y la nacional.

Tabla 8.
Resistencia a cada una de las drogas antifímicas en pacientes con tuberculosis p

<i>Droga</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Isoniacida	13	86.67
Rifampicina	11	73.33
Pirazinamida	5	33.33
Etambutol	3	20.00
Estreptomicina	3	20.00

Fuente: Proyecto de investigación: Estratificación epidemiológica de la resistencia antifímica en Chia

Cuadro 9.
Factores de riesgo asociados con la presencia de resistencia antifélica, Chiapas, 1995

<i>Variables</i>		<i>Resistencia</i>	<i>No resistencia</i>	<i>Chi2</i>	<i>P (*)</i>	<i>Razón de momios</i>
Tratamiento previo	SI	10	21	11.27	0.001	6.48
	NO	5	68			
Abandonos***	SI	8	14	9.8	0.004	5.71
	NO	7	70			

* Exacto de Fisher

** Límites exactos

*** Se excluyeron del análisis 5 pacientes, por dudas sobre el abandono.

I.C.= Intervalo de confianza

Fuente: Proyecto Resistencia a antifélicos en Chiapas, 1995

Tabla 10.
Estratificación epidemiológica para la tuberculosis en Chiapas, 199

Hoja 1 de 4

Municipio	Marginación	Valor	TBMDR	Valor	INCID	Valor	MORT
Amatenango Valle	ALTA	2			0	0	2.95
Sunuapa	ALTA	2			2.77	1	0
Angel A. Corzo	ALTA	2			9.48	1	4.44
Berriozabal	ALTA	2			0	0	5.12
Chicomuselo	ALTA	2			3.17	1	4.18
Huitiupan	MEDIA	1			6.46	1	9.81
Independencia	BAJA	0			22.97	2	4.82
Pijijiapan	MEDIA	1			0	0	11.98
San Juan Cancuc	MEDIA	1			9.75	1	6.12
Siltepec	ALTA	2			2.51	1	2.5
Tzimo	MUY ALTA	3			2.42	1	0
Acapetahua	ALTA	2			3.49	1	8.63
Bella Vista	ALTA	2			9.24	1	5.28
Bochil	BAJA	0			34.61	3	7.89
Comitán	ALTA	2			0	0	13.53
Concordia, la	BAJA	0			26.19	3	9.9
Chapultenango	ALTA	2			18.62	2	3.15
Chicoasén	ALTA	2			6.59	1	8.57
Chilón	ALTA	2			13.59	2	3.55
Huixtán	MUY ALTA	3			0	0	4.98
Ixtacomitán	MUY ALTA	3			9.34	1	3.07
Ostucán	ALTA	2			0	0	12.03
Osumacinta	ALTA	2			2.99	1	8.37
Simojovel	ALTA	2			11.42	2	3.27
Tapilula	MUY ALTA	3			1.78	1	2.88
Acala	ALTA	2			3.99	1	12.92
Altamirano	ALTA	2			8.22	1	24.61
Cacahuatán	MUY ALTA	3			5.04	1	8.77

Municipio	Marginación	Valor	TBMDR	Valor	INCID	Valor	MORT	Va
Fra. Comalapa	ALTA	2			2.29	1	31.36	
Francisco León	ALTA	2			3.25	1	30.35	
Huehuetán	ALTA	2			2.31	1	17.75	
Jitotol	MEDIA	1			20.84	2	16.43	
Mazapa Madero	MUY ALTA	3			5.84	1	5.67	
Pantepec	BAJA	0			49.43	3	21.94	
Porvenir, el	ALTA	2			7.12	1	19.11	
Sabanilla	ALTA	2			.03	1	17.08	
San Cristóbal	ALTA	2			3.53	1	15.09	
San Fernando	ALTA	2			11.93	2	8.71	
Solosuchiapa	ALTA	2			10.12	2	6.35	
Tila	MEDIA	1			24.6	3	8.21	
Tuxtla Cbico	ALTA	2			5.61	1	13.71	
Unión Juárez	ALTA	2			1.63	1	25.71	
Villa Las Rosas	MEDIA	1			18.84	2	13.04	
Villaflores	ALTA	2			8.19	1	14.85	
Amatán	ALTA	2			19.42	2	16.37	
Amatenango Fra.	ALTA	2			21.07	2	10.14	
Coapilla	MUY ALTA	3			4.1	1	16.16	
Chamula	ALTA	2			12.84	2	10.58	
Chiapilla	MUY ALTA	3			7.93	1	10.32	
Escuintla	ALTA	2			30.83	3	9.2	
Fra. Hidalgo	ALTA	2			20.19	2	11.78	
Grandeza, la	MUY ALTA	3			8.73	1	17.31	
Ixtapa	ALTA	2			20.23	2	29.84	
Larrainzar	MUY ALTA	3			1.33	1	14.43	
Mapastepec	ALTA	2			20.70	2	13.23	
Metapa	MUY ALTA	3			4.88	1	29.38	
Mitontic	MUY ALTA	3			2.27	1	18.75	
Ocotepec	MUY ALTA	3			8.09	1	11.65	
Ocozocuahtla	ALTA	2			30.76	3	5.42	
Pueblo Nuevo	ALTA	2			18.14	2	14.58	

Municipio	Marginación	Valor	TBMDR	Valor	INCID	Valor	MORT
Rayón	MEDIA	1			28.2	3	22.77
Sitalá	ALTA	2			18.08	2	30.67
Soyaló	ALTA	2			13.15	2	10.88
Suchiate	BAJA	0	8.69	2	30.94	3	4.9
Tenejapa	ALTA	2			27.86	3	8.32
Tumbalá	ALTA	2			26.41	3	5.04
Tuxtla	BAJA	0	7.75	2	17.6	2	11.41
V. Carranza	MUY ALTA	3			23.44	2	7.65
Villa Comaltitlán	MEDIA	1	5.55	2	22.26	2	7.79
Zinacantán	MEDIA	1			27.57	3	10.86
Acacoyagua	MUY ALTA	3			14.95	2	10.62
Bejucal de Ocampo	MUY ALTA	3			12.72	2	20.07
Bosque, el	ALTA	2			30.91	3	18.96
Cintalapa	ALTA	2			65.56	3	46.09
Chalchihuitán	ALTA	2			108.9	3	11.62
Chanal	MUY ALTA	3			14.95	2	11.26
Huixtla	ALTA	2	1.53	1	18.55	2	21.39
Ixhuatán	ALTA	2			24.36	3	10.58
Ixtapangajoya	ALTA	2			39.51	3	10.52
Jiquipilas	ALTA	2			31.16	3	24.76
Juárez	ALTA	2			46.46	3	14.6
Libertad, la	ALTA	2			27.78	3	25
Margaritas, las	ALTA	2	9.09	2	14.72	2	7.73
Mazatán	MUY ALTA	3			31.42	3	5.82
Motozintla	MUY ALTA	3	9.09	2	6.1	1	5.2
Nicolás Ruíz	MUY ALTA	3			15.23	2	19.96
Pantelhó	ALTA	2			56.24	3	23.06
Pichucalco	ALTA	2	5	1	37.6	3	6.63
Reforma	ALTA	2			27.3	3	16.23
Salto de Agua	MEDIA	1	100	3	13.9	2	4.6
Socoltenango	MUY ALTA	3			14.94	2	19.14

Municipio	Marginación	Valor	TBMDR	Valor	INCID	Valor	MORT
Tapalapa	MUY ALTA	3			11.81	2	16.31
Tecpatán	ALTA	2			26.77	3	25.51
Tonalá	MEDIA	1	40	2	29.89	3	6.84
Totolapa	ALTA	2			25.11	3	13.37
Trinitaria, la	MEDIA	1	7.69	1	62.26	3	20.76
Yajalón	MUY ALTA	3			11.43	2	17.94
Copainalá	MUY ALTA	3			47.65	3	38.29
Ocosingo	ALTA	2	6.25	2	27.74	3	9.85
Oxchuc	MUY ALTA	3	25	2	2.57	1	11.17
Suchiapa	MUY ALTA	3			24.54	3	16.92
Tapachula	ALTA	2	4.34	2	18.82	2	23.06
Teopisca	MUY ALTA	3			27.28	3	25.06
Tuzantán	MUY ALTA	3	21.42	2	4.1	1	32.83
Catazajá	ALTA	2	6.66	2	25.9	3	14.11
Arriaga	MUY ALTA	3	14.28	2	45.35	3	14.51
Chiapa de Corzo	MUY ALTA	3	18.75	2	39.59	3	11.18
Palenque	MUY ALTA	3	33.3	2	34.46	3	10.73
San Lucas	ALTA	2	100	3	32.86	3	10.55

Marginación: Según clasificación de INEGI, 1995.

TBMDR: Prevalencia de tuberculosis multirresistente en el período de Sep. a Dic. de 1994.

INCID: Incidencia de tuberculosis promedio de 1991-1996.

MORT: Mortalidad por tuberculosis promedio de 1990- 1995

Valor: Puntuación asignada a cada variable según estratos de riesgo.

TOTAL: Es la suma de los 4 valores asignados a cada Municipio.

Tabla 11
Distribución de casos de tuberculosis resistente por municipio, Chiapa

Jurisdicción Sanitaria	Municipio	Núm. Casos drogor
Tuxtla	Tuxtla	3
	Chiapa de Corzo	2
	Suchiapa	1
	Tecpatán	1
San Cristóbal	Oxchuc	2
Pichucalco	Pichucalco	1
	Simojovel	1
	Pueblo Nuevo	1
Tonalá	Arriaga	2
	Tonalá	1
TOTAL		15

Figura 3
ESTADO DE CHIAPAS
Estratificación Epidemiológica por municipios de riesgo
para Tuberculosis Pulmonar
1 9 9 7

JURISDICCIONES SANITARIAS

No. I, Tuxtla

002 Acac
 012 Benicapatán
 017 Cintalapa
 018 Coapilla
 021 Coapilla
 027 Chiapa de Corzo
 028 Chiapa
 029 Chicomulco
 044 Ixtapa
 048 Jiquilá
 058 Nicolás Ruiz
 080 Ocoatepec
 091 Ocoatepec
 093 Ocoatepec
 079 San Fernando
 110 Zapotlán (San Lucas)
 085 Soyalá
 092 Tenejapa
 098 Tuxtla
 101 Tuxtla
 106 V. Carranza

No. V, Pichucal

005 Amatenango
 013 Bochil
 014 Bosque, El
 025 Chajul
 033 Francisco León
 038 Huixtla
 042 Ixtapa
 043 Ixtapa
 045 Ixtapa
 047 Jilotepec
 048 Jilotepec
 062 Ocoatepec
 067 Ocoatepec
 068 Pichucal
 072 Puerto Nvo. Solist.
 073 Rayón
 074 Reforma
 081 Simojovel
 084 Soconusco
 088 Soconusco
 090 Tapachula
 091 Tapachula

No. II, San Cristóbal

007 Amatenango del Valle
 022 Chichikilán
 023 Chichikilán
 024 Chichikilán
 026 Chichikilán
 035 Huixtla
 049 Loma Negra
 056 Milamoc
 064 Orizaba
 066 Orizaba
 076 San Cristóbal de las Casas
 093 Tenejapa
 094 Tenejapa
 075 Villa las Rosas
 111 Zinacantan
 112 San Justo Carrizosa

No. VI, Palenque

016 Palenque
 059 Palenque, La
 065 Palenque
 076 Palenque
 077 Palenque
 096 Palenque
 100 Palenque
 108 Palenque

No. VII, Tapachula

001 Acac
 003 Acac
 015 Acac
 032 Escuintla
 035 Fra. Hualtepec
 037 Huixtla
 040 Huixtla
 051 Huixtla
 054 Huixtla
 055 Huixtla
 057 Huixtla
 070 Huixtla
 080 Huixtla
 087 Huixtla
 089 Huixtla
 102 Huixtla
 103 Huixtla
 105 Huixtla
 071 V. Carranza

No. III, Comitán

006 Amatenango de la Fra.
 010 Belizal de Ocampo
 011 Belizal de Ocampo
 019 Comitán
 030 Comitán
 034 Fra. Comitán
 036 Comitán
 041 Independencia, La
 052 Margaritas, Las
 083 Soconusco
 099 Trinitaria, La
 104 Trinitaria

No. VIII, Tonala

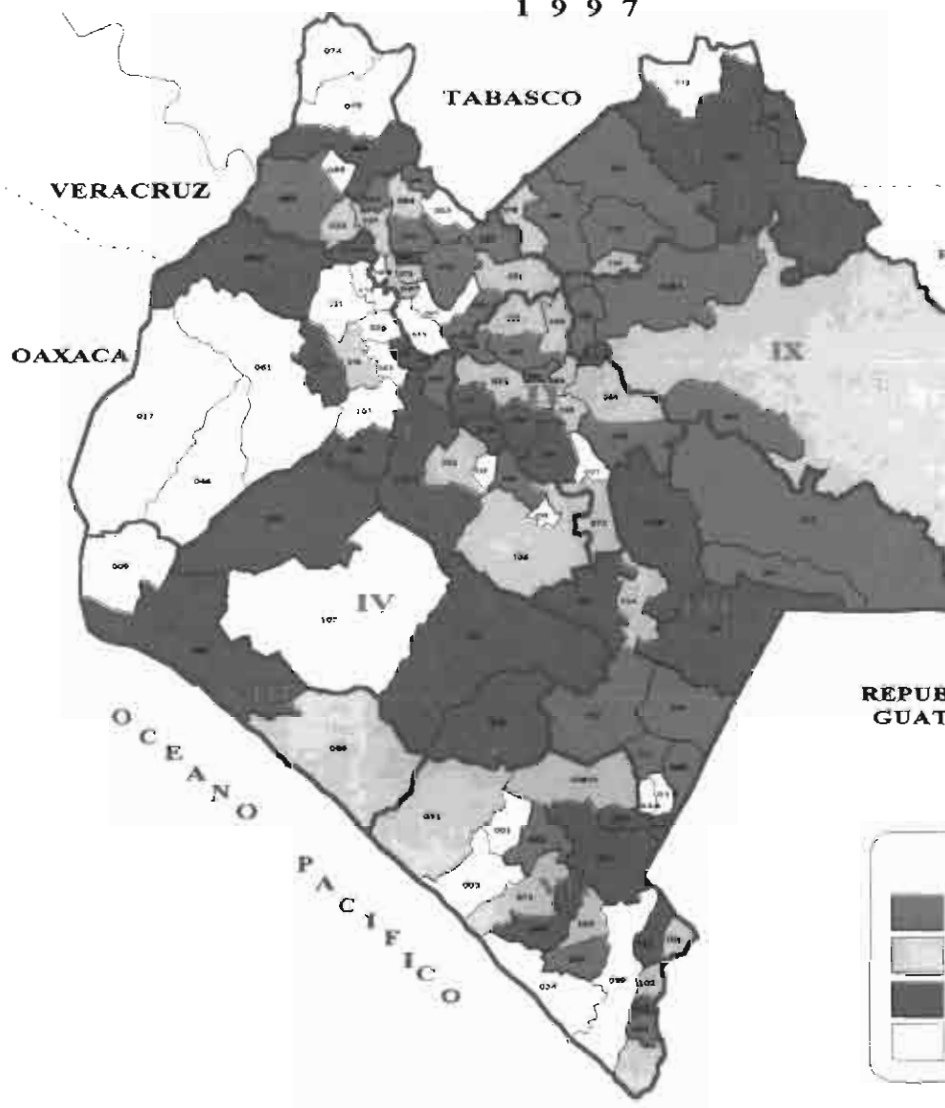
009 Tonala
 089 Tonala
 097 Tonala

No. IV, Villaflores

008 Angel A. Cerro
 020 Nueva Concepción
 107 Villaflores
 108 Villaflores

No. IX, Ocosingo

004 Ocosingo
 031 Ocosingo
 056 Ocosingo
 082 Ocosingo



Los municipios de Huixtla, Las Margaritas, Motozintla, Pichucalco, Salto de Agua, Tonalá, La Trinitaria, Ocosingo, Oxchuc, Tapachula y Tuzántan estuvieron clasificados como de alto riesgo. En este grupo se encontraron 24 municipios sin casos de tuberculosis resistente en ese período, sin embargo estuvieron considerados por las altas tasas de morbilidad y mortalidad.

Los municipios considerados de muy alto riesgo fueron Catazajá, Arriaga, Chiapa de Corzo, Palenque y San Lucas. Estos 6 municipios con tasas de morbilidad tan altas como 45.35 por 100,000 habitantes en Arriaga y mortalidad de 31.8 por 100,000 habitantes en Tuzantán.

IX. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se comprueba que en Chiapas, la multirresistencia del *M. tuberculosis* a drogas antifímicas es un problema grave que requiere atención urgente, debido a que se está presentando como una epidemia mundial, no sólo en países en los que se considera a la tuberculosis como un problema de salud pública, sino también en aquellos que creían controlado el problema, como el caso de Estados Unidos de Norteamérica^{5,6,35}. El problema se incrementa y puede ser una causa importante que limite el control de la enfermedad en el futuro. Existen diferencias epidemiológicas importantes entre la población afectada en los países en que se ha reportado la presencia de tuberculosis multiresistente a drogas. La mayoría de los casos se refieren a población migrante, negros, hispanos con alta frecuencia en zonas urbanas y comunidades fronterizas o costeras.

La presencia de casos multirresistentes en Chiapas no obedece a una situación reciente, dado que los factores de riesgo para drogoresistencia como el abandono y la monoterapia se han identificado como principales problemas.³ Los hallazgos del cuatrimestre estudiado, con una frecuencia del 29% de casos previamente tratados que se están reportando como nuevos demuestra que las cifras pueden ser mayores si se hicieran búsquedas intencionadas de casos con antecedentes de multitratamientos.

En esta cohorte de casos en Chiapas, la proporción de tuberculosis multirresistente de 24.2% en los cultivos estudiados es similar a la encontrada en un estudio comunitario realizado en Santa Clara, California, en el cual se reportó el 25% de los pacientes con antecedentes de tratamientos anteriores³⁶. Sin embargo, estas cifras son bastante altas con relación a los reportes en población general de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) en el primer trimestre de 1991 con el 14.2% de tuberculosis resistente a drogas³⁵. Los resultados del tratamiento al año de seguimiento, indican que el problema podría magnificarse, ya que se encontró una frecuencia alta de fracasos y abandonos de tratamiento con probabilidad de haber desarrollado una tuberculosis resistente. Se alcanzarían frecuencias como las encontradas en Africa con 35%⁶⁶, e incluso en población con alto riesgo como los migrantes con 40.5%⁴⁵.

En Chiapas, no se conoce con exactitud cuánto se ha propagado la tuberculosis farmacorresistente, ya que la mayoría de los pacientes reciben tratamiento ambulatoriamente; a nivel hospitalario no se han realizado estudios sobre las posibles infecciones ocurridas durante la estancia de estos pacientes. Con la frecuencia que estamos reportando, las posibilidades de haber ocurrido brotes previamente son altas.

En México, los únicos datos sobre tuberculosis multirresistente han sido limitados y no dan a conocer una prevalencia del problema. Las cifras de resistencia secundaria en México proviene de informes del INDRE y del INER basados en cultivos de

pacientes referidos de estados de la República y que ya tienen problemas con la eficacia del tratamiento y que alcanzan proporciones tan altas como 75% del total de pruebas que realizan^{85,86,87}.

En este estudio, el 29% de los ingresos como casos nuevos, fueron tratados previamente, lo que reduce la tasa de curación de enfermos. De una eficacia del 98% en cepas de *M. tuberculosis* sensible a isoniacida, rifampicina y pirazinamida⁷⁸, encontramos el 90%. Nuestros hallazgos confirman el error de incluir como casos nuevos a los previamente tratados. Durante el periodo de 1990 a 1995, se alcanzó únicamente el 92.3% de eficacia y 70.27% de eficiencia¹³⁵. Esta situación que se presenta desde hace años, crea un rezago de pacientes con factores de riesgo para desarrollar en el futuro tuberculosis con *M. tuberculosis* resistente a drogas antifímicas. En la actualidad no se ha dado la importancia debida al problema, con el consecuente acúmulo de casos más difíciles de curar y que perpetúan la transmisión con éstas características adquiridas.

Las causas de la tuberculosis multirresistente son debidas al inadecuado manejo del tratamiento, ya sea por personal médico o por el individuo, por características sociales y culturales del paciente. En Chiapas, los factores de riesgo para la multirresistencia están relacionados principalmente con los abandonos del tratamiento, el tiempo prolongado de evolución de la enfermedad y los multitratamientos inadecuados. En este estudio se encontró un 20.4% de abandonos con relación al 16% del nivel nacional para 1995.¹³⁶ La frecuencia de

multirresistencia en pacientes con tuberculosis es elevada y el mejor indicador para evaluar la magnitud del problema es la tasa de abandonos de tratamiento.

Este estudio con pacientes diagnosticados en un período de cuatro meses, estimó una prevalencia de 10.6% al inicio del tratamiento. Esta cifra inicial, según las evaluaciones al término del tratamiento y al año de seguimiento, podrían incrementarse ya que se encontró un 20.4% de abandonos y solamente el 50% de ellos se curaron con una terapia reforzada después de un año, teniendo en cuenta que generalmente son personas ya renuentes a reiniciar otros esquemas de tratamiento y que además no se cuenta con un presupuesto establecido en el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, para la adquisición de estos medicamentos.

La resistencia a la isoniacida y rifampicina juntas fue alta, y siendo las drogas más efectivas disponibles contra la tuberculosis repercute aún más en la eficacia del tratamiento, ya que el curso del tratamiento de la tuberculosis multirresistente se incrementa de aproximadamente 6 meses a 18 a 24 meses o más y la tasa de curación disminuye del 98%, al 60% o menos¹³⁷. Además de continuar con la transmisión de la enfermedad, si se toma en cuenta que cada persona con tuberculosis produce entre 10 y 15 nuevas infecciones o reinfecciones^{7,77}. La OMS ha estimado que en los programas de control que han sido desorganizados la prevalencia de la resistencia primaria puede alcanzar hasta un 15%.

X. RECOMENDACIONES

Tomando en cuenta que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y que en 1995 se estimó que se presentaron alrededor de nueve millones de casos de tuberculosis con 3 millones de muertes, es obvio que la tuberculosis causa más muertes que cualquier otro agente infeccioso único.

Debido al resurgimiento de la tuberculosis como problema de salud pública y de dos grandes enemigos que se agregan: la multirresistencia a drogas y el SIDA, es una prioridad establecer un sistema de vigilancia que permita conocer la magnitud del problema, prevenir una epidemia de tuberculosis resistente a drogas y prevenir la aparición de más casos con este problema.

La medida preventiva más eficaz en contra de la tuberculosis multirresistente a drogas es asegurar la curación de los casos nuevos que ingresan a tratamiento.

En todos los países que han adoptado la estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado bajo las condiciones del Programa, la tasa de curación de casos bacilíferos es alrededor de 80%. Después de un período largo de la estandarización del tratamiento, existe una alta reducción en la fuente de infección y en la transmisión.

La eficacia de la combinación fija de isoniacida, rifampicina y pirazinamida en México, fue demostrada desde 1989. Sin embargo, no se han obtenido los resultados esperados en el nivel operativo a pesar de recomendar la administración en forma supervisada. La Organización Mundial de la Salud ha sugerido que en países en donde existan altas tasas de resistencia adquirida debido a inadecuada ejecución de los Programas de control y en donde la proporción de casos “antiguos” es alta, la resistencia adquirida alcanza hasta un 50% a 80%. Por tal motivo, se recomienda iniciar la terapia con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en forma estrictamente supervisada.

En Chiapas, las tasas elevadas de morbilidad y mortalidad, los antecedentes de terapias inadecuadas, alta frecuencia de casos antiguos y la aparición de multirresistencia que demuestra este estudio ubican al Estado como de alto riesgo para la tuberculosis.

La propuesta en cuanto al tratamiento es reforzar el tratamiento primario, tal como lo indica la OMS. Habría que evaluar el esquema estandarizado con 5 drogas durante 8 meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina y etambutol como retratamiento para pacientes con probable resistencia a drogas no complicada, ya que en casos con resistencia a 3 ó más drogas sería de poca utilidad.

Por otro lado, es necesario dar el apoyo en asesoría y capacitación al personal que atiende directamente al enfermo y mantener la dotación adecuada de medicamentos, esto último ha sido en algunos años el mayor problema con relación a los abandonos de tratamientos.

La importancia de la implantación y evaluación del TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado), radica en que la curación de los enfermos es la medida más importante para evitar la transmisión de la tuberculosis.

El TAES como estrategia ha planteado retomar los problemas de la inaccesibilidad de los servicios de salud, los factores sociales y culturales para enfocar el problema de manera integral. Los servicios de salud deben de trabajar como proyecto interinstitucional junto con la comunidad manteniendo una adecuada coordinación y comunicación.

Actualmente se pueden mencionar los avances en el estado, ya que existen áreas en dónde se administra el TAES, por medio del cual se ha alcanzado una eficacia y eficiencia hasta del 98% en casos nuevos. Durante 1996 se implantó en algunas regiones del estado y se pretende ampliar cada vez más hasta cubrir la totalidad de los pacientes que ingresen a tratamiento. Esta estrategia trae consigo el compromiso de capacitación a todo el personal médico y paramédico y la concientización del paciente, sus familiares y en general de la comunidad sobre la enfermedad y su tratamiento.

Así mismo, el estudio de contactos, que permite la detección de otros casos para dar tratamiento y la detección de contactos con riesgo de contraer la enfermedad para dar quimioprofilaxis es una actividad prioritaria, ya que en una infección latente, se está en alto riesgo de desarrollar tuberculosis activa; la isoniacida reduce este riesgo.

La otra medida urgente es interrumpir la transmisión del bacilo multirresistente con esquemas de retratamiento adecuado a los pacientes que ya fueron diagnosticados con tuberculosis multirresistente, ya que ellos generalmente son bacilíferos y perpetúan la transmisión disminuyendo las posibilidades de curación de los nuevos casos que se produzcan. A pesar del costo, es necesario realizar una evaluación minuciosa de cada caso para establecer un diagnóstico certero a través de cultivo y pruebas de sensibilidad en un laboratorio de reconocido prestigio y evaluar que el paciente realmente tenga una respuesta desfavorable al tratamiento valorada por medio de una historia clínica completa con el interrogatorio sobre los antecedentes de tratamiento en forma minuciosa.

Existe también la necesidad de capacitar a médicos especializados (médicos internistas) sobre el manejo de los nuevos medicamentos y las posibles complicaciones a presentarse.

Por lo tanto, se genera la necesidad de crear una unidad especializada para tratar casos, un laboratorio estatal para hacer cultivos y pruebas de sensibilidad, que apoye

a la detección de multirresistencia en forma rápida, sensible y confiable. De esta manera, la detección y manejo de los pacientes que resulten con multirresistencia será efectiva y se aplicarán medidas de prevención a aquellos contactos susceptibles.

Los recursos limitados disponibles para las actividades de control de la tuberculosis demandan su uso eficiente. Se necesitan estudios económicos para determinar el costo-beneficio de las intervenciones preventivas y terapéuticas y estudios operacionales para determinar los métodos óptimos de distribución de éstos según sean necesarios. También se deben realizar investigaciones en la búsqueda de factores individuales, sociales, culturales y factores externos de la población que limitan hasta ahora la aceptación del programa de tuberculosis y la adherencia al tratamiento. Por otro lado, deberán seguir los esfuerzos por realizar investigaciones, para conocer más de cerca la magnitud del problema de la tuberculosis multirresistente en Chiapas.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Farga VC. Tuberculosis. Publicaciones Técnicas Mediterráneas. Santiago de Chile 1989. p. 11-182.
- 2 Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Chiapas, Departamento de Epidemiología. Servicios Coordinados de Salud Pública en Chiapas, 1994.
- 3 Alvarez-Gordillo GC. Blancarte-Melendres L. Halperin-Frisch D. Vázquez-Castellanos JL. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México. *Sal Pub Mex* 1995;37:408-416.
- 4 Anuario Estadístico de Mortalidad, Secretaría de Salud. México, D.F. 1995 y 1996.
- 5 Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization*. 1991;70(2):149-159.
- 6 Raviglioni MC, Snider DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis: Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA*. 1995, 273(3):220-226.
- 7 La tuberculosis y los niños. En Grupos en Riesgo, Informe de la OMS sobre la epidemia de tuberculosis 1996. Programa Mundial contra la Tuberculosis.
- 8 Onnoly M, Num P. Women and tuberculosis. *Wld health statist quart*. 1996. 49;115-119.
- 9 Starke JR. Current concepts of epidemiology, diagnosis and treatment of childhood tuberculosis in the United States. *Indian Pediatrics* 1991;28:336-355.
- 10 Zacarías F. El SIDA y su interacción con la tuberculosis en America Latina y El Caribe. *Bol Of Sanit Panam* 1994;116(3):250-262.
- 11 Las condiciones de Salud en Las Américas. Enfermedades Transmisibles. OPS/OSP/OMS. Publicación Científica No. 524. 1990, Vol. I:34-38.
- 12 Murray CJ, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 1990;65(1):7-24.
- 13 Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis. Secretaría de Salud, México, 1994.
- 14 Kritski A, Dalcolmo M, Bianco R, Fiuza de Melo F, Pereira PW, Schechter M, Castelo A. Associação tuberculose e infecção pelo VIH no Brasil. *Bol Of Sanit Panam*. 1995;18(6):542-554.
- 15 Santha T. Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Short Course Chemotherapy in South India-5-year Follow up. *Tubercle*. 1989;70:229-234.
- 16 Iseman MD, Madsen LA. Drug-resistant Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*. 1989;10(3):341-351.
- 17 Salfinger M. Pirazinamide and purazinoic acid activity against tubercle bacilli in cultured human macrophages and in the BACTEC system. *J Infect Dis*. 1990;162:201-207.
- 18 Anónimo. Multidrug resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward-Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996 Apr 26;45(16):330-333.

-
- 19 Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, Sierra MF, Schoolnik GK. Exogenous reinfection with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis in patients with advanced VIH infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1137-1144.
 - 20 Pablos-Méndez A, Ravigliani MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambrechts-Van WC, Jae KS, Chaulet P, Num P, WHO International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on antituberculosis Drug Resistance Surveillance. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998;338(23):1641.
 - 21 Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York city -Turning the tide. *N Engl J Med*. 1995;333:229-33.
 - 22 Schneider C, Lasch C, Brade V. Have the incidence and resistance of tuberculosis increased?. Epidemiologic follow-up based on disease confirmed by culture. *Pneumologie*. 1994, 48(11):803-808.
 - 23 Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of multidrug resistant tuberculosis patients;1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):317-324.
 - 24 Globe M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh R. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl J Med*. 1993;328(8):527-532.
 - 25 Small PM, Schoolnik GK. The molecular epidemiology of tuberculosis in San Francisco. Doc. unimografiado, Centro de Investigaciones en Salud de Comitán, Chiapas, Méx. 1992.
 - 26 Drobniewski F. Is death inevitable with multiresistant TB plus VIH infection?. *JAMA* 1997;349:71-72.
 - 27 Sternbach GL. Infections in alcoholic patients. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 1990;8(4):797-798.
 - 28 Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N Engl J Med*. 1995;333:222-7.
 - 29 Suffys PN, Ivens ME, Degraive WM. The changing face of the epidemiology of tuberculosis due to molecular strain typing - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1997;92(3):297-316.
 - 30 Hermans PW, Messadi F, Guebrexabher H, Soolingen DV, Hass PE, Heersma H. et al. Analysis of the population structure of mycobacterium tuberculosis in Ethiopia, Tunisia, and the Netherlands: Usefulness of DNA typing for Global Tuberculosis Epidemiology. *J Infect Dis*. 1995;171:1504-1503.
 - 31 Friedman CR, Geoff CQ, Kreiswith BN, Perlman DC, Salomon N, Schluger N, Lutley M, Berger J, Poltoratskaia N, Riley LW. Widespread Dissemination of a Drug-Susceptible Strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 1997;176:478-484.
 - 32 Culliton BJ. Drug-resistant TB may bring epidemic. *Nature*. 1992;356:473.
 - 33 Genewein A, Telenti A, Bernasconi C, Mordasini C, Weiss S, Maurer AM. Molecular approach to identifying route of transmission of tuberculosis in the community. *Lancet* 1993;342(8875):841-844.

-
- 34 Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, Kennet GD, Kelly GD, Driver CR, Snider DE. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. JAMA 1994;27(9):665-671.
 - 35 CDC. Tuberculosis morbidity-United States, JAMA 1998;279(19):1515.
 - 36 Riley LE, Arathoon E, Loverde VD. The Epidemiologic patterns on drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: A Community-based Study. Am Rev Respir Dis. 1989. 139;1282-1285.
 - 37 Iseman MD. Tratamiento de tuberculosis multirresistente. Infectologi 1994;14(10):497-511.
 - 38 Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM, Jones BE, Otaia MO, et al. Patterns of tuberculosis transmission in central Los Angeles. JAMA 1997;278(14):1159-1163.
 - 39 Probable transmission of multirug-resistant tuberculosis in correctional facility-California. JAMA 1993;269(8) 48-51.
 - 40 Wenger PN, Otten Y, Breeden A, Orfas D, Beck-Sague CM, Jarvis WR. Control of nosocomial transmission of MDR-TB among health care workers and VIH-infected patients. Lancet 1995;345(8944)235-40.
 - 41 Aita J, Barrera L, Reniero A, López B, Biglione J, Weisburd G. Hospital transmission of multidrug resistant *M. tuberculosis* in Rosario, Argentina. Medicina (B Aires) 1996;56(1)48-50.
 - 42 Ussery XT, Bierman JA, Valway SE, Seitz TA, DiFerdinando GT, Ostroff SM. Transmission of multidrug resistant *M. tuberculosis* among persons exposed in a medical examiners office, New York. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16(3):160-165.
 - 43 Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trend in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. JAMA 1997; 278(19)833-837.
 - 44 Zuber PL, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. JAMA. 1997; 278(4):304-312.
 - 45 Nolan CM, Teklu B, Wu R. The use of Sputum culture in the evaluation of immigrants classified as tuberculosis suspects. Am Rev Respir Dis. 1989;140:996-1000.
 - 46 New Reports Make Recommendations, Ask for Resources to Stem TB Epidemic. JAMA 1993;269:2;187-191.
 - 47 Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993;328(8):521-526.
 - 48 Zaman R. Tuberculosis en Saudi Arabia: Initial and secondary drug resistance among indigenous and non-indigenous populations. Tubercle. 1991;72:51-55.
 - 49 Lavy A, Mates A. A 10 year survey on *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Israel and their drug resistance. Isr-J-Med-Sci 1994;30(11)805-810.
 - 50 Styblo K. The global aspects of tuberculosis and VIH infection. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 1990;65(1):28-32.
 - 51 Murray JF. Tuberculosis and VIH infection worldwide. Pneumologie 1995;49 (3):653-656.

- 52 Shafer RW, Singh SP, Larkin C, Small PM. Exogenous reinfection with multidrug resistant tuberculosis in an immunocompetent patient. *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):575-577.
- 53 Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *New Journal of Medicine*. 1992;326:231-235.
- 54 Shafer RW, Small PM, Larkin C, Singh SP, Kelly P, Sierra MF. Temporal trends and transmission patterns during the emergence of multidrug-resistant tuberculosis in New York city: A molecular epidemiologic assessment. *J Infect Dis*. 1995;171:170-176.
- 55 Anastasis D, Pillai G, Rambiritch V, Abdool KS. A retrospective study of human immunodeficiency virus infection and drug-resistant tuberculosis in Durban, South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1997;1(3):220-224.
- 56 Kevin M. de Cock. Tuberculosis and VIH infection in Sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268(12):1581-1585.
- 57 Barnes PF, Barrows AS. Tuberculosis in the 1990's. *Ann Intern Med*. 1993;119:400-410.
- 58 Nyangulu DS, Harries AD, Kang'ombe C, Yadidi AE, Chokani K, Cullinan T. Tuberculosis in a prison population in Malawi. *Lancet* 1997;350(1):1284-1287.
- 59 Morcillo N, Alito A, Romano MI, Cataldi A, Dolmann A, Reniero A. Multidrug resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina (B Aires)* 1996;56(1):45-47.
- 60 Gupta PR, Shingal B, Sharma TN, Gupta RB. Prevalence of initial drug resistance in tuberculosis patients attending in a chest hospital. *Indian J Med Resp*. 1993, 97:102-103.
- 61 Coronado VG, Beck-Sague CM, Hutton MD, Davis BJ, Nicholas P, Villareal C, Woodley CL, Kilburn JM, Crawford JT, Frieden TR, Sinkowitz RL, Jarvis WR. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with Human Immunodeficiency Virus Infection in an Urban Hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect Dis* 1993;168:1052-1055.
- 62 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B. A multi-institutional outbreak of highly drug resistant tuberculosis: epidemiologic and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276(15):1229-35.
- 63 Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Williams J, Sordillo EM, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326(23):1514-1521.
- 64 Martínez E, López-Contreras J, Domingo P, Ris J, Domingo R. Tuberculosis meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;327(16):1172-1174.
- 65 CDC. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons, Correctional System-New York, 1991. *JAMA* 1992;268(7):855.
- 66 Guénaél R, Patrick G, Jean-Philippe S, Gérard B, Chakib SO. Multidrug-resistant tuberculosis in the Horn of Africa. *J Infect Dis*. 1993;168:523-524.

-
- 67 Manual de Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología 1995.
- 68 Cano-Pérez G. Evaluación de los esquemas de tratamiento primario de tuberculosis en servicios de la Secretaría de Salud. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 1987;XVLI (4):6-11.
- 69 Olvera CR, López LY. Evaluación del programa de control de la tuberculosis en la República Mexicana. *Sal Pub Mex*. 1982;XXIV(3):313-319.
- 70 Pacheco EC. Tratamiento de la Tuberculosis. Guía para el Médico General. Secretaría de Salud, México, 1989.
- 71 Boletines Epidemiológicos de Notificación Semanal. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México. 1980 a 1997
- 72 Salvador MJ, Arroyo AP. Crítica de la validez de los métodos de detección y confirmación de la tuberculosis pulmonar como un problema de salud pública. *Sal Pub Mex* 1984;26:546-552.
- 73 Torres JG, León AG. Las investigaciones epidemiológicas y operacionales en el Programa de control de la Tuberculosis. *Sal Pub Mex*. 1982;XXIV(3):341-346.
- 74 Sánchez-Pérez HJ, García GM, Halperin D. Pulmonary tuberculosis in the border region of Chiapas, México. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(1).
- 75 Yañez del Villar A. Bases bacteriológicas y farmacológicas del tratamiento de la tuberculosis. Tratamiento de la Tuberculosis. Guía para el médico general. 1989; p.4-7.
- 76 Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis. Secretaría de Salud, México. 1991.
- 77 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R, Waaler H. La Transmisión del bacilo tuberculoso: el efecto de la quimioterapia. Publicación científica No. 346, OPS. OSP, OMS, 1977; p.1-28.
- 78 Pacheco CR, Ramos J, Herrera M, Blancarte L, Jiménez H. Tratamiento antituberculoso de corta duración. Boletín. Boletín del programa nacional de prevención y control de la tuberculosis y enfermedades del aparato respiratorio, SSA, México 1981;117(1):35-39.
- 79 Casas GS. Perfil sociocultural del paciente tuberculoso. *Rev Med IMSS Mex* 1996;34(3):229-232.
- 80 Martínez GC, Guiscafré GH, Fleitas EE, Cedillo HL, Muñoz-Cota CM, Onofre MH. Factores que influyen en el abandono del tratamiento antituberculoso y valoración de un programa de vigilancia familiar. *Rev. Méd. IMSS*. 1982;20:667-675.
- 81 Bustamante-Montes LP, Bellido-Barcenas F, Ríojas-Rodríguez H, Borja-Aburto VH, Yañez-Velazco L, Becerra-Posada F. Características sociodemográficas de personas que murieron por tuberculosis pulmonar en Veracruz, México, 1993. *Sal Pub Mex* 1996;38(5):323-331.
- 82 Basurto S. Aspectos medicosociales de la tuberculosis en la Clínica Moctezuma del ISSSTE, 1976. *Sal Pub Mex*. 1977;19:199-202.
- 83 García MD, Mayorga HH. Estudio de recaídas en pacientes tuberculosos bacilíferos en tratamiento acortado en condiciones de programa. Congreso Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos. 1994.

-
- 84 Herrera CM, Blancarte ML, Anzaldo G, Balandrano CS, Sentíes VR. Resistencias primarias en 126 casos de tuberculosis pulmonar. *Sal Púb Méx* 1976;XVIII(1):111-114.
- 85 Blancarte ML, Anzaldo JG, Balandrano CS. Resistencia primaria de *Mycobacterium tuberculosis*. *Sal Púb Méx* 1982;XXIV(3):321-327.
- 86 Blancarte ML, Anzaldo JG, Balandrano CS. Informes sobre tuberculosis multirresistente a drogas. Departamento de Micobacterias INDRE, 1994.
- 87 Olvera CR, Pérez GL. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx*. 1993;6(4).
- 88 Navarro-Reynoso FP, Pérez-Romo A, Cicero-Sabido R. Cirugía de la tuberculosis pulmonar. Conceptos actuales. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx*. 1997;10(3):203-209.
- 89 García-García ML, Valdespino-Gómez JL, Palacios-Martínez M, Mayar-Maya ME, García-Sancho C, Sepúlveda-Amor J. Tuberculosis y SIDA en México. *Sal Púb Méx* 1995;37(6):539-548.
- 90 Terán-Escandón D. La tuberculosis en los tiempos del SIDA. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1996;9(3):203-205.
- 91 Hayward CM, Herman JL, Griffin GE. Drug resistant tuberculosis; mechanisms and management. *Br J Hosp Med* 1995;54(10):494-500.
- 92 Jarvis WR, Bolyard EA, Bozzi CJ, Burwen DR, Dooley SW, Martin LS. Respirators, recommendations, and regulation: the controversy surrounding protection of health care workers from tuberculosis. *Ann Intern Med* 1995;122(2):142-146.
- 93 Stroud LA, Tokars JI, Grieco MH, Crawford JT, Culver DH, Edlin BR. Evaluation of infection control measures in preventing the nosocomial transmission of multidrug resistant *M. tuberculosis* in a New York City Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16(3):141-147.
- 94 Stevens JP, Daniel TM. Baccille Calmette Guérin immunization of health care workers exposed to multidrug-resistant tuberculosis: a decision analysis. *Tuber Lung Dis* 1996;77(4):315-321.
- 95 Gilbert GL. Multidrug-resistant tuberculosis: prevention is better than cure. *Med J Aust* 1996 Jan 15;164(2):121-124.
- 96 Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del-Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR. Efficacy of control measure in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1995;122(2):90-95.
- 97 Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *Brit Med J* 1997;315(7120):1403.
- 98 Alvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jiménez JE. Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado en Chiapas. *Sal Pub Mex* 1998;40:272-275.
- 99 Grupos en riesgo. Informe de la OMS sobre la epidemia de tuberculosis 1996. Programa Mundial contra la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud.

-
- 100 Mushtaque RC, Chowdhury S, Nazrul I, Islam A, Vaughan JP. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet* 1997;350:169-172.
- 101 Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-via aerosol. *Lancet*. 1997;349:1513-1515.
- 102 Chaulet P, Boulahbal F, Grosset J. Surveillance of drug-resistant for tuberculosis control: why and how? *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):487-92.
- 103 Dannenberg AM. Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989;11(2):369-377.
- 104 Chávez SF, Baez SR, Montaña EL, Lascrain LR, Gorocica RP, Zenteno GE. Respuesta inmune en la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1997;10(3):195-202.
- 105 Cosío-Villegas I, Celis-Salazar A, Cosío-Pascal M. Enfermedades infecciosas crónicas del pulmón, La Tuberculosis pulmonar. En *Aparato respiratorio*. 1^a ed., México, D.F.: Editorial Francisco Méndez Oteo. 1984;440-649.
- 106 Stead WW. Pathogenesis of Tuberculosis: Clinical and Epidemiologic Perspective. *Rev Infect Dis* 1989;11(2):366-368.
- 107 Cano-Pérez G. Síntesis de la Patogenia de la Tuberculosis. Jefatura de la Oficina de Enfermedades Respiratorias. Jefatura de los Servicios de Medicina Preventiva. IMSS. 1988;10-11.
- 108 Harries AD, Maher D. TB/VIH. Manual clínico para América Latina. Organización Mundial de la Salud 1997. p. 17-34
- 109 Lenzini L, Rotolli P & Rotolli L. The spectrum of human tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1977;27:230-237.
- 110 Blancarte ML, Anzaldo G, Balandrano S. Manual de Técnicas y Procedimientos de laboratorio en tuberculosis. Publicación técnica No. 20 del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud, México, 1995.
- 111 Toman K. Tuberculosis. Detección de casos y quimioterapia. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica No. 392. Washington, D.C. 1980: 9-13; 92-94.
- 112 Barrera RR, Lizano SL, Montaña EL. Sondas de DNA para el diagnóstico de tuberculosis: ¿Utopía o realidad? *Rev Inst Nal Enf Resp* 1992;5(1).
- 113 Tuberculosis. En *El Control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. Publicación científica No. 507. Informe Oficial de la Asociación Americana de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud. 14^a. ed., 1985; 461-469.
- 114 Stead WW, Bates J. Enfermedades por micobacterias, Tuberculosis. En *Medicina Interna Harrison*. 5^a. ed., México, D.F. Ediciones Científicas La Prensa Médica Mexicana, S.A. 1987;1057-1065.
- 115 Gangadharam PR. Drug Resistance in Tuberculosis. En *Tuberculosis. A comprehensive international approach*. Marcel Dekker, Inc. New York. 1993. pp.293-294.
- 116 Quimioterapia de la tuberculosis. En *Secretaría de Salubridad y Asistencia*. Subsecretaría de

-
- Salubridad. Dirección General de control de la tuberculosis y de las enfermedades del aparato respiratorio. 1980. P.15-32.
- 117 Mandell GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos; drogas usadas en la quimioterapia de la tuberculosis y de la lepra. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. 6a. Ed., México, D.F. Editorial Médica Panamericana.1982;1176-1185.
- 118 Blancarte ML, Campos BL, Sema VS. Micobacterias atípicas en la República Mexicana. Sal Púb Méx 1982; XXIV(3):329-339.
- 119 Los Municipios de Chiapas. Secretaría de Gobernación y Gobierno del Estado de Chiapas. 1a. edición. 1988;11.
- 120 Censo 1995. Chiapas, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
- 121 Anuario Estadístico del Estado de Chiapas. Edición 1997. Gobierno del Estado de Chiapas INEGI.
- 122 Mortalidad, 1986-1996. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación, SSA.
- 123 Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en la Selva Lacandona. Jurisdicción Sanitaria VI, Secretaría de Salud.1992.
- 124 Tuberculosis and Health Care in Highland Chiapas, México: An ethnographic study. Documento mimeografiado. 1994, Centro de Investigaciones en Salud de Comitán.
- 125 Menegoni L. Conceptions of tuberculosis and therapeutic choices in Highland Chiapas, Mexico. Med Anthropol Q, 1996 Sep, 10;3, 381-401.
- 126 Solórzano JJ. Seguimiento de Tuberculosis: Estudio de 106 casos a tres años de su alta. Presentado en el II Congreso Nacional de Salud Pública, Cuernavaca Morelos. 1991.
- 127 Nazar BA. Mortalidad por Tuberculosis: Factores de Riesgo. Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste. 1993.
- 128 Boletines Semanales de Epidemiología 1995, 1996, 1997. Secretaría de Salud.
- 129 EPI-TB 1995, 1996 y 1997. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Instituto de Salud del Estado de Chiapas. Secretaría de Salud.
- 130 Informe operativo anual. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Chiapas. Secretaría de Salud. 1996.
- 131 Sánchez-Pérez HJ. Halperin-Frisch CD. Problemas de diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El caso de la región fronteriza de Chiapas (México). Atención Primaria, 1997;19(5).
- 130 Cohortes de casos de tuberculosis sometidos a tratamiento. Jurisdicciones Sanitarias. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Chiapas. Secretaría de Salud. 1989-1996.
- 133 Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1995, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Secretaría de Salud, México, 1996.

-
- 134 Manual de técnicas y procedimientos de laboratorio para diagnóstico de la tuberculosis. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas, Secretaría de Salud. México. 1995.
- 135 Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Instituto de Salud del Estado de Chiapas, México, 1995.
- 136 Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Cifras oficiales presentadas en el Seminario de tuberculosis del niño y del adulto, México, D.F. 1995.
- 137 Gostin LO. Controlling the Resurgent Tuberculosis Epidemic. JAMA 1993;269(2):255-260.