

25
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

IZTACALA

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS PULMONAR (TBP) EN ZONAS DE ALTA Y MUY ALTA MARGINACIÓN SOCIOECONÓMICA, DE LA REGIÓN FRONTERIZA DE CHIAPAS, MEXICO.

T E S I S

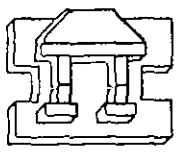
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

B I Ó L O G O

P R E S E N T A

JORGE ALEJANDRO FLORES HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: HÉCTOR JAVIER SÁNCHEZ PÉREZ



LOS REYES IZTACALA

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

271141

i



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mis padres *Gonzalo Flores Sánchez y Julia Hernández Jiménez*, porque me dieron la vida, su amor y todo cuanto son

A mi hermana *Araceli*, porque es el más vivo ejemplo de lucha constante y por su inmenso amor

A mi hermano *Héctor Javier*, por su ejemplo, amistad y apoyo, a *Eda Mariana, Liliana y Tania*, por el cariño que nos mantiene unidos

A mi hermano *Arturo*, por la amistad que nos ha mantenido tanto tiempo unidos y a mi sobrina *Alin*

A *Lupita y Gerardo* por su amistad, apoyo y gran cariño

A *María Luisa*, por ser y significar mucho más que mi compañera de trabajo y amiga

A *Maru*, porque sigues vigente

A *Mario*, por su singular amistad, a *Edna*, a ambos por su total apoyo

A *Alejandro*, por su incondicional apoyo y amistad desde el inicio

A *Juanita*, por ser como eres

A *Manuel y Diana*

A *Ariel y Mayte* y mi sobrina

A *Bety*

A *Trini, Rosita, Luis, Mario, Sadot, Adrián, Alma*

A mis abuelitas, *Graciela y Susana*

A la familia Gutiérrez Pereyra (*Concepción, Guadalupe, Santiago, Jorge y Luis Felipe*)

A mis tíos *Roberto y Virgen, José Luis y Ester, Guillermina* y sus respectivas familias

AGRADECIMIENTOS

Al M. en C. *Héctor Javier Sánchez Pérez*, por el incondicional apoyo brindado en todos los ámbitos a lo largo de este trabajo, lo mismo que a *Eda Mariana Castellanos, Liliana Sánchez y Tania Sánchez*.

A los sinodales *Rafael Jiménez, Gloria L. Paniagua, Héctor Barrera y Eduardo Barrera*, por su positiva disposición para este trabajo.

Al *Colegio de la Frontera Sur*, por el espacio físico para la realización del presente proyecto.

Al *Instituto Municipal de la Salud de Barcelona*, España, por los fondos otorgados para la realización del proyecto de investigación del que este trabajo forma parte.

A la Secretaría de Salud, Servicios Coordinados de Salud Pública en el Estado de Chiapas. En especial a las autoridades de la Jurisdicción Sanitaria No. III, *Dr. Carlos Esquinca Albores y Dr. Agustín Argüello*.

Al Hospital General de Comitán, por las facilidades otorgadas para el procesamiento de muestras de expectoración. En especial, al *Dr. Humberto Córdova Cordero y al Dr. Francisco Javier Domínguez Abarca*.

Al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), por la capacitación recibida, por el otorgamiento de medios de cultivo y por su gran apoyo, sin lo cual no hubiera sido posible esta investigación. En especial, a la *Bióloga Susana Balandrano y Química Georgina Anzaldo*.

A las autoridades del Programa IMSS-Solidaridad, por las facilidades otorgadas para la realización del trabajo de campo. En especial, al *Dr. Javier Cabral Soto, a la Dra. Celia Escandón, al Dr. Luis Martínez Guzmán, Dr. José Luis Mauricio y al Dr. José Luis Ortíz*.

A la Universidad Autónoma de Barcelona, por su apoyo en lo relativo al análisis estadístico de la información obtenida para el proyecto en su conjunto. En especial, al *Dr. Miguel Martín Mateo* y a los D. en Estadística *Eva Ma. Sánchez y David Prat*.

Al equipo de trabajo en campo *María Luisa, Trinidad, Zulma y Guadalupe*, así como a *Roberto* (por la incondicional disposición a brindar su ayuda), *Wenceslao, Rafael, Raquel, Javier y Pedro*, en la realización de programas y captura de los datos.

A todos aquellas personas que participaron en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

| | | |
|-----|---|----|
| I | INTRODUCCIÓN | 1 |
| II | ANTECEDENTES | 3 |
| III | OBJETIVOS | 5 |
| IV | HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS | 6 |
| V | MARCO TEÓRICO | 7 |
| | 1. Descripción de la enfermedad | 7 |
| | 2. Agente | 7 |
| | 3. Aspectos epidemiológicos | 9 |
| | 4. Mecanismos de transmisión | 13 |
| | 5. Factores relacionados a tuberculosis pulmonar | 13 |
| | 5.1 Respuesta inmune del organismo ante la infección por <i>M. tuberculosis</i> | 13 |
| | 5.2 Factores farmacológicos | 18 |
| | 5.3 Multirresistencia | 20 |
| | 5.4 Tuberculosis e infección por VIH | 22 |
| | 5.5 Aspectos demográficos asociados a la tuberculosis pulmonar | 24 |
| | 5.6 Aspectos socioeconómicos asociados a la tuberculosis pulmonar | 25 |
| | 5.7 Aspectos relacionados a los servicios de salud | 25 |
| | 6. Manifestaciones clínicas | 25 |
| | 6.1 Primoinfección tuberculosa (complejo primario) | 26 |
| | 6.2 Diseminación hematógena (o generalizada) | 26 |
| | 6.3 Tuberculosis de reinfección o de reactivación (postprimaria) | 27 |
| | 7. Métodos diagnósticos | 29 |
| | 7.1 Baciloscopia | 30 |
| | 7.1.1 Técnica de Ziehl-Neelsen | 30 |
| | 7.1.2 Técnica de Truant | 31 |

| | |
|--|----|
| 7.2 Cultivo | 31 |
| 7.2.1 Cultivo en medio de Lowestein-Jensen | 32 |
| 7.2.2 Método radiométrico BACTEC | 32 |
| 7.3 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación del genoma de <i>M tuberculosis</i> | 33 |
| 7.4 Identificación de cepas por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) | 34 |
| 7.5 PPD | 34 |
| 8. Tipificación | 35 |
| 8.1 Primer nivel de diferenciación de micobacterias | 39 |
| 8.2 Segundo nivel de diferenciación de micobacterias | 41 |
| 9. Tratamiento | 42 |
| 9.1 Tratamiento acortado estrictamente supervisado (DOTS) | 44 |
| 10. Prevención | 45 |
| VI METODOLOGÍA | 47 |
| 1. Área de estudio | 47 |
| 1.1 Región Fronteriza | 47 |
| 2. Definición y operacionalización de variables | 53 |
| 3. Diseño de la investigación | 54 |
| 4. Población y esquema de muestreo | 54 |
| 4.1 Criterios de inclusión | 56 |
| 5. Procedimiento de recolección de datos | 56 |
| 5.1 Instrumento de recolección de datos | 57 |
| 6. Procedimiento de recolección de muestras de esputo | 58 |
| 6.1 Calidad de las muestras obtenidas | 59 |
| 6.2 Procesamiento de las muestras de esputo | 60 |
| 6.2.1 Realización de baciloscopías (BAAR) | 60 |
| 6.2.2 Realización de cultivos | 61 |
| 7. Procesamiento y análisis de la información | 62 |

| | |
|---|-----------|
| VII RESULTADOS | 64 |
| 1. Metodológicos | 64 |
| 2. Características demográficas de la población estudiada | 64 |
| 3. Características socioeconómicas de la población estudiada | 65 |
| 4. Prevalencia de tosedores en población de 15 y más años de edad | 67 |
| 5. Tasa de positividad a tuberculosis pulmonar | 67 |
| 5.1 Según resultados de pruebas baciloscópicas | 67 |
| 5.2 Según resultados de los cultivos | 70 |
| 5.3 Según resultados de baciloscopías y cultivos | 71 |
| 6. Problemas relativos al diagnóstico y control de la TBP | 71 |
| 6.1 Parámetros de calidad de las baciloscopias efectuadas | 71 |
| 6.2 Problemas relacionados a la toma de muestras de esputo entre la población | 73 |
| 6.3 Número de muestras obtenidas | 73 |
| 6.4 Calidad de las muestras obtenidas | 73 |
| 6.5 Tasas de positividad observadas según número y calidad de muestras obtenidas | 74 |
| 6.6 Problemas asociados al uso de servicios de salud entre los tosedores identificados | 76 |
| 7. Tipificación de las micobacterias de los positivos a TBP | 82 |
| VIII DISCUSIÓN | 83 |
| IX CONCLUSIONES | 88 |
| X RECOMENDACIONES | 90 |
| XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 92 |

XII ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|---|----|
| CUADRO 1. Tuberculosis pulmonar en México y en el estado de Chiapas. Morbilidad 1992-1997 | 12 |
| CUADRO 2. Tuberculosis pulmonar en México y en el estado de Chiapas. Mortalidad 1992-1996 | 12 |
| CUADRO 3. Identificación de micobacterias | 37 |
| CUADRO 4. Algoritmo para identificar micobacterias | 38 |
| CUADRO 5. Características demográficas en México, Chiapas y Región Fronteriza de Chiapas, 1990 | 50 |
| CUADRO 6. Características socioeconómicas en México, Chiapas y Región Fronteriza de Chiapas, 1995 | 51 |
| CUADRO 7. Características de la vivienda en México, Chiapas y Región Fronteriza de Chiapas, 1995 | 52 |
| CUADRO 8. Clasificación de las muestras de expectoración obtenidas | 59 |
| CUADRO 9. Tasa de positividad a tuberculosis pulmonar | 69 |
| CUADRO 10. Parámetros de calidad diagnóstica de las baciloscopías efectuadas en el estudio | 72 |
| CUADRO 11. Tasas de positividad a TBP, según número de muestras de expectoración obtenidas | 74 |
| CUADRO 12. Tasas de positividad a TBP, según calidad de muestras de expectoración obtenidas | 75 |
| CUADRO 13. Primer agente de salud consultado a causa de la tos de los tosedores crónicos identificados | 77 |
| CUADRO 14. Agentes de salud consultados a causa de la tos por los tosedores crónicos identificados | 78 |
| CUADRO 15. Diagnósticos previos recibidos en los servicios de salud de los tosedores crónicos identificados | 79 |
| CUADRO 16. Positivos a TBP diagnosticados por los servicios de salud y por el estudio | 81 |

XIII ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| FIGURA 1. Regiones administrativas del estado de Chiapas | 48 |
| FIGURA 2. Región Fronteriza de Chiapas, México | 49 |

I INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones más extendidas conocidas por el hombre: 1,700 millones de habitantes -alrededor de una tercera parte de la población mundial- están infectados con el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*^{1,2}. Anualmente, 8 millones de individuos desarrollan la enfermedad y 3 millones mueren a causa de este mal¹. El espectro de las manifestaciones clínicas de la tuberculosis es muy amplia, e incluye la tuberculosis pulmonar (TBP) (la forma infecciosa de la enfermedad), y otros tipos de tuberculosis extrapulmonar.

Los factores que tradicionalmente se han asociado con la adquisición de la infección, desarrollo del padecimiento y mortalidad son complejos, ya que para su presentación influyen, entre otros, aspectos sociales, económicos, culturales, biológicos y médicos.

La TBP es un importante problema de salud pública en el mundo, especialmente en los países subdesarrollados, debido en gran medida a las condiciones que privan en algunos grupos de la sociedad en los que prevalecen el hacinamiento, la mala alimentación, bajos niveles educativos para la salud, insalubridad y todas aquellas condiciones que se han incluido en la denominada patología de la pobreza, además de factores tales como, abuso del alcohol, tabaco y otras drogas, el embarazo, el tratamiento prolongado con corticoesteroides, falta de acceso a los servicios de salud y la presencia de otros padecimientos como la diabetes mellitus³. Asimismo constituye la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas entre la población adulta del mundo⁴.

Sin tratamiento, aproximadamente 50% de personas con TB activa morirán en cinco años después de contraer la enfermedad⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró como una Emergencia Global a la tuberculosis en el año de 1993⁶. Se estima que en la década de 1990-99 se reportarán 88 millones de nuevos casos y fallecerán 30 millones de personas⁷.

Con el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de la población, sobre todo en los países desarrollados, de la aplicación de medidas preventivas y de la introducción de la quimioterapia específica, se había observado un descenso continuo de la tuberculosis,

mismo que se interrumpió hacia la mitad de la década de los 80's, en que hubo un repunte en la tendencia del padecimiento⁸, años en que se observaron aumentos de 4 a 29% en la incidencia en diferentes ciudades de Estados Unidos y Europa⁴. Dos situaciones han hecho que se agrave el problema: su asociación con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹, y la aparición de cepas resistentes al tratamiento antifímico (multirresistencia -MDR, por sus siglas en inglés-)².

En pacientes con SIDA, la TB constituye la tercera infección más frecuente³: los portadores del VIH, tienen mayor riesgo de infectarse por *M. tuberculosis* que otro tipo de pacientes¹⁰, en tanto que los que están infectadas por el bacilo de la TB, tienen 30 veces más probabilidad de desarrollar la forma clínica de TBP⁵. En Africa, donde cerca de la mitad de individuos VIH-seropositivos están también infectados con TB, se estima que del 5-8% desarrollarán TB cada año¹. De manera general, la TB causa la muerte a uno de cada tres pacientes infectados con SIDA¹¹.

El amplio, pero a menudo inadecuado uso de drogas antituberculosas en países desarrollados ha provocado la aparición de micobacterias resistentes a isoniacida y rifampicina principalmente¹², las cuales gradualmente han ido reemplazando a las cepas sensibles a estos fármacos, lo que aunado a programas de prevención insuficientes e inadecuados en algunos países⁹, ha originado junto con las grandes tasas de abandono de tratamientos por parte de los pacientes¹⁰, que empeore la situación epidemiológica de este padecimiento¹².

Finalmente, en lo que se refiere a la gran mayoría de países subdesarrollados, y en forma adicional a la situación anteriormente descrita, las condiciones de pobreza de la población y la falta de recursos por parte de las instituciones, dan como resultado que el problema de la tuberculosis cobre mayores dimensiones en este tipo de países, a los que México pertenece. En el estado de Chiapas, ello es particularmente importante, dados los graves conflictos socioeconómicos, culturales y políticos por los que atraviesa la entidad.

II ANTECEDENTES

En 1990, la Unidad de Tuberculosis de la OMS, realizó una evaluación para determinar la situación de la tuberculosis a nivel mundial en ese momento. Según los resultados de esa evaluación, en 1990 hubo 1,722 millones de infectados por *M. tuberculosis*, ocho millones de casos nuevos de TB y de 2.6 a 2.9 millones de defunciones por esta misma causa¹³.

Se estima que, en la actualidad, de los 8 millones de casos nuevos anuales, 564,000 ocurren en Latinoamérica, 1'400,000 en África, 2'500,000 en el Sudeste de Asia, 2'566,000 en el Pacífico Occidental, 570,000 en el Mediterráneo Oriental y 400,000 en países industrializados y Europa. Por otra parte de los 3 millones de fallecimientos registrados 250,000 ocurren en América Latina, 675,000 en África, 950,000 en el sudeste de Asia, 900,000 en la región del Pacífico Occidental, 175,000 en el Mediterráneo del Este y 50,000 en países industrializados y Europa.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) calcula que la TB fue la causa de muerte de más de 75,000 personas en América Latina y el Caribe en 1995⁵. Más de la mitad de los casos estimados ocurrieron en Brasil, Perú y México⁵.

Asimismo, el crecimiento y envejecimiento de la población pueden aumentar el número de casos de tuberculosis. Además, algunos países pueden estar experimentando un resurgimiento en las tasas de enfermedad, debido a diversos factores incluyendo: (a) el deterioro de la infraestructura de los sistemas de salud pública y el debilitamiento de los programas de control de TB específicamente; (b) las crisis económicas y el crecimiento de las poblaciones marginadas urbanas y rurales con condiciones de vida conducentes a la diseminación de la enfermedad; (c) el avance de la epidemia de la infección por el VIH; y (d) los viajes y las migraciones⁵.

Aproximadamente sólo dos tercios de los casos estimados de TB se reportan en el continente Americano. En consecuencia, 100,000 o más casos pueden no ser diagnosticados ni tratados cada año⁵.

En México, hay alrededor de 30,000 casos nuevos de tuberculosis cada año⁶, aunque se desconoce con exactitud la situación epidemiológica respecto a la TBP, ya que los valores reportados fluctúan entre 17 y 110 casos nuevos por 100,000 habitantes por año^{14,15}.

Conviene destacar que a nivel nacional, a partir de la década de los cuarentas había ocurrido un decremento en las tasas de incidencia de la tuberculosis. Sin embargo, desde 1976 estas cifras se han estabilizado. Para 1993 la tasa notificada es de 17.1 casos por 100,000 habitantes. De haberse conservado la tendencia al descenso la tasa durante 1993 sería de 12.5 casos por 100,000 habitantes en lugar de 17.1, que es la tasa notificada. Esto significa que ha ocurrido un incremento en el número de casos de tuberculosis en los últimos 10 años que representa 27,900 casos adicionales¹⁵, ello sin contar el posible subregistro en el país.

En cuanto a tuberculosis pulmonar, según cifras oficiales, en 1995 la incidencia de casos notificados a nivel nacional fue de 11.5 y en Chiapas de 23.7 casos por 100 mil habitantes-año¹⁶, con lo que Chiapas se ubicó como el noveno lugar a nivel nacional en cuanto a incidencia de casos, aunque en lo relativo a mortalidad por tuberculosis ocupó el primer lugar con una tasa de más del doble que la señalada para el país: 9.4 contra 4.4 por 100 mil habitantes¹⁷.

Dentro del estado de Chiapas, una de las regiones en las que se observa una mayor incidencia de casos de TB, es la región fronteriza¹⁸. Esta región, es una zona bastante deprimida en términos socioeconómicos y de elevada ruralidad: 11 de sus 12 municipios están clasificados como de alta y muy alta marginación¹⁹. Además es una zona con una importante proporción de población indígena y campesina, grupos sociales reconocidos entre los de mayor marginación socioeconómica del país¹⁹, donde además se tienen estudios que denotan la existencia de serios problemas para el diagnóstico de este padecimiento^{20,21}.

III OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar la situación relativa a la tuberculosis pulmonar en zonas de alta y muy alta marginación socioeconómica de la Región Fronteriza de Chiapas, México.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la prevalencia de tuberculosis pulmonar en población tosedora de zonas de alta y muy alta marginación socioeconómica de la Región Fronteriza, Chiapas.
2. Identificar y analizar los problemas relativos al diagnóstico y control de la TBP en el área de estudio.
3. Tipificar la micobacteria en los tosedores identificados como positivos a TBP.

IV HIPOTESIS ESTADISTICAS

Del objetivo específico uno:

La tasa de prevalencia de TBP en población tosedora de zonas de alta y muy alta marginación socioeconómica es mayor que la reportada a partir de las estadísticas oficiales.

Del objetivo específico dos:

Existen problemas de diagnóstico de casos de TBP asociados a la accesibilidad de los servicios de salud.

Del objetivo específico tres:

Al menos 98% de los bacilos de las personas que resulten positivas a TBP, serán *Mycobacterium tuberculosis*.

V MARCO TEÓRICO

1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La tuberculosis es una enfermedad de localización principalmente pulmonar, pero que también puede afectar otros órganos del ser humano. Es ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis* en un 98 a 99% de todos los casos y menos frecuentemente por *M. bovis* (alrededor del 1%). *M. tuberculosis* es un parásito específico de la especie humana, que sólo se multiplica naturalmente en ella, se transmite por vía aérea y aquellos infectados que llegan a desarrollar una enfermedad tuberculosa pulmonar, con lesiones extensas donde se producen poblaciones de millones de bacilos, se convierten en las fuentes de infección en la comunidad²².

La historia natural de la infección por *M. tuberculosis* se conoce desde hace muchos años. En aquellas regiones donde existe una prevalencia alta de infección tuberculosa, la infección primaria ocurre en la temprana infancia. El desarrollo de la tuberculosis activa depende de varios factores entre los que se cuentan el sistema inmunológico del huésped, estados fisiológicos como el embarazo, padecimientos sistémicos asociados como la diabetes mellitus y/o el tratamiento con inmunosupresores. Asimismo, la infección por VIH es el factor de mayor riesgo para la reactivación de la tuberculosis latente y se ha estimado en 7% anual²³. A su vez, la letalidad de la enfermedad depende principalmente de la accesibilidad a los servicios de salud: de acuerdo a este factor, entre 10 y 50% de los pacientes mueren en períodos que varían de 1 a 10 años¹⁵.

2. AGENTE

El término bacilo tuberculoso designa dos especies de la familia Mycobacteriaceae del orden Actinomycetales: *M. tuberculosis* y *M. bovis*. En la actualidad la enfermedad debida a *M. bovis* es poco frecuente. En realidad el bacilo tuberculoso incluye a todos los miembros del "complejo tuberculosis", que son *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*¹⁵. El género *mycobacterium* incluye organismos parásitos, saprófitos y formas intermedias.

M. tuberculosis es un bacilo delgado de extremidades redondeadas, con longitud de 2 a 5 μm y diámetro de 0.2 a 0.3 μm ; es inmóvil, carece de cápsula o esporas, no tiene ramificaciones y difícilmente se tiñe con los métodos tradicionales. Se tiñe de color rojo violáceo con el método de Ziehl-Neelsen y una vez teñido es resistente a la decoloración con la mezcla de ácidos minerales fuertes y alcohol, de ahí el nombre de ácido alcohol resistente¹⁵.

Esta última es su principal característica y se debe a la composición de su pared celular, rica en lípidos de alto peso molecular. Todos los microorganismos que se tiñen con la técnica de Ziehl-Neelsen son llamados "bacilos ácido-alcohol resistentes" o BAAR²⁴.

Al teñirse con fluorocromos con la mezcla de auramina-rodamina aparece con fluorescencia de color amarillo intenso. *M. tuberculosis* crece lentamente, y forma colonias no pigmentadas, produce niacina, reduce nitratos, produce catalasa, es sensible al calor, es inactivada por calentamiento a 68° C, con un pH 7 y es sensible a isoniacida. Las cepas resistentes a isoniacida de *M. tuberculosis* no producen catalasa¹⁵.

La composición química de *M. tuberculosis* es compleja. Su pared celular posee un alto contenido de lípidos (aproximadamente 20 a 40% del peso seco de la pared), lo que explica su carácter hidrófobo; la pared está constituida por una red de glucopéptidos con uniones cruzadas, llamada mureína o mucopéptido. Entre otros lípidos se encuentran: las ceras (ésteres de ácidos grasos con alcoholes), tal como la cera D, que es un micósido de alto peso molecular que contiene ácidos micólicos (ácidos grasos ramificados hidroxilados), así como un glucopéptido, y se ubica en la parte basal de la pared celular; y los glucolípidos, denominados también micósidos (compuestos lipídicos solubles en los cuales las fracciones de lípidos y carbohidratos están unidas covalentemente).

Asimismo, los glucolípidos, aunque no están unidos a la pared celular, son importantes moléculas de superficie entre los cuales se encuentran el factor cordón, los sulfolípidos, los micósidos y los lipopolisacáridos²⁵.

Los principales polímeros que constituyen la pared celular son el peptidoglicano y el arabinogalactano-micolato. Este último se asocia de forma no covalente al factor cordón, así como a varios sulfátidos, glucopéptidos y glicolípidos fenólicos²⁶.

El componente polisacárido está constituido por dos aminoazúcares, la glucosamina y el ácido murámico, y otros que se hallan unidos químicamente con los lípidos presentes en la pared celular, tales como, la manana, la arabinomanana y el arabinogalactano

Cabe destacar que el factor cordón o de acordonamiento identificado en la mayoría de las micobacterias (6,6-dimicolato de trehalosa), debido a que funciona como tóxico, es en gran parte responsable de la virulencia de las cepas, así como también está involucrado en el tipo de crecimiento de algunas cepas de *M. tuberculosis*, ya sea como "cuerdas" o "trenzas" en algunos medios de cultivo.

En conjunto todos los componentes de la pared celular son los responsables de la resistencia bacteriana a la desecación, de su afinidad tintorial, de sus efectos tóxicos, de su capacidad adyuvante y de la inducción de la respuesta inmune y de hipersensibilidad²⁷. Asimismo, respecto a la pigmentación, esta es una propiedad genética de algunas especies: los carotenos son específicos de especie y algunos de ellos son fotoinducibles²⁴.

El bacilo es aerobio estricto, requiere presiones parciales de oxígeno entre 120-150 mm de Hg, temperatura ambiente de 38°C, pH neutro, humedad moderada, obscuridad y nutrientes de origen celular ricos en nitrógeno²⁴.

3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

La Unidad de Tuberculosis de la OMS realizó un ejercicio para estimar la situación de la tuberculosis, analizando la prevalencia de la infección tuberculosa, la morbilidad y la mortalidad anual por tuberculosis a nivel mundial. De acuerdo a estas estimaciones, el número de individuos que para 1990 estaban infectados en el mundo por *M. tuberculosis* era de 1,722 millones. Esta frecuencia fue calculada mediante un modelo que consideró

el riesgo anual de infección, medido a partir de encuestas realizadas durante los últimos 10 años y la distribución por grupos etáreos en la población. Se estimó también que durante 1990, globalmente se presentaron 8 millones de casos nuevos de tuberculosis. Este cálculo se realizó con base en el número de casos bacilíferos por unidad de riesgo anual de infección y el número de casos negativos a baciloscopia por cada caso bacilífero. Se estimó asimismo, que durante 1990 se presentaron de 2.6 a 2.9 millones de defunciones debidas a tuberculosis, esto con base en la cobertura de servicios calculada a partir de la comparación entre el número de casos notificados y el número de casos esperados, suponiendo que fallecen 50% de los pacientes no tratados y 15% de los casos notificados¹⁵.

En México, la mortalidad por tuberculosis en todas sus formas en 1995 fue de 5.1 por 100,000 habitantes; sólo por tuberculosis pulmonar hubo 4,023 defunciones, lo que equivale a 11 muertes diarias y más de 90,000 años potenciales de vida perdidos. Para 1996, último año del que se tiene registro, la mortalidad asociada a TBP fue de 4.3 en igual denominador, con un total de 3,976 muertes.

Respecto a la morbilidad registrada por TBP durante los últimos años, las estadísticas oficiales no sólo no muestran un descenso de la enfermedad, sino por el contrario, una tendencia ligeramente a la alza: así, mientras en 1990 se registró una tasa de incidencia de TBP de 14.27 por 100,000 habitantes, en 1997 dicho indicador fue de 15.8. Sin embargo, proyecciones de la propia Secretaría de Salud, ubican al país en el año 2,000 con una tasa de incidencia de TBP de 19.8 por 100,000 habitantes²⁸.

No obstante, estimaciones de la Organización Mundial de la salud, señalan para el caso de México, una tasa de incidencia de tuberculosis (en todas sus formas) de 110 casos nuevos por 100,000 habitantes-año. Si se asume que la TBP supone alrededor del 50% del total de casos de tuberculosis en todas sus formas en los países en vías de desarrollo, la incidencia de TBP en México representaría al menos 50-55 nuevos casos por cada 100,000 habitantes-año²⁹.

Investigadores del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE)¹⁵, estimaron, a partir del modelo de historia natural realizado por Miller (basado en el riesgo anual de infección, la cobertura de vacunación por BCG en población total y la eficacia de la vacuna), el número "real" de casos de tuberculosis que ocurren en nuestro país es de 51.7 casos por 100,000 habitantes que estarían distribuidos en 20,825 casos de TBP y 24,990 de tuberculosis extrapulmonar con un total de 45,815 casos, lo que indicaría que, según dichos cálculos, la tasa notificada de TB, subestima tres veces la tasa real de nuestro país.

Para el caso de Chiapas, es importante señalar que aún cuando en morbilidad, esta entidad ha ocupado del 5º al 9º lugar a nivel nacional durante el período 1992-1997 (Cuadro 1), invariablemente ha ocupado el primer lugar de mortalidad por este padecimiento de 1992 a 1996, último año del que se tiene notificación oficial (Cuadro 2).

CUADRO 1. TUBERCULOSIS PULMONAR EN MÉXICO Y EN EL ESTADO DE CHIAPAS. MORBILIDAD 1992-1997 (TASAS POR 100,000 HABITANTES-AÑO SIN ESTANDARIZAR)

| Año | México* | Chiapas* | Lugar a nivel nacional |
|------|---------|----------|------------------------|
| 1992 | 13.66 | 23.33 | 9° |
| 1993 | 8.66 | 22.66 | 9° |
| 1994 | 14.99 | 20.59 | 5° |
| 1995 | 11.52 | 23.70 | 6° |
| 1996 | 15.38 | 23.60 | 7° |
| 1997 | 15.58 | 27.15 | 7° |

* Tasa por 100,000 habitantes-año

Fuente: Año 1992: SSA, Anuario Estadístico 1992; Año 1993: SSA, Anuario Estadístico 1993; Año 1994: SSA, Anuario Estadístico 1994; Año 1995: SSA, Anuario Estadístico 1995; Cálculos efectuados a partir de: 1. Número de casos de TBP reportados en Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Epidemiología* 1996;13(2):6. Estimaciones poblacionales para 1995 de: SSA, Anuario Estadístico 1995. Año 1996: Cálculos efectuados a partir de: 1. Número de casos de TBP reportados en Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Epidemiología* 1997;14(52):7. Estimaciones poblacionales para 1995 de: SSA, Anuario Estadístico 1995. Año 1997: Cálculos efectuados a partir de: 1. Número de casos de TBP reportados en Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Epidemiología* 1997;14(52):7, hasta la semana número 50 y 2.

CUADRO 2. TUBERCULOSIS PULMONAR EN MÉXICO Y EN EL ESTADO DE CHIAPAS. MORTALIDAD 1992-1996 (TASAS POR 100,000 HABITANTES-AÑO SIN ESTANDARIZAR)

| Año | México* | Chiapas* | Lugar a nivel nacional |
|------|---------|----------|------------------------|
| 1992 | 5.2 | 12.5 | 1° |
| 1993 | 4.8 | 11.7 | 1° |
| 1994 | 4.6 | 11.0 | 1° |
| 1995 | 4.4 | 9.4 | 1° |
| 1996 | 4.3 | 9.4 | 1° |

* Tasa por 100,000 habitantes/año

Fuente: Año 1992: SSA, Mortalidad 1992; Año 1993: SSA, Mortalidad 1993; Año 1994: SSA, Mortalidad 1994; Año 1995: SSA, Mortalidad 1995; SSA, Mortalidad 1996.

4. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

El ser humano es el huésped natural de *M. tuberculosis*. Se trasmite persona a persona a través de las gotas de saliva. El ganado vacuno es el huésped natural de *M. bovis* y la transmisión al humano se efectúa por la ingestión de leche no pasteurizada.

Aunque la tuberculosis ocupa un lugar bajo entre las enfermedades transmisibles en cuanto a infecciosidad por unidad de tiempo de exposición, una exposición prolongada de algunos contactos, en especial de miembros de la familia en el hogar, puede hacer que el riesgo de contraer la infección termine por causar enfermedad en el término de un año¹⁵.

M. tuberculosis se transmite por la inhalación de pequeñas gotas de secreción que contienen el bacilo viable y cuya fuente son los hospederos con enfermedad activa. Estas pequeñas gotas se producen cuando el enfermo tose, estornuda o habla. Ocasionalmente también puede darse la transmisión durante la manipulación de muestras biológicas en el laboratorio clínico. Aquí cabe señalar que las gotas de mayor importancia para la transmisión de la enfermedad, son las de 1 a 5 micras de diámetro, ya que éstas pueden quedar suspendidas en el aire, pudiendo permanecer por largo tiempo en un espacio cerrado³⁰. Se considera que las gotas de mayor tamaño no sirven como vehículos efectivos en la propagación de la infección, debido a que no quedan suspendidas en el aire, y aún en el caso de ser inhaladas, no llegan al alvéolo ya que generalmente quedan atrapadas en la mucosa orofaríngea o en la pared de la tráquea y bronquios principales, siendo posteriormente eliminadas con el moco³⁰.

5. FACTORES RELACIONADOS A TUBERCULOSIS PULMONAR

5.1 RESPUESTA INMUNE DEL ORGANISMO ANTE LA INFECCION POR *M. tuberculosis*

La vía más común de entrada del bacilo al organismo humano, es la vía respiratoria, a través de la inhalación de aire contaminado con gotitas de saliva aglutinadas con esputo.

El organismo humano, ante la infección por *M tuberculosis*, origina una respuesta humoral y celular, ésta última llamada de hipersensibilidad tipo IV.

Los bacilos inhalados llegan a los alvéolos y son ingeridos por los macrófagos alveolares, pudiendo suceder que: los bacilos sean destruidos o inhibidos por los macrófagos, o bien que los bacilos se multipliquen intracelularmente.

En la respuesta humoral, a pesar de la gran variedad de inmunógenos en *M tuberculosis*, la respuesta del organismo dada por la formación de anticuerpos ante el bacilo, es limitada. Ello se explica debido al carácter intracelular de la infección.

Por su parte, la respuesta inmune celular es debida a una gran activación de los macrófagos, en donde la citocina (interleucina (IL) -12), producida por estas células, activa a los linfocitos T (Th1 CD4+), quienes a su vez liberan citocinas [interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral tipo beta (TNF- β), IL-3 y, factor estimulante de crecimiento de monocitos y macrófagos (GM-CSF, GM-GF, por sus siglas en inglés)], que a su vez activan a un mayor número de macrófagos.

Dicha activación consiste en una actividad fagocítica mayor, un aumento en el número de lisosomas y mayor producción de enzimas lisosómicas, que, aunado a la producción ya mencionada de las citocinas, contribuye a incrementar de manera importante los mecanismos de muerte intracelular, en este caso, tanto para los propios macrófagos, como para *M tuberculosis*.

Sin embargo, la activación de los macrófagos es temporal, persistiendo sólo durante unas semanas. Si la respuesta no es eficaz para eliminar al bacilo, es decir, si hay un estímulo antigénico persistente, las citocinas promoverán la diferenciación de los macrófagos a células epiteloideas, las cuales liberarán gran cantidad de TNF- α y algunas de estas células se fusionarán, originando células gigantes multinucleadas, características de las lesiones granulomatosas³⁰.

La inmunidad celular se distingue por la presencia de dos tipos de respuesta; en una, los bacilos son fagocitados y destruidos por los macrófagos como resultado de la activación de citocinas producidas por linfocitos T cooperadores (T CD4+); particularmente IFN- γ ; el otro tipo de respuesta, conduce a la lisis de células infectadas y es mediada por los linfocitos T citotóxicos (CD8+)³⁰.

Cabe señalar, que la respuesta celular del organismos se encuentra asociada a algunas de los componentes de la pared celular de *M. tuberculosis*, entre los que se pueden mencionar: el factor cordón, sulfolípidos y micósidos, los cuales pueden ser directamente tóxicos para las células hospederas, ya que pueden impedir los mecanismos efectores que controlan en condiciones normales la duplicación celular o bien afectar el equilibrio entre las citocinas que fomentan el crecimiento y las que lo inhiben.

El factor cordón, produce citotoxicidad sistémica activa y la liberación de los factores quimiotácticos por parte del macrófago; provoca un granuloma crónico y puede servir como adyuvante inmunológico; también ataca a la membrana mitocondrial provocando lesión funcional de las respuestas asociadas a la membrana y la fosforilación oxidativa³¹.

Los sulfolípidos inhiben la activación y unión de fagosomas-lisosomas en los macrófagos; aumentan la secreción de las monocinas y la formación de granulomas, bloquean la liberación de superóxidos por interferir con los mecanismos de fosforilación, y reducen la actividad bactericida del monocito, además de intensificar la toxicidad del factor cordón³².

Por su parte, los micósidos (glucolípidos y glucopeptidolípidos), le confieren a *M. tuberculosis* una protección contra el ambiente hostil.

Otros componentes de *M. tuberculosis* que intervienen en la respuesta celular, son el ácido tuberculoesteárico, que estimula la fagocitosis de las células mononucleares y provoca caseificación, metamorfosis del tejido conectivo, acúmulo de células epiteloideas y la formación de células gigantes polinucleadas, así como la cera D, que provoca un

estado de hipersensibilidad de tipo retardado (en combinación con las proteínas del bacilo) y actúa como adyuvante en la producción de anticuerpos³³.

Si los microorganismos no son eliminados en su totalidad, viene una etapa conocida como simbiosis. En esta fase, los macrófagos no producen daño tisular evidente, ni tampoco afectan a los bacilos; de igual manera, éstos no dañan a los macrófagos, y en este período hay una gran proliferación bacilar, con un importante reclutamiento de macrófagos en el sitio de la lesión. Ocurre entonces la formación de granulomas, como respuesta al desarrollo de una intensa reacción inmune de tipo celular.

El granuloma tuberculoso está constituido por acumulación de macrófagos, células epiteloides, células gigantes multinucleadas (macrófagos fusionados con núcleos en la periferia, "células gigante tipo Langhans") y linfocitos T rodeando al granuloma. En el centro del mismo existe necrosis caseosa que habitualmente se licuifica, permitiendo la eliminación de los bacilos a través de los bronquios, así como su diseminación a otras áreas del parénquima pulmonar y al resto del organismo. Esta diseminación se lleva a cabo por vía hematogena al erosionarse los vasos sanguíneos adyacentes. La licuefacción del material caseoso finalmente da lugar a la formación de cavidades y fibrosis de los órganos afectados³⁰.

Si bien los granulomas, al encapsular a las micobacterias, las protege de la acción del sistema inmune, también aísla a los macrófagos activados y en extensión a sus productos tóxicos, previniendo de esta manera el daño a los tejidos vecinos. Además, los macrófagos activados localizados en el centro del granuloma, sobre todo de aquellos de mayor tamaño, quedan aislados y mueren probablemente, por la combinación de falta de oxígeno y los efectos tóxicos de sus propios productos, dando lugar a la necrosis caseosa³⁰.

En el paciente con tuberculosis, los granulomas pueden seguir uno de tres caminos: romperse y los bacilos diseminarse a bronquios; curarse formando fibrosis y calcificación; y/o, romperse y diseminarse a otros lugares³⁴.

A su vez, el daño tisular ocasionado por el proceso infeccioso puede ocurrir por:

- La liberación de linfocinas producidas por los linfocitos T, que pueden ser tóxicas a ciertas concentraciones
- La toxicidad del factor cordón liberado en gran cantidad por las micobacterias, como resultado del proceso inmune de hipersensibilidad retardada
- La reacción antígeno-anticuerpo, que agrega complejos inmunes en el tejido necrótico, activando a la cascada del complemento y destruyendo a las células huésped
- La liberación de enzimas hidrolíticas liberadas por los macrófagos, tales como las proteinasas y las lipasas, así como los granulocitos que matan directamente al tejido
- Reacciones intermedias de O_2 (H_2O_2 , O_2^- y OH^-) producidas por macrófagos y granulocitos, que también causan daño a los tejidos; y,
- La liberación del factor necrosis tumoral proveniente de macrófagos y linfocitos²⁵.

Ahora bien, cuando el proceso tiende a prolongarse, los macrófagos que están crónicamente infectados pierden su capacidad de activación, situación que los convierte en reservorios de las micobacterias, las cuales quedan de esta forma, protegidas del ataque del sistema inmune. Sin embargo, la actividad citotóxica de los linfocitos T puede destruir un número limitado de células infectadas, esta actividad está mediada por el IFN- γ y el TNF- β ³⁰.

En este punto, también debe mencionarse a la hipersensibilidad de tipo retardado (HTR), el cual es un mecanismo por el que se destruyen los macrófagos no activados cargados de

bacilos, lo que contribuye a disminuir o eliminar, el ambiente favorable para el crecimiento bacteriano, produciéndose entonces, la necrosis en la lesión tuberculosa con infiltración de linfocitos y macrófagos.

A su vez, las micobacterias poseen diversos mecanismos de evasión de la respuesta inmune del hospedero, entre los que se encuentran:

- Dentro del macrófago, los bacilos se reproducen en las vesículas llamadas fagosomas, en donde permanecen ocultas a las inmunoglobulinas o a los linfocitos T citotóxicos.
- Para mantenerse en el ambiente hostil que representa el interior de una célula fagocítica, son capaces de inhibir la fusión del fagosoma con las vesículas lisosomales, impidiendo que viertan su contenido en el fagosoma.
- Son capaces de prevenir la acidificación al interior de las vesículas, necesaria para la activación de las proteasas contenidas.
- Mediante la secreción de catalasa, pueden formar agua a partir del peróxido de hidrógeno, eliminando así el sustrato, para que la mieloperoxidasa forme compuestos altamente tóxicos como el hipoclorito.
- Pueden liberar lipoarabinomana, la cual interfiere con la capacidad de respuesta de los macrófagos a los estímulos del IFN- γ ; y,
- Las micobacterias por sí mismas pueden destruir a la célula fagocítica³⁰.

5.2 FACTORES FARMACOLÓGICOS

A principios de la década de los 60's, se realizaron estudios *in vitro*, demostrándose que en cultivos sometidos durante pocas horas a la acción de una droga antifimica, era posible inhibir la multiplicación bacilar por días e incluso semanas⁶. No obstante, de los casos de

TB que se registran e inician tratamiento en América Latina y el Caribe, la OPS estima que menos del 70% terminan su tratamiento como curados⁵.

Paradójicamente, el uso indiscriminado de antibióticos ha dado como resultado la aparición de cepas resistentes y que los medicamentos ya no sean tan efectivos para el control de las enfermedades³⁵.

Así, diversos estudios han demostrado que mientras en cepas silvestres es muy remota la posibilidad de que aparezcan bacilos resistentes⁶, en pacientes tratados a base de monoterapia -ya sea con estreptomina o isoniacida-, a pesar de que primeramente mostraban una mejoría sustancial durante los primeros meses, posteriormente recaían con aparición de nuevos síntomas, progresión en las lesiones radiológicas y reaparición de baciloscopias positivas (todo ello explicado por el proceso de selección bacilar, con proliferación de los mutantes resistentes⁶). De hecho, debe señalarse que, al combinar dos o más medicamentos cada uno actúa sobre su respectiva población sensible.

Por ejemplo, la rifampicina interfiere la formación del ácido ribonucleico y por tanto, en la duplicación y el metabolismo celular; la isoniacida interfiere la síntesis del ácido micólico (indispensable para la formación de la pared celular); la estreptomina interfiere la síntesis de proteínas plasmáticas favoreciendo la producción de proteínas no útiles; y, la pirazinamida interfiere el metabolismo que interviene en el transporte de oxígeno⁶.

A partir de estas consideraciones, se puede concluir que las bases farmacológicas del tratamiento antituberculoso efectivo deben tomar en cuenta la utilización de politerapia y el uso de una primera fase intensiva del tratamiento que destruya en forma masiva a la población bacteriana. De igual manera, la asociación de las drogas debe comprender aquellas con acción bactericida y esterilizante (éstas últimas con acción sobre los bacilos persistentes). Finalmente, debe recordarse que las drogas utilizadas deben actuar en los diversos sitios de ubicación de la población bacteriana⁶.

5.3 MULTIRRESISTENCIA

En años recientes, en la mayoría de los países se ha reportado un incremento de la resistencia a los medicamentos utilizados contra la tuberculosis³⁶. La resistencia del *M. tuberculosis* a los medicamentos se ha convertido en uno de los factores que pueden impedir que un enfermo llegue a la curación; este problema se conoce desde 1946, cuando se utilizó el primer fármaco con éxito (estreptomina).

En una población de varios millones de gérmenes, existe un determinado número de bacilos, que de manera natural, tienen un comportamiento diferente debido a cambios genéticos. Estos mutantes pueden responder a los antimicrobianos de manera distinta al resto de la población²².

La resistencia se origina por mutación espontánea; esto es independiente de que el bacilo haya sido expuesto al medicamento. En teoría, los mutantes resistentes escapan a la acción de la droga de varias maneras, mediante alteraciones estructurales en los componentes microbianos que interfieren o impiden la penetración del fármaco, desarrollando vías metabólicas no susceptibles, o bien a través de mecanismos eficientes de degradación o destrucción de la droga.

Las mutantes resistentes se presentan en poblaciones bacilares de un enfermo sin tratamiento previo, 1 en 10^6 para isoniácida y estreptomina, 1 en 10^5 para etambutol y 1 en 10^8 para rifampicina.

Cuando la población bacilar se pone en contacto con la droga, esta causa la muerte de los bacilos sensibles, pero se favorece la multiplicación de los resistentes. Con el tiempo, y como resultado de la acción del medicamento como agente selectivo, la población resistente sustituirá a la originalmente sensible. Este fenómeno, llamado mutación-selección, es la causa del fracaso cuando se utiliza un solo medicamento (monoterapia) y es la razón fundamental del uso simultáneo de tres o más medicamentos en el tratamiento³⁶. Las drogas más efectivas para prevenir la resistencia son la isoniácida y la

rifampicina. Es por ello que se conoce como multidrogorresistencia a la presentación de resistencia a ambos medicamentos^{36,37}.

Desde el punto de vista epidemiológico se conocen tres tipos de resistencia:

1. Resistencia adquirida o secundaria, que se presenta en pacientes nuevos en el curso del tratamiento debido a la mutación-selección producida por la incorrecta administración de la quimioterapia^{36,38}.
2. Resistencia primaria, que se presenta desde el inicio del tratamiento en pacientes que nunca lo han recibido, pero que fueron contagiados por un enfermo con bacilos resistentes^{36,38}.
3. Resistencia inicial, observada en pacientes que ingresan al tratamiento aparentemente no tratados con anterioridad; incluye tanto la auténtica resistencia primaria como la adquirida no descubierta. El uso de este concepto es cada día más común debido a la dificultad para verificar si el paciente realmente es o no virgen al tratamiento³⁶.

Por lo general, la resistencia primaria se limita a un solo fármaco, que suele ser la estreptomina, en tanto que la secundaria, suele involucrar a dos o más antifímicos³⁷. Clínicamente, la resistencia secundaria se observa en dos situaciones: 1) cuando un enfermo presenta baciloscopías positivas después del cuarto mes de farmacoterapia sostenida, situación que indica fracaso terapéutico; y 2) cuando un enfermo vuelve a ser tratado después de haber suspendido el tratamiento durante algún tiempo o de manera posterior a haber sufrido una recaída.

En México, en un análisis realizado en 1,811 cepas del laboratorio de referencia del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico (INDRE)³⁹, se encontró que la resistencia primaria ha permanecido estable en los últimos años y que la resistencia secundaria mostraba tendencias al incremento. En los casos de resistencia primaria la mayor frecuencia de resistencia se presentó a estreptomina, isoniácida y protionamida,

sin embargo la resistencia secundaria fue más frecuente a isoniacida, estreptomycin y rifampicina que son los antibióticos de mayor uso.

Finalmente, en este apartado debe tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- La resistencia múltiple a drogas de *M. tuberculosis*, por lo menos para la isoniacida y la rifampicina, es debido al abandono del tratamiento y a los programas de tratamiento pobremente supervisados
- En la inmunidad celular, es importante la respuesta de los linfocitos T cooperadores (CD4+) ya que se ha visto la correlación de mayor severidad de la infección en pacientes infectados con el VIH, quienes tienen disminuida esta población celular. En este tipo de pacientes se ha observado un desarrollo más rápido de la infección de TB a la enfermedad, así como una mayor frecuencia de enfermedades extrapulmonares³⁸.

5.4 TUBERCULOSIS E INFECCIÓN POR VIH

La TB constituye la tercera infección en frecuencia que presentan los pacientes con SIDA, antecedida solamente por candidiasis y neumonía por *Pneumocystis carinii*³. Sin embargo, es una de las pocas enfermedades contagiosas, prevenible y curable que se presenta en un individuo positivo a VIH⁴.

En las personas VIH positivas pueden darse las siguientes situaciones:

- Mayor frecuencia de reactivación de TB a niveles relativamente moderados de inmunosupresión, con conteos de los linfocitos T cooperadores (CD4+) entre 300 y 400 células/mm³
- Mayor frecuencia de infección ante la exposición al bacilo

- Mayor progresión a TB primaria
- Mayor posibilidad de reinfección exógena en individuos que ya han padecido TB
- Infección y desarrollo de enfermedades por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a uno o más antifímicos³.

En términos generales, los efectos de co-infección por VIH y *M. tuberculosis* se dan tanto para una mayor progresión de seropositividad a SIDA, como de la progresión de infección por *M. tuberculosis* a la forma clínica de TBP. En pacientes infectados por VIH, la infección por *M. tuberculosis*, debido al deterioro de la respuesta inmune, puede convertirse en un co-factor de suma importancia que conlleve a una mayor producción viral, así como a un aceleramiento del colapso del sistema inmune³⁸; la infección con *M. tuberculosis* es un potente activador de la producción viral en células blanco con infección latente de VIH (un 8% anual y 30% sobre el tiempo de vida⁴⁰); en forma adicional, a niveles experimentales se ha observado que *M. tuberculosis* estimula la replicación del VIH-1 *in vitro*, por lo que se ha formulado la hipótesis de que esto puede ocurrir *in vivo*; es decir, que la presencia de infección tuberculosa en un individuo VIH positivo, acelere la progresión de la infección por VIH a SIDA³.

Asimismo, dado que gran parte de las defensas del organismo en contra de *M. tuberculosis* se basan en la participación de los linfocitos T cooperadores (CD4+), y que el VIH es una de las principales células que ataca, en los casos en que una persona es infectada por el VIH, el organismo que también esté infectado por *M. tuberculosis* queda con menor capacidad de respuesta inmune, por lo que, en este tipo de pacientes, hay un desarrollo más rápido de la infección de TB a la enfermedad, así como una mayor frecuencia de enfermedades extrapulmonares³⁸.

En consecuencia, las características clínicas de los pacientes con TB que presentan coinfección (*M. tuberculosis* y VIH) difieren entre los VIH positivos y negativos. Esta diferencia es debida principalmente al grado de inmunodeficiencia que tengan los

pacientes. A medida que el sistema inmunológico está más afectado, con mayor frecuencia se observan formas extrapulmonares, principalmente miliar, linfática, en sistema nervioso central, tejidos blandos, médula ósea, vías genitourinarias, hígado y sangre^{3,15}.

En forma adicional, este tipo de pacientes presenta con mayor frecuencia efectos adversos a los medicamentos, mayor mortalidad, mayor frecuencia de recaídas, mayor presencia de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* y mayor posibilidad de reinfección exógena con cepas resistentes, después del tratamiento adecuado de cepas susceptibles^{3,15}.

En países como el nuestro, con población tuberculizada, predominan las localizaciones pulmonares de tuberculosis por multiplicación del bacilo tuberculoso, ubicado en focos inactivos de infecciones remotas. En cambio, el mecanismo más frecuente que se da en población poco tuberculizada, es la progresión de una infección tuberculosa reciente, en quienes la inmunodeficiencia por VIH, acelera el paso de infección a enfermedad tuberculosa⁴.

5.5 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Entre los aspectos demográficos descritos que influyen en la aparición y desarrollo de la TBP, se encuentra la edad de las personas (mayor "riesgo" de aparición en las personas de 15 a 44 años). No se encontraron reportes que asociaran a otro tipo de factores demográficos (tales como el sexo), salvo el propio crecimiento de la población (aumento de la población susceptible).

5.6 ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS A LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Los principales factores socioeconómicos reportados en la literatura, son entre otros: pobreza, marginación y condiciones asociadas tales como desnutrición, hacinamiento, bajos niveles educativos y bajos niveles de ingreso.

5.7 ASPECTOS RELACIONADOS A LOS SERVICIOS DE SALUD

El principal impedimento que contribuye a que no se tenga una adecuada prevención y control de la TBP, es la falta de infraestructura y recursos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, así como la falta de sensibilización, capacitación, supervisión y evaluación del personal de salud, lo que trae como consecuencia, entre otros aspectos: problemas de accesibilidad a los servicios en los núcleos poblacionales de mayor marginación socioeconómica, bajos niveles diagnósticos en las unidades de salud (tanto por actitudes indiferentes de los prestadores de servicios, como por problemas relativos a la toma y procesamiento de muestras de esputo), falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes⁹, aumento de cepas resistentes (drogo-resistencia), escasa participación del personal a nivel comunitario en la búsqueda activa de tosedores, falta de seguimiento y continuidad a la atención de los pacientes ya detectados y, problemas de mala calidad de la atención y otras barreras de acceso a nivel comunitario^{18,20}.

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, se reconocen de manera esquemática, las siguientes formas de desarrollo de la enfermedad: a) primoinfección tuberculosa o complejo primario; b) tuberculosis hematógena o de diseminación linfática; y, c) tuberculosis de reinfección o tuberculosis post-primaria.

6.1 PRIMOINFECCIÓN TUBERCULOSA (COMPLEJO PRIMARIO)

Se presenta en personas que no han tenido contacto previo con el bacilo y suele ocurrir en los primeros años de vida. La infección primaria habitualmente comienza en aquellos segmentos del pulmón cuya mayor aireación favorece el depósito de los bacilos inhalados, tales como los lóbulos inferior y medio, la lingula y el segmento anterior de los lóbulos superiores. En la mayoría de los casos ocurre un foco único, aunque en una cuarta parte de los casos pueden ocurrir focos múltiples¹⁵. Por lo general la primoinfección tuberculosa pasa inadvertida y en muy pocas ocasiones evoluciona a tuberculosis.

6.2 DISEMINACIÓN HEMATÓGENA (O GENERALIZADA)

Las bacterias son ingeridas por macrófagos alveolares; sin embargo, se multiplican destruyendo a los fagocitos, se acumulan macrófagos y linfocitos que ingieren a los bacilos y poco a poco se desarrolla un área de neumonitis. Si no se logra controlar la infección, los bacilos pasan al torrente sanguíneo y llegan a las áreas que favorecen su crecimiento, como son los ganglios linfáticos, los riñones, las epífisis de los huesos largos, los cuerpos vertebrales, las áreas meníngeas adyacentes al espacio subaracnoideo y, particularmente, la región apical posterior de los pulmones¹⁵.

M. tuberculosis produce una inflamación granulomatosa, es decir, hay acúmulos de linfocitos, macrófagos y otras células como respuesta del sistema inmune del organismo, en donde éstos elementos celulares cercan a los bacilos, conteniéndolos, o destruyéndolos, lo cual no parece ocurrir en el enfermo tuberculoso⁴¹.

En los niños pequeños y en algunos adultos y ancianos, el foco primario puede extenderse y ocasionar un proceso neumónico. El crecimiento de los bacilos se inhibe cuando se desarrolla la respuesta inmune celular, lo que ocurre en la mayoría de los sujetos. Antes de ello, tanto el foco inicial como los focos metastásicos pueden determinar la evolución subsecuente hacia la enfermedad progresiva, que se conoce como tuberculosis primaria¹⁵.

Es frecuente que en los muy jóvenes ocurra diseminación linfohematógena ocasionando meningitis tuberculosa. Sin embargo, en la mayoría de los casos la infección primaria evoluciona a infección latente¹⁵.

6.3 TUBERCULOSIS DE REINFECCIÓN O DE REACTIVACIÓN (POSTPRIMARIA)

Cuando el sistema inmunológico del paciente se debilita, ocurre la reactivación de la infección latente. El enfermo desarrolla entonces tuberculosis activa y presenta ataque al estado general, pérdida de peso, fatiga, fiebre, sudoración nocturna, generalmente con afección pulmonar que se manifiesta a través de la presencia de síntomas como tos crónica, hemoptisis y dolor pleural. El estudio radiológico muestra cavitaciones que pueden ser únicas o múltiples y que habitualmente se localizan en los lóbulos superiores y están rodeadas por infiltrado parenquimatoso¹⁵.

En este tipo de tuberculosis, la enfermedad extrapulmonar es mucho menos frecuente que la pulmonar, aunque puede afectar cualquier órgano o tejido, incluyendo las meninges, los ganglios, la pleura, los riñones, el pericardio, las articulaciones, los huesos, la laringe, la piel, los intestinos, el peritoneo y los ojos.

La reproducción y multiplicación de *M. tuberculosis* está en razón directa de las condiciones naturales del huésped y que esto determina un metabolismo activo, latente e intermitente. El desarrollo de una tuberculosis activa puede deberse a una reactivación endógena o exógena, pero se considera que en las regiones en las que existe una amplia circulación del bacilo es frecuente la reinfección exógena¹⁵.

El comportamiento de la enfermedad también se ve influida por dos condiciones muy importantes: el número de bacilos y la localización de éstos.

Número de bacilos. El bacilo de la tuberculosis es de crecimiento lento y se reproduce una vez cada 16 a 20 horas; sin embargo, esta tasa de crecimiento hace posible que en un término de 2 a 3 semanas, sobrepase la cifra de 10 millones de bacilos y es posible que

alcance miles de millones en un mes. A esta etapa se le conoce como crecimiento logarítmico²².

Localización de la población bacilar. En un mismo paciente existen poblaciones bacilares con diversa ubicación y bajo diferentes condiciones, que determinan su tasa de crecimiento. De esta manera, conviene distinguir las siguientes cuatro situaciones o subpoblaciones bacilares²²:

- **Primera subpoblación (condiciones óptimas).** El bacilo se encuentra en las siguientes condiciones: tensión parcial de oxígeno de 120 mm de Hg, temperatura de 37.5°C, nutrientes, humedad y pH 6.8-7. El metabolismo es muy activo y su crecimiento logarítmico²². Esta primera población está en la superficie de las cavernas, que es el sitio donde existe destrucción celular con nódulos inflamatorios incapaces de impedir la multiplicación bacilar, donde se crean focos de restos celulares semilíquidos, ricos en nutrientes, con pH neutro y apropiada tensión parcial de oxígeno²².
- **Segunda subpoblación.** Se encuentra en condiciones deficientes para su supervivencia, tales como escasez de oxígeno, acidez, disminución de nutrientes y en zonas con actividad inmunitaria. Su metabolismo es lento y su localización corresponde a las áreas con necrosis caseosa. En estas áreas, existen múltiples bacilos, pero el ambiente no es el ideal para su multiplicación salvo por breves periodos²².
- **Tercer subpoblación.** El tercer sitio de ubicación de la población celular es el intracelular y el caseum. En relación a la formación de granulomas tuberculosos, un número importante de macrófagos han fagocitado bacilos, y de acuerdo a la capacidad inmune, estos bacilos serán destruidos por el macrófago o permanecerán en su interior, multiplicándose con dificultad por el pH ácido intracelular (pH 5.6) y la menor tensión parcial de oxígeno, hasta llegar a destruirse. Esta población bacilar denominada intracelular, es menos abundante, no superior a algunos cientos de miles

de bacilos²². Si los bacilos se reproducen en forma persistente dentro de los macrófagos indica deficiencia inmunológica²².

Aquí debe señalarse que la capacidad enzimática genera destrucción no sólo del bacilo sino también de los tejidos, formando y acumulando masas amorfas necrosadas, densas, amarillentas, de pH neutro, pero con baja tensión parcial de oxígeno, en las cuales quedan bacilos englobados, con limitada capacidad de multiplicación y que sólo lo hacen esporádicamente y por breve tiempo. Esta población bacilar del caseum, también es escasa y su número aproximado es de cien mil.

- **Cuarta subpoblación bacilar.** Es la que está en el nódulo fibrótico calcificado separado del ambiente propicio para la multiplicación por acúmulos celulares y fibras de colágena, pero aún viable. No se multiplica, a menos que cambien las condiciones ambientales.

Las últimas tres subpoblaciones pueden soportar bajo las condiciones descritas, meses o hasta 40 años vivos y virulentos⁶. Son los responsables de reactivación endógena o de las recaídas cuando es tratada en forma insuficiente o bajo condiciones de compromiso inmunológico²² y son los denominados bacilos “persistentes”. A estos bacilos se les atribuye la capacidad de mantener la hipersensibilidad a la tuberculina.

7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR

Para llegar al diagnóstico de tuberculosis, el paciente debe ser estudiado clínicamente y con métodos de laboratorio, además de considerar los antecedentes epidemiológicos.

La principal forma de diagnóstico de la tuberculosis descansa en la identificación de la micobacteria ya sea en el esputo o en otro material biológico. A continuación se describen brevemente los principales métodos utilizados para la detección de TBP.

7.1 BACILOSCOPIA

El examen microscópico directo o baciloscopia, es la técnica fundamental en toda investigación bacteriológica en tuberculosis, tanto para el diagnóstico como para el control del tratamiento.

Se estima que se requieren 10,000 organismos por mililitro de esputo para lograr una baciloscopia positiva, por lo que la observación de un sólo organismo en una laminilla es muy sospechosa. Existen dos tinciones fundamentales para la observación de micobacterias: la de Ziehl-Neelsen, que demuestra la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, y la de Truant, que permite que las micobacterias capten un complejo de fluorocromos y se vean fluorescentes. Aunque la técnica de Truant tiene mayor sensibilidad que la de Ziehl-Neelsen, su realización es más costosa, debido a que requiere de un microscopio de luz ultravioleta y de un cuarto oscuro. Para el diagnóstico de la TBP en humanos, la muestra ideal es la baciloscopia de esputo (en otros productos el valor de la baciloscopia es escaso²⁴).

7.1.1 TÉCNICA DE ZIEHL-NEELEN

La muestra de esputo se aplica homogéneamente en 2/3 partes de un portaobjetos, se seca a temperatura ambiente y se fija con calor para realizar la tinción. La tinción consta de tres fases: coloración, decoloración y coloración de contraste.

Para la coloración se aplica fucsina fenificada, calentando con llama de alcohol. Para la decoloración se cubre el extendido con alcohol-ácido. Para la coloración de contraste se cubre con azul de metileno. Para cada paso se quita el exceso con agua corriente de manera indirecta. El conteo se realiza en un microscopio óptico a 100X de forma sistemática, recorriendo de izquierda a derecha²⁴.

Dependiendo del número de bacilos contados se dan los siguientes resultados:

- Negativo (-):** No se encuentran bacilos ácido alcohol resistentes en 100 campos observados
- Positivo (+):** Presencia de menos de un bacilo por campo en promedio, en 100 campos observados
- Positivo (++):** Presencia de uno a diez bacilos por campo en promedio en 50 campos observados
- Positivo (+++):** Presencia de más de 10 bacilos ácido-alcohol resistentes por campo en 20 campos observados.

7.1.2 TÉCNICA DE TRUANT

Esta técnica está basada en la búsqueda por microscopio, con fuente de luz ultravioleta en campo oscuro, de micobacterias coloreadas con una mezcla de fluorocromos. La preparación se fija con calor y se tiñe con una solución de auramina-rodamina. Se lava con agua corriente y la decoloración se realiza con alcohol-ácido al 0.5%, y como colorante de contraste se usa una solución de permanganato. La preparación se observa con el objetivo de 40X y se busca la presencia de bacilos típicos de color dorado²⁴.

7.2 CULTIVO

El cultivo es el método bacteriológico más sensible y específico para descubrir la presencia de micobacterias y en particular de *M tuberculosis* y *M bovis*. Las condiciones necesarias para un buen cultivo son: temperatura óptima entre 35 y 37°C, con un pH de 6.7 a 6.9. El cultivo puede realizarse por dos métodos, la técnica tradicional mediante el desarrollo de colonias características en un medio sólido como el de Lowenstein-Jensen, que tiene la desventaja de que los resultados tardan entre ocho y diez semanas, y la técnica radiométrica (BACTEC), que permite la obtención del cultivo de micobacterias en una o dos semanas¹⁵.

7.2.1 CULTIVO EN MEDIO LOWENSTEIN-JENSEN

En un tubo de ensaye con tapón de rosca, se colocan 2 ml de la muestra y una igual proporción de NaOH al 4% con rojo de fenol (método de Petroff de decontaminación), se agita 20 segundos en un vortex para posteriormente incubar a 37°C durante 15 minutos, posteriormente se centrifuga la muestra. Se desecha el sobrenadante y se le adiciona al sedimento HCl 1N. Se toman de 3 a 3.5 ml y se lleva a cabo la siembra en dos tubos de ensaye con tapón de rosca. Se dejan en una estufa de cultivo a 37°C. Se hace una primera revisión a las 48 horas de hecha la siembra, para saber si existe contaminación o alteración por mala neutralización de la muestra (pH diferente al rango de 6.5 a 7.2). Las posteriores revisiones se hacen a los 7, 30 y 63 días para observar crecimiento de colonias y dar resultados positivos (para un resultado negativo hay que esperar los 63 días)²⁴.

El informe del cultivo se reporta según la siguiente escala:

| | |
|-------------------------|--|
| <i>Negativo (-):</i> | No se observan colonias |
| <i>Positivo 1 a 19:</i> | El número total de colonias en los tubos sembrados es menor a 20 |
| <i>Positivo (+):</i> | Presencia de 20 a 100 colonias |
| <i>Positivo (++):</i> | Colonias separadas (más de 100) |
| <i>Positivo (+++):</i> | Colonias confluentes |
| <i>Contaminado:</i> | Cultivo contaminado |

7.2.2 MÉTODO RADIOMÉTRICO BACTEC

Es un método semiautomatizado que permite detectar el crecimiento de las micobacterias. Se utiliza un medio líquido al que se incorpora un sustrato marcado con carbono radioactivo ¹⁴C. Las micobacterias al tomar el ¹⁴C del sustrato, lo metabolizan desprendiendo ¹⁴CO₂ a la atmósfera del frasco, el cual se determina cuantitativamente en una escala o índice de crecimiento²⁴.

7.3 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) PARA LA AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA DE *M. tuberculosis*

Recientemente se han desarrollado técnicas de biología molecular como la reacción en cadena a la polimerasa (PCR) y el análisis del polimorfismo de segmentos de longitud restringida¹⁵. La PCR detecta y amplifica una secuencia genómica característica de *M. tuberculosis*. Esta técnica está basada en que las enzimas que realizan la síntesis del ADN requieren de la presencia de un iniciador o *primer* para copiar la cadena que les sirve de molde y en que la capacidad del ADN de formar híbridos es dependiente de la temperatura.

En el caso de *M. tuberculosis*, la muestra se trata con lizozima, proteinasa K y dodecil sulfato de sodio (SDS) para romper las células. El ADN se extrae con cloroformo-CTAB y se precipita con isopropanol. Se disuelve en agua y se toman dos alícuotas las cuales se agregan a cada una de las mezclas de reacción. Esta mezcla está compuesta por los dos iniciadores específicos para la secuencia de inserción IS6110, características de *M. tuberculosis* y los cuatro desoxirribonucleótidos componentes del ADN y la ADN polimerasa (Taq polimerasa). Los nucleótidos suministrados complementan las regiones que flanquean el fragmento por amplificar y en ciclos sucesivos de síntesis, la polimerasa amplifica dicha región varios millones de veces. El proceso es controlado mediante la temperatura, primero se calienta la muestra hasta alcanzar los 94°C para desnaturalizar al ADN y separar las cadenas, se deja enfriar a 65°C hasta que los iniciadores se asocian con la secuencia IS6110 y el ciclo se repite 30 a 40 veces. En cada nuevo ciclo las cadenas sintetizadas en el ciclo anterior sirven de molde para la síntesis de nuevas cadenas, obteniéndose un crecimiento exponencial en el número de cadenas presentes. Al término del último ciclo se toman alícuotas y se someten a electroforesis en gel de agarosa y se busca la presencia de la banda característica del producto amplificado, en comparación con testigos conocidos²⁴.

7.4 IDENTIFICACIÓN DE CEPAS POR POLIMORFISMO DE LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN (RFLP)

Se utiliza en estudios de epidemiología molecular para establecer relaciones genéticas entre cepas aisladas de distintos pacientes de una o más localidades, por lo que se emplean cepas puras cultivadas en medio de Lowenstein-Jensen.

Las bacterias se rompen con lisozima, proteinasa K y SDS, y su ADN se extrae con clorofromo-CTAB y se precipita con isopropanol. Se disuelve en agua, se toma una alícuota y se digiere con la enzima de restricción PvuII. Los fragmentos resultantes se separan por electroforesis y se transfieren a una membrana. La membrana se sumerge en una solución que contiene la secuencia de inserción IS-6110 marcada con digoxigenina para formar híbridos, los cuales se detectan con un anticuerpo anti digoxigenina conjugado a fosfatasa alcalina. El sustrato que se emplea es quimioluminiscente y la luz que emite se registra en una película radiográfica. De esta manera, se obtienen patrones con bandas que son característicos para cada cepa de la bacteria.

7.5 PPD

Otro método disponible para el diagnóstico de la tuberculosis en el terreno de la inmunología, es el grupo de pruebas tuberculínicas, entre los que destaca la prueba basada en la respuesta cutánea tardía al derivado proteínico purificado (PPD). En sujetos inmunocompetentes se considera positiva cuando ocurre una induración igual o mayor a 10 mm. En sujetos inmunodeprimidos como los infectados por VIH, se considera positiva una induración igual o mayor a 5 mm.

Sin embargo, esta prueba posee un limitado valor diagnóstico debido a su relativa baja especificidad y sensibilidad. Asimismo, bajo esta prueba pueden presentarse reacciones falsas positivas y falsas negativas. Las primeras pueden deberse a infecciones con micobacterias que no son de tuberculosis. A su vez, las segundas pueden presentarse debido a infecciones concurrentes, estados de malnutrición, vejez, trastornos inmunológicos, tratamientos con corticoesteroides, insuficiencia renal crónica,

vacunación con virus, estrés, tuberculosis fulminante y técnica de aplicación inadecuada de la prueba.

Otro aspecto muy importante de considerar para la interpretación de esta prueba, es la vacunación con BCG, la cual tiene un efecto variable en la reacción a la prueba cutánea de tuberculina. Incluso puede señalarse que su antecedente de aplicación debe tomarse en cuenta en el momento de interpretar la prueba cutánea de tuberculina. Finalmente, es importante tener en cuenta que una reacción negativa no descarta el diagnóstico de tuberculosis, y que mientras mayor sea la reacción, mayor será la probabilidad de infección debida a *M. tuberculosis*.

8 TIPIFICACION

Las características taxonómicas de *M. tuberculosis* son básicamente las siguientes:

Morfología colonial. Se utilizan dos medios para su identificación:

- Medio de Lowenstein-Jensen: colonias típicas blancas a color crema, de aspecto rugoso a seco, que con el tiempo toman forma de coliflor. Se desarrollan en la superficie del medio y el sitio en que se implantan no cambia de color. El crecimiento es eugónico.
- Medio de Stonebrink: colonias generalmente de color blanco a crema, lisas a rugosas de aspecto harinoso. Por lo común no crece muy bien en este medio.

Morfología celular. Los bacilos tienen una longitud mediana de 2 a 6 x 0.3 μm . Generalmente son de forma ligeramente curva. En cultivo, los bacilos en ocasiones forman cordones serpentinos que tienden a ser extensos.

Características fisiológicas. Cinco son los aspectos a analizar en este rubro:

- **Acumulación de niacina:** es positiva para *M. tuberculosis*, sin embargo también sucede con *M. simiae* y algunas cepas de *M. marinum* y *M. chelonae*, ya que todas comparten la ausencia de la enzima que convierte la niacina en niacina-ribonucleótido.
- **Reducción de nitratos a nitritos:** es positivo en *M. tuberculosis* pero también lo es en otras como *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. fortuitum*.
- **Actividad de la catalasa:** la catalasa de *M. tuberculosis* presenta termolabilidad positiva, lo cual también ocurre en *M. bovis* y *M. gastri*.
- **Sensibilidad a la hidrazida del ácido tiofen-2-carboxílico (TCH):** *M. tuberculosis* es resistente, por lo cual la bacteria se desarrolla bien en su presencia.
- **Actividad del p-nitro- α -acetil amino hidroxi propiofenona (NAP) en el método radiométrico:** tiene efecto negativo por lo cual impide selectivamente el desarrollo de *M. tuberculosis*. De esta manera no se libera $^{14}\text{CO}_2$ a partir de ácido palmítico marcado con ^{14}C .
- **Desaminación enzimática de la pirazinamida:** es positiva en *M. tuberculosis*²⁴.

Para la tipificación de la micobacteria se consideran dos niveles de diferenciación (Cuadro 3 y 4):

CUADRO 3. IDENTIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS

| Clasificación de Runyon | Especie | Velocidad de crecimiento | Formación de pigmento | | Fotocromogenicidad | Niacina | Reducción de nitratos | Catalasa | | Hidrólisis de Tween 80 (días) | Crecimiento en NaCl 5% | Captura de Hierro | Arisulfatasa | | Crecimiento en MacConkey |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|-----|--------------------|---------|-----------------------|----------|------|-------------------------------|------------------------|-------------------|--------------|-------|--------------------------|
| | | | Oscuridad | Luz | | | | 22°C | 68°C | | | | 3 días | 2 sem | |
| | <i>M. tuberculosis</i> | L | - | - | - | + | 3/5+ | L | - | >5 | - | - | - | - | - |
| | <i>M. bovis</i> | L | - | - | - | - | - | L | - | >5 | - | - | - | - | - |
| | BCG | L | - | - | - | (1) | (1) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| GRUPO I | <i>M. kansasii</i> | L | - | + | + | - | 3/5+ | R | + | <5 | - | - | - | -1+ | - |
| Fotocromógeno | <i>M. marinum</i> | L | - | + | + | v | - | L | + | <5 | - | - | -12+ | 4+ | - |
| | <i>M. simiae</i> | L | - | + | + | v | - | R | + | >5 | - | - | - | - | - |
| GRUPO II | <i>M. scrofulaceum</i> | L | + | + | - | - | - | R | + | - | - | - | - | - | - |
| Escotocromógeno | <i>M. goodii</i> | L | + | + | - | - | - | R | + | 5-10 | - | - | - | + | - |
| | <i>M. szulgai</i> | L | + | + | (2) | - | + | R | + | >5 | - | - | + | + | - |
| | <i>M. flavescens</i> | (3) | + | + | - | - | 3+ | R | + | 5-10 | - | - | - | -14+ | - |
| GRUPO III | COMPL | L | - | - | - | - | - | L | + | - | - | - | - | -1+ | + |
| No cromógeno | <i>M. avium</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>M. ulcerans</i> | L | - | - | - | - | - | R | + | - | - | - | - | - | - |
| | <i>M. xenopi</i> | L | + | + | - | - | - | L | + | - | - | - | + | 2/5+ | - |
| | <i>M. gastri</i> | L | - | - | - | - | - | L | - | 5-10 | - | - | - | - | - |
| | COMPL | L | - | - | - | - | 1/5+ | R | + | 5-10 | - | - | - | -12+ | - |
| | <i>M. terrae</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>M. triviale</i> | L | - | - | - | - | 1/5+ | R | + | 5-10 | + | - | + | 3/5+ | - |
| GRUPO IV | <i>M. fortuitum</i> | R | - | - | - | - | 3/5+ | R | + | + | + | + | +12+ | 3/5+ | + |
| Crecimiento rápido | <i>M. chelonae</i> | R | - | - | - | v | - | R | + | - | v | - | 2/3+ | 4/5+ | + |
| | <i>M. smegmatis</i> | R | - | - | - | - | 1/3+ | R | + | <5 | + | + | - | 3+ | - |
| | <i>M. phlei</i> | R | + | + | - | - | 1/3+ | R | + | <5 | + | + | - | -13+ | - |
| | <i>M. vaccae</i> | R | + | + | + | - | 1/3+ | R | + | <5 | + | + | - | 3+ | - |

Nota:

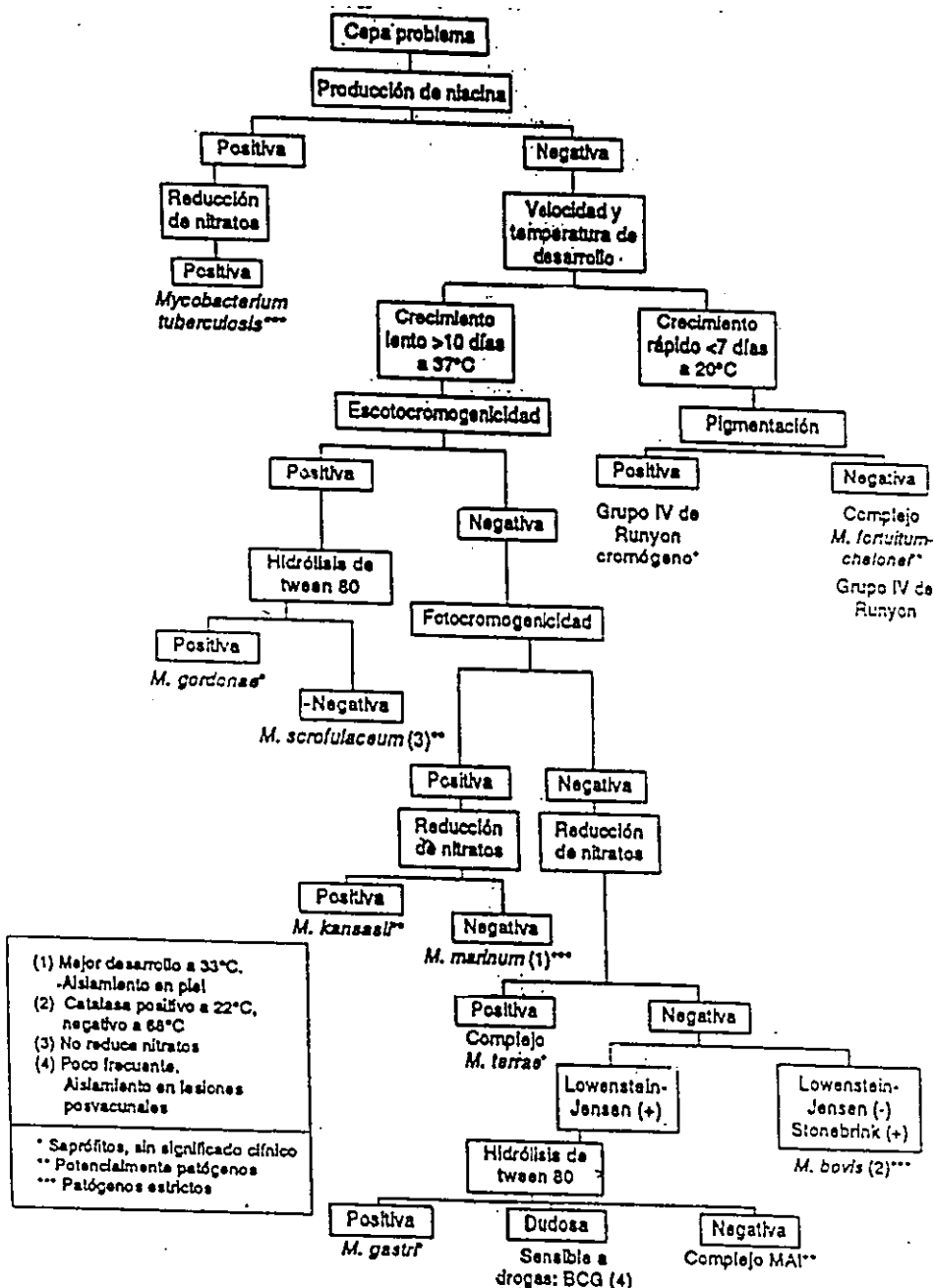
(1) Algunas subcepas de BCG pueden dar resultados positivos débiles en las pruebas de niacina y reducción de nitratos.

(2) *M. szulgai* puede ser fotocromógeno cuando crece a 25°C.

(3) *M. flavescens* tiene velocidad de desarrollo intermedia y puede considerarse tanto de crecimiento lento como rápido.

Fuente: Tomado de Manual de procedimientos de laboratorio 18. Tuberculosis. INDRESAGAR. SNA, SAGAR, OPS. México 1996.

CUADRO 4. ALGORITMO PARA IDENTIFICAR MICOBACTERIAS



- (1) Mejor desarrollo a 33°C. -Aislamiento en piel
- (2) Catalasa positivo a 22°C, negativo a 65°C
- (3) No reduce nitratos
- (4) Poco frecuente. Aislamiento en lesiones posvacunales

* Saprófitos, sin significado clínico
 ** Potencialmente patógenos
 *** Patógenos estrictos

Fuente: Tomado del Manual de Procedimientos de laboratorio 18. Tuberculosis. INDRE/SAGAR. SSA, SAGAR, OPS. México 1996.

8.1 PRIMER NIVEL DE DIFERENCIACIÓN DE MICOBACTERIAS²⁴.

Se incluyen pruebas fundamentales que orientan con gran certeza sobre la especie de micobacteria que se ha aislado: morfología de las colonias; afinidad tintorial y morfología de los bacilos; velocidad de desarrollo; pigmentación; y, producción de niacina.

Morfología de las colonias. El examen morfológico de las colonias crecidas en los medios de Lowenstein-Jensen o de Stonebrink es de gran ayuda para la clasificación bacteriana, de acuerdo al tamaño, consistencia, textura y color de las colonias observados.

Afinidad tintorial y morfología de los bacilos. Cuando en un cultivo hay desarrollo de colonias sugerentes de ser micobacterias, se hace un extendido sobre un portaobjetos al que se ha agregado una gota de agua destilada. El extendido se fija con calor y se tiñe con la técnica de Ziehl-Neelsen. Posteriormente se observa al microscopio para comprobar la presencia de BAAR y se anotan los siguientes datos: morfología, tamaño y formación de cordones.

Velocidad de desarrollo y pigmentación de las colonias. Se prepara una suspensión de bacilos y se ajusta su turbidez con la del tubo 1 del nefelómetro de Mac Farland. A partir de esa suspensión se hacen diluciones decimales 10^{-1} y 10^{-2} . Con la dilución 10^{-2} se siembran cinco tubos con medio de cultivo y se incuban en las siguientes condiciones:

- Tubo con medio Lowenstein-Jensen, a 20-25°C (temperatura ambiente).
- Tubo con medio de Lowenstein-Jensen, a 42°C.
- Dos tubos con medio de Lowenstein-Jensen a 37°C, uno de los cuales se envuelve muy bien con papel de aluminio o papel negro y ambos se incuban a 37°C.

Los tubos se revisan a los 7, 15, 30 y 60 días. Se anota el día de la aparición de colonias, su aspecto, la presencia de pigmento y las temperaturas a las cuales hubo desarrollo. Cuando el crecimiento se considera suficiente (28-30 días) se procede a registrar su fotocromogenicidad. Si se observa pigmentación en los dos tubos incubados a 37°C, el

cubierto y el no cubierto, se trata de una micobacteria escotocromógena. Cuando no se observa pigmentación en ninguno de esos tubos o ésta es ligera en los tubos sin cubrir, se debe efectuar la prueba de fotocromogenicidad en la forma siguiente:

Los dos cultivos incubados a 37°C, el cubierto y el descubierto, se exponen a la luz nuevamente hasta el día siguiente y se compara la coloración de ambos tubos. Si se observa aparición de pigmento en ambos, la cepa es fotocromógena. Si no hay pigmentación en ninguno de los dos tubos, la cepa es no cromógena. Los cultivos deben ser jóvenes para que sea válida la prueba.

Producción de niacina. Se toma un tubo del cultivo problema con abundantes colonias de no menos de cuatro semanas de desarrollo y se le agrega 1 ml de agua destilada estéril. Simultáneamente se disponen los testigos siguientes: un positivo (cultivo de *M. tuberculosis*); y un negativo (tubo con medio sólido).

El medio se rompe con el asa a fin de facilitar la difusión de la niacina. El tubo se deja inclinado durante 15 minutos. El tubo se coloca nuevamente en posición vertical y se extrae el líquido con una pipeta provista de propipeta, se pasa a un tubo limpio y se agregan 0.5 ml de una solución de bromuro de cianógeno y 0.5 ml de una solución de anilina.

La presencia de una coloración amarilla significa presencia de niacina. Al finalizar la prueba debe agregarse a los tubos una solución de hidróxido de sodio, ya que el bromuro de cianógeno en presencia de ácido, se convierte en ácido cianhídrico que es muy tóxico. Las cepas niacina positiva se informan como *M. tuberculosis*. Las cepas niacina negativa que se hayan desarrollado mejor en el medio de Stonebrink, requieren más pruebas para determinar si se trata de *M. bovis*.

En los cultivos niacina negativa que no son *M. bovis*, se toman en cuenta las características diferenciales siguientes:

- Desarrollo a temperatura ambiente en menos de 7 días: grupo IV de Runyon, micobacterias de rápido desarrollo. Dentro de este grupo hay especies cromógenas y no cromógenas por lo que se informará la presencia o no de pigmento.
- Desarrollo lento: si se desarrolló mejor a 30-33°C y la muestra proviene de biopsia de piel, es conveniente realizar otras pruebas enzimáticas a fin de diferenciar *M. ariun*, especie patógena aislada de granuloma de piel. Si se desarrolló mejor a 37°C, se pueden diferenciar dentro de tres grupos de Runyon:

| | |
|-----------------|---------------------|
| Fotocromógena | Grupo I de Runyon |
| Escotocromógena | Grupo II de Runyon |
| No cromógena | Grupo III de Runyon |

8.2 SEGUNDO NIVEL DE DIFERENCIACIÓN DE MICOBACTERIAS²⁴

Para complementar adecuadamente la identificación y tipificación de las micobacterias, se deben realizar, además de las pruebas ya descritas, otras que deben ser efectuadas en cultivos recientes, nunca en cultivos de más de 30 días: reducción de nitratos; actividad de catalasa a temperatura ambiente y a 68°C; hidrólisis de Tween 80; y, sensibilidad a la hidrazida del ácido tiofén-2-carboxílico (TCH).

Hay que enfatizar que ningún esquema de tipificación de micobacterias atípicas es absoluto; aun dentro de una misma especie estas cepas pueden presentar variaciones en su actividad enzimática, y sólo hasta después de realizar las pruebas de identificación, se reporta el resultado.

Reducción de nitratos (prueba de Virtanen). Algunas micobacterias utilizan nitratos como fuente de nitrógeno, reemplazando a las sales de amonio. Esta característica varía cuantitativamente en las diferentes micobacterias.

Actividad de catalasa a temperatura ambiente y a 68°C. Todas las micobacterias, excepto las mutantes isoniácida-resistentes de *M. tuberculosis* y *M. gastri*, sintetizan catalasa. En *M. tuberculosis* y en *M. bovis* la enzima es termolábil.

Prueba de hidrólisis de Tween 80 (método de Wayne). Algunas micobacterias contienen enzimas capaces de liberar ácido oléico del polioxietileno derivado del mono-oleato de sorbitan (Tween 80).

Sensibilidad a la hidrazida del ácido tiofén-2-carboxílico (TCH). Se utiliza para distinguir *M. bovis* de otras micobacterias no cromógenas de crecimiento lento, ya que es sensible a bajas concentraciones del compuesto (2 µg/ml), en tanto que *M. tuberculosis* y otras micobacterias son resistentes.

Cabe señalar que existen otras pruebas, que son aplicadas sólo en los laboratorios de referencia que son: reducción del telurito, crecimiento en NaCl al 5%, crecimiento en medio de MacConkey, captura de hierro, presencia de arilsulfatasa, de ureasa, de β-glucosidasa y de galactosidasa.

9. TRATAMIENTO

A nivel internacional, uno de los aspectos principales cuando se inicia el tratamiento en cualquier paciente, es la realización de pruebas de susceptibilidad y su repetición en aquellos pacientes cuyos cultivos permanecen positivos después de tres meses⁹. El tratamiento estándar mayormente utilizado, es el siguiente: isoniácida durante 6 meses, 5 mg/kg/peso y rifampicina, 10 mg/kg/peso; durante 1-2 meses, pirazinamida, 20-30 mg/kg/peso y etambutol 15-20 mg/Kg (o estreptomina, cuando haya baja resistencia a isoniácida)⁹.

En México, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Atención Primaria a la Salud⁴², los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes que no han recibido tratamiento previo, que

no han recaído, que no tienen infección por VIH y en los que no hay sospecha de multirresistencia, son: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomina y etambutol¹⁵.

En términos generales, deben considerarse los siguientes aspectos:

- Los medicamentos antituberculosos, además de que difieren en su farmacodinamia, actúan en diversos sitios del bacilo y de la ubicación de la población bacilar⁶
- Si a un paciente se le somete a tratamiento con un solo antifímico, se eliminará a la población bacilar sensible, sin afectar a los resistentes que, al cabo de determinado tiempo, serán la mayoría en la misma población.
- Cuando se sospeche resistencia o multirresistencia, la fase inicial de tratamiento en la mayoría de los casos debe incluir cuatro drogas: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina. Al combinar dos o más medicamentos cada uno actúa sobre su respectiva población sensible. En cepas habituales llamadas comúnmente "silvestres" o "salvajes", es muy remota la posibilidad de que aparezcan bacilos resistentes simultáneamente a dos o más drogas⁶.
- El tratamiento recomendado para la tuberculosis resistente a isoniacida es rifampicina y etambutol por doce meses. En general los esquemas exitosos contienen isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina por lo menos durante los dos primeros meses. Estos regímenes han tenido éxito aún en los casos con *M. tuberculosis* resistente a isoniacida. Un punto importante es que la fase de cuatro meses de sostén incluya dos drogas a las cuales los organismos sean susceptibles.
- En los casos en los que haya resistencia a rifampicina, los regímenes cortos no han sido tan exitosos. En estos casos se recomienda tratamiento por 18 meses con isoniacida y etambutol adicionado con pirazinamida durante los primeros dos meses. En los pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina, el pronóstico es malo, las

drogas restantes son menos eficaces y se requieren regímenes que deben administrarse por mucho más tiempo y que son de mayor costo¹⁵.

- Para el tratamiento de la tuberculosis multirresistentes deben seguirse ciertas guías. El régimen debe incluir por lo menos tres drogas a las cuales el paciente sea susceptible y de preferencia drogas que el paciente no haya recibido anteriormente. Este esquema debe incluir por lo menos una droga inyectable. Los medicamentos que se administran por vía oral deben continuarse por lo menos durante 24 meses después de que los cultivos resulten negativos. La droga inyectable debe continuarse por lo menos durante cuatro meses después de que los cultivos resulten negativos. Aquí debe tomarse en cuenta que se deben agregar dos drogas de manera simultánea, para evitar que al agregar una sola droga a un régimen que esté fallando, se seleccionen bacilos resistentes¹⁵.
- El esquema debe administrarse mediante tratamiento supervisado.

En este punto se puede concluir que las bases farmacológicas del tratamiento antifímico efectivo deben tomar en cuenta las siguientes condiciones: utilizar siempre la politerapia, usar una primera fase intensiva del tratamiento que destruya en forma masiva a la población bacteriana; la asociación de las drogas debe comprender aquellas con acción bactericida y esterilizante, éstas últimas son las que actúan sobre los bacilos persistentes; y, las drogas utilizadas deben actuar en los diversos sitios de ubicación de la población bacteriana⁶.

9.1 TRATAMIENTO ACORTADO ESTRICTAMENTE SUPERVISADO (DOTS)

El cambio de esquema de tratamiento de larga duración al de seis meses, con tres fármacos en presentación integrada, favoreció el ingreso y tolerancia del tratamiento; sin embargo las tasas de curación han sido inferiores al 80%, lo que ha generado casos resistentes a los fármacos primarios. Una de las principales causas lo constituyó la adherencia insuficiente al tratamiento, por lo que se fijó como una estrategia central el

Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES o DOTS -por sus siglas en inglés-) recomendado por la OMS, la OPS y el Banco Mundial. Esta estrategia se basa fundamentalmente en la provisión de "DOTS", por medio del cual se pueden maximizar las tasas de curación y evitar un tratamiento indebido o insuficiente. La estrategia DOTS consiste en que un trabajador de salud o un voluntario observe a los pacientes cuando tomen sus medicamentos. Incluye todos los niveles de los servicios de salud, siendo los trabajadores de salud locales el elemento central para el diagnóstico y tratamiento de la TB y del sistema de vigilancia del programa⁵.

En México, durante 1996 se instituyó la estrategia DOTS, con el fin de lograr las metas establecidas por la OPS/OMS relativas a una tasa de curación de al menos 85%, y una tasa de abandono menor al 5%. En la primera fase se establecieron áreas demostrativas en 6 estados (Chiapas, Jalisco, Nayarit, Sonora, Tamaulipas y Veracruz), y, según la primera evaluación de cohortes, se encontró que del total de casos que ingresados a tratamiento, 86% se curaron y 14% no, entre los cuales figuraba un 4% de abandono del tratamiento⁴³. Sin embargo, en una cohorte posterior a 1996, efectuada en 25 estados de la república en áreas "DOTS", se ingresó a tratamiento a 87% de los casos, de los cuales se curaron 77% y abandonaron 10%⁴⁴.

10. PREVENCIÓN

Las medidas preventivas se clasifican en generales y específicas. Las generales incluyen las siguientes: educación al público sobre los mecanismos de transmisión de la enfermedad y la necesidad de diagnóstico temprano¹⁵; y, el mejoramiento de los factores predisponentes como son el hacinamiento, la pobreza, la desnutrición y las adicciones¹⁵.

Por su parte, las medidas específicas incluyen las siguientes:

- 1) La aplicación de la vacuna BCG, la cual es obligatoria en los niños recién nacidos. La aplicación de la vacuna permite prevenir la enfermedad activa en su forma extrapulmonar, siempre y cuando se administre antes de la infección. Las

contraindicaciones para su administración son la prematuridad, la presencia de enfermedades que ocasionen inmunodeficiencia, los padecimientos febriles agudos graves, las enfermedades anergizantes y el tratamiento con corticoides¹⁵. La vacuna ha demostrado su efectividad para contender con la tuberculosis meníngea, lo cual es sin duda positivo, pero no ha logrado un efecto favorable contra la tuberculosis pulmonar, en la que juega un papel prominente la desnutrición, tanto de niños como de ancianos. En los países pobres, en donde predomina la desnutrición y la tuberculosis, la vacunación no constituye una salida al problema⁴¹.

- 2) La quimioprofilaxis, que se debe administrar a los contactos menores de 15 años asintomáticos, no vacunados con BCG, consistente en la administración de isoniacida por vía oral a dosis de 5 a 10 mg por kilogramo de peso por día, durante seis meses. Con base en estudios recientes, se ha demostrado que la administración de isoniacida en sujetos VIH positivos reactivos a PPD o anérgicos previene el desarrollo de tuberculosis activa¹⁵.

VI METODOLOGÍA

1. ÁREA DE ESTUDIO

Chiapas es el estado de la república mexicana más marginado en términos socioeconómicos^{19,45,46}. Su población estimada para 1995 fue de 3,584,786 habitantes⁴⁷, distribuidos en 20,102 localidades⁴⁷. Asimismo, Chiapas es la entidad que posee los indicadores demográficos, de salud y de recursos para la salud en peores condiciones del país^{19,45}.

En términos administrativos, sus 20,102 localidades se dividen en 111 municipios, los que a su vez conforman 9 regiones administrativas en la entidad: Centro, Altos, Fronteriza, Fraylesca, Norte, Selva, Sierra, Soconusco e Istmo-Costa (Figura 1). Una de las áreas que presenta las mayores tasas de morbi-mortalidad por padecimientos infecto-contagiosos en el estado de Chiapas, es la región Fronteriza¹⁸, lugar donde se realizó el presente estudio.

1.1 REGIÓN FRONTERIZA

La Región Fronteriza de Chiapas está conformada, de acuerdo a la regionalización de servicios del Instituto de Salud del Estado de Chiapas⁴⁸ por los siguientes 12 municipios: las Margaritas, Comitán de Domínguez, Socoltenango, Tzimol, la Trinitaria, Bella Vista, Chicomuselo, Frontera Comalapa, Amatenango de la Frontera, Bejuical de Ocampo, Independencia y la Grandeza (Figura 2).

Tal como puede apreciarse en los diversos tipos de indicadores mostrados en los cuadros 5 a 7, esta zona presenta un alto nivel de marginación socioeconómica.

FIGURA 1. REGIONES ADMINISTRATIVAS DEL ESTADO DE CHIAPAS

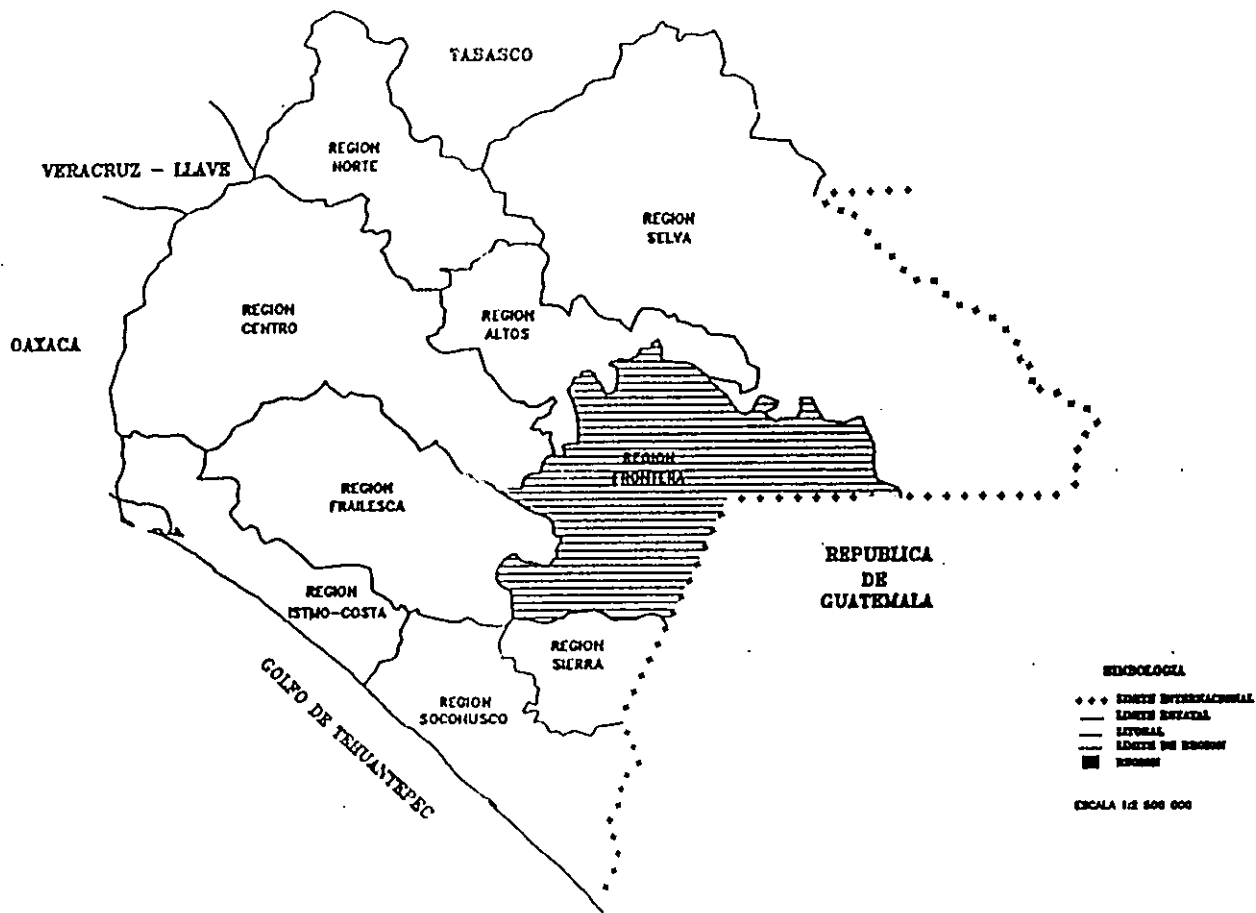
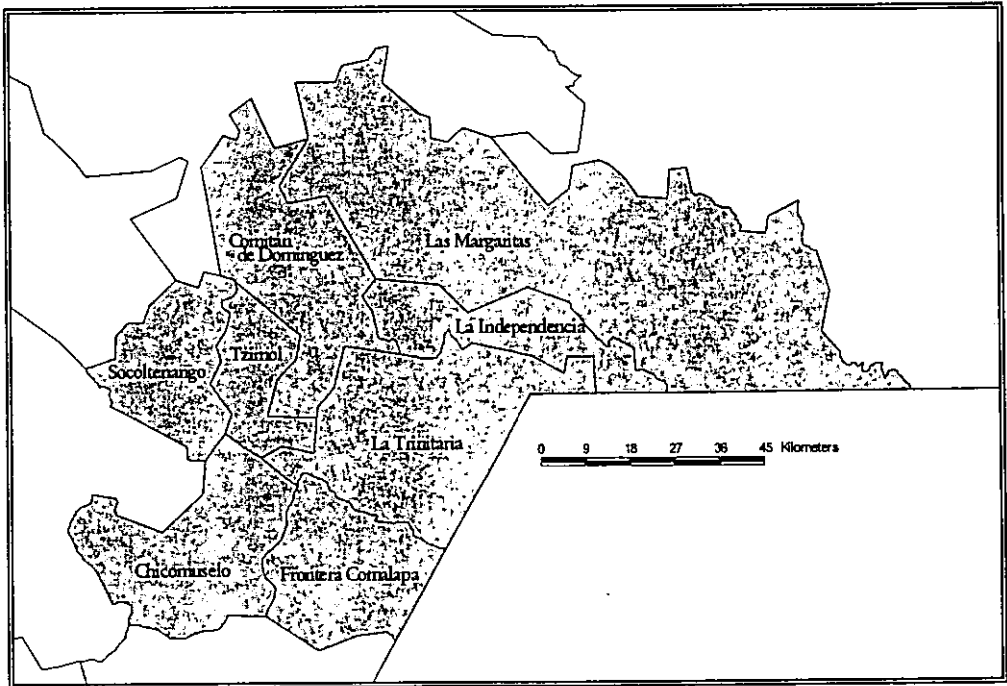


FIGURA 2. REGIÓN FRONTERIZA DE CHIAPAS, MEXICO.



CUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN MÉXICO, CHIAPAS Y EN LA REGIÓN FRONTERIZA DE CHIAPAS, 1990.

| Indicador | México ^a | Chiapas ^b | Región Fronteriza ^b |
|--|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Población (1995) | 91'158,786 ^c | 3'584,786 ^d | 297,170 ^e |
| Densidad de población (1995) | 46 ^c | 49 ^d | 30 ^e |
| Número de localidades (1995) | 201,138 ^c | 20,102 ^d | 2,028 ^e |
| Localidades rurales % | 98.3 | 99.3 | 99.31 |
| Localidades urbanas % | 1.7 | 0.7 | 0.68 |
| Población rural % | 28.7 | 59.6 | 74.04 |
| Población urbana % | 71.3 | 40.4 | 25.79 |
| Población masculina % | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Religión (católica) % | 89.68 | 67.6 | 68.7 |
| Lengua indígena (hablantes, población de 5 y más años) % | 7.48 | 26.4 | 18.3 |

Fuentes:

^aINEGI. Chiapas. Resultados definitivos. Tomo I. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1991

^bINEGI. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1990

^cINEGI. Estados Unidos Mexicanos. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados complementarios. México, 1997.

^dINEGI. Chiapas. Tomo I. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos. México, 1996.

^eSecretaría de Hacienda del Estado. Los municipios de Chiapas en cifras 1996. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México, mayo 1997.

CUADRO 6. CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS EN MÉXICO, CHIAPAS Y REGIÓN FRONTERIZA DE CHIAPAS, 1995.

| Indicador | México ^a | Chiapas ^b | Región Fronteriza ^c |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Analfabetismo % | 87.09 | 73.4 | 72.3 ^d |
| Población económicamente activa | | | |
| (12 años y más) % | 43.03 | 42.9 | 44.4 |
| Participación económica | | | |
| Hombres % | 68.1 (1990) ^e | 74.4 (1990) ^e | 80.1 |
| Mujeres % | 19.5 (1990) ^e | 11.7 (1990) ^e | 9.0 |
| Ocupación principal (trabajos agropecuarios) % | | | |
| | 22.1 | 58.1 | 71.3 |
| Ingreso mensual | | | |
| No recibe salario % | 7.22 | 19.0 | 24.6 |
| < de un salario mínimo % | 19.30 | 39.9 | 46.7 |

Fuentes:

^aINEGI. *Estados Unidos Mexicanos. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados complementarios. México, 1997.*

^bINEGI. *Chiapas. Tomo II. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos. México, 1996.*

^cINEGI. *Chiapas. Resultados definitivos. Tomo III. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1991*

d Secretaría de Hacienda del Estado. *Los municipios de Chiapas en cifras 1996. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México, mayo 1997.*

e INEGI. *XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1990.*

**CUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA EN MÉXICO, CHIAPAS Y
REGIÓN FRONTERIZA DE CHIAPAS, 1995.**

| Indicador | México ^a (1995) | Chiapas ^b (1995) | Región Fronteriza ^c (1990) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Material predominante en: | | | |
| Techo (lámina de asbesto o metálica) % | 40.18 | 82.18 | 49.11 |
| Paredes (madera) % | 24.32 | 52.42 | 37.92 |
| Piso (tierra) % | 15.40 | 38.81 | 57.91 |
| Servicios: | | | |
| Agua entubada % | 85.61 | 66.75 | 53.88 ^d |
| Drenaje % | 74.74 | 55.94 | 19.75 ^d |
| Energía eléctrica % | 93.24 | 78.53 | 75.74 ^d |
| Combustible empleado para cocinar (leña o carbón) % | | | |
| | 17.76 | 51.64 | 80.53 |

Fuentes:

^a INEGI. *Estados Unidos Mexicanos. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados complementarios.* México, 1997.

^b INEGI. *Chiapas. Tomo II. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos.* México, 1996.

^c INEGI. *Chiapas. Resultados definitivos. Tomo IV. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990.* México: 1991

^d Secretaría de Hacienda del Estado. *Los municipios de Chiapas en cifras 1996.* Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México, mayo 1997.

2. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La medición de la variable respuesta para este estudio, positividad a tuberculosis pulmonar, se basó en los resultados de los exámenes baciloscópicos y cultivos realizados a las personas tosedoras mayores de 14 años, captadas en el estudio. Para efectos operacionales, se dividió en dos grupos:

Positivo a TBP: cuando se encontraron uno o más bacilos ácido-alcohol resistentes en 100 campos observados al microscopio en la lectura de cualquiera de las tres baciloscopías efectuadas y/o en el crecimiento de por lo menos una colonia en el medio de cultivo. A las personas detectadas como positivas a TBP, se les realizaron pruebas de tipificación micobacteriana.

Negativo a TBP: cuando no se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes en 100 campos observados al microscopio en la lectura de las tres baciloscopías efectuadas, así como ausencia de crecimiento de colonias en el medio de cultivo.

Para el caso de la identificación y análisis de los problemas relativos al diagnóstico y control de la TBP en el área de estudio, se efectuó un seguimiento a los tosedores identificados, en el que se captó información relativa de los siguientes aspectos:

- Uso de servicios de salud a causa de la tos: agente de atención, razones de no atención –en su caso-, realización de pruebas de laboratorio, diagnósticos recibidos, uso de medicamentos.
- Tiempo de padecer tos, características clínicas asociadas a TBP (tal como pérdida de peso, fiebre, hemoptisis), percepción del porqué no se ha curado de la tos, así como de cuánto le preocupa la tos, alcoholismo y tabaquismo.
- Antecedentes familiares de TBP.

De igual manera, para el caso de la tipificación de micobacterias en los tosedores identificados como positivos a TBP, debido a la falta de equipo y material para hacer dicho estudio en el estado de Chiapas, los cultivos positivos se enviaron, mediante servicios de mensajería, al INDRE para su tipificación correspondiente.

3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio forma parte del proyecto: "Hacia un mejor control de la tuberculosis pulmonar en el Estado de Chiapas, México"⁴⁹, el cual está encaminado al análisis de necesidades de salud no cubiertas, en áreas de alta y muy alta marginación socioeconómica de la Región Fronteriza de Chiapas. Su diseño es de tipo transversal, a través de la aplicación de una encuesta de salud, así como en la recolección de muestras de esputo -para el caso de tosedores- con fin de identificar casos de TBP en personas de 15 y más años de edad.

4. POBLACIÓN Y ESQUEMA DE MUESTREO

Para cumplir con los objetivos planteados de manera global en el proyecto, se fijó un tamaño muestral de 32 localidades a estudiar, estratificadas de acuerdo a dos variables de interés: a) presencia de una unidad de salud, ya fuera en la propia comunidad, o a menos de una hora de la misma; y, b) estrato socioeconómico de la localidad -según la clasificación del Consejo Nacional de Población¹⁹ (de "alta" y "muy alta" marginación).

De esta manera, la selección de localidades quedó constituida por la conformación de 4 estratos a estudiar:

- a) Localidades de municipios de muy alta marginación, con unidad de salud en la propia comunidad, o a menos de una hora de ella (n= 7 comunidades).

- b) Localidades de municipios de muy alta marginación, con unidad de salud a una hora o más de la misma (n=10 comunidades).
- c) Localidades de municipios de alta marginación, con unidad de salud en la propia comunidad, o a menos de una hora (n=6 comunidades).
- d) Localidades de municipios de alta marginación, con unidad de salud a una hora o más (n=9 comunidades).

De esta manera, para la selección de comunidades sólo se tomó en cuenta a los municipios de alta y muy alta marginación socioeconómica de la región (todos, excepto Comitán), se seleccionaron las comunidades que tenían una unidad de salud del primer nivel de atención y, a partir de esas comunidades, se efectuó la selección de localidades que no contaban con unidad de salud, tanto las ubicadas a menos de una hora, como las que estaban a una hora o más de distancia.

En cuanto a la selección de las viviendas, el estudio se dirigió a población residente en viviendas familiares particulares, las cuales se seleccionaron, en función del tamaño (número de habitantes), de la siguiente manera:

- en las menores a 1,000 habitantes, se efectuó un censo de todas las casas.
- en las de 1,000 - 2,499 habitantes, se seleccionó, de manera aleatoria, una de cada dos viviendas.
- en las de 2,500 y más pobladores, se efectuó un muestreo aleatorio simple por cuota de 115 viviendas por comunidad. En estos casos, la selección de viviendas se realizó a partir de los croquis de las comunidades, en los que primero se identificaron las manzanas que servían para casa-habitación, se enumeraron y de ahí, con ayuda de una tabla de números aleatorios, se seleccionaron 10 manzanas por comunidad. La selección de viviendas hacia el interior de cada una de las manzanas fue por

segmentos compactos de 10 viviendas contiguas/manzana. Posterior a la selección de manzanas, se procedió a seleccionar, también de manera aleatoria, tanto la esquina por la cual debía comenzarse la identificación y conteo de viviendas, así como la dirección en que debía hacerse el recorrido para la selección de las viviendas.

4. 1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para obtener muestras de esputo para identificación de TBP, dentro de las casas seleccionadas en muestra, los criterios utilizados fueron los siguientes: tener 15 o más años de edad; y, tener tos con expectoración en el momento de la realización del estudio.

5. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez obtenido el permiso por parte de las autoridades locales de cada comunidad para la realización del estudio, en el que además se solicitaba su cooperación, consistente en que personas de la propia comunidad colaborasen en la identificación de las viviendas que pertenecían a la localidades estudiadas, el equipo de trabajo de campo se desplazaba a la comunidad y permanecía en ese lugar hasta completar tanto la recolección de datos, como la de muestras de esputo.

El uso de esta metodología, ofreció las siguientes ventajas:

- La seguridad de no omitir vivienda alguna (sobre todo en las localidades pequeñas y dispersas).
- Ahorro de tiempo a la hora de ubicación de las viviendas, así como en la búsqueda de casas.
- Mayor confianza entre los habitantes de las comunidades, ya que al permanecer el equipo de trabajo en la comunidad, y al ir acompañados durante el estudio por personas de las propias localidades (en gran parte de los casos, por miembros de los

comités de salud), la comunicación con las personas de las casas estudiadas se facilitó bastante.

Las entrevistas fueron aplicadas a las personas adultas de las viviendas estudiadas. En los casos en que no se encontró un informante adecuado o no había alguna persona en la vivienda, se regresaba a la vivienda hasta conseguir la entrevista. Para considerar como no respuesta a una vivienda por este concepto, se realizaron al menos cuatro visitas a la vivienda.

En los casos en que las personas no hablaban español, se contó dentro del equipo de trabajo de campo, con la participación de traductores, cuya lengua materna es el tojolabal, principal lengua que se habla en la región estudiada.

En la encuesta de salud se recopiló información relativa, entre otros, a los siguientes aspectos:

- *Demográficos*: edad, sexo, lengua indígena, tiempo de residencia.
- *Socioeconómicos*: escolaridad, ocupación, religión, derechohabiencia a alguna institución de salud, condiciones de la vivienda.
- *De salud y uso de servicios de salud*: morbilidad percibida en los 15 días previos a la encuesta, distancia (medida en tiempo) a la unidad de salud más cercana, uso de servicios de salud ante morbilidad percibida.

5.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El cuestionario utilizado para captar la información, fue uno elaborado *ad hoc*, a partir de experiencias previas, tanto en el área rural del estado de Tlaxcala⁵⁰, como en el propio estado de Chiapas⁵¹.

6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS DE ESPUTO

A los habitantes de las viviendas estudiadas, dentro del cuestionario de salud aplicado, se les leyó una lista de "enfermedades y síntomas orientadores" para que las personas dijieran quienes de los que ahí habitaban habían estado enfermos en los 15 días previos a la encuesta. A las personas identificadas con tos se les preguntó si su tos iba acompañada de expectoración (con flema o "gargajo") o era tos seca. En los casos que las personas reportaron tos con expectoración, se les dejaron tres vasos "copropac" para que ahí depositaran su "gargajo". Las muestras fueron etiquetadas con los siguientes datos: número de registro de la vivienda, nombre de la persona, edad, sexo y nombre de la localidad.

La primera muestra de flema solicitada fue la que tuvieron al despertar del día siguiente a la entrevista. Por ésta, se pasó a temprana hora de la mañana de los subsecuentes tres días; salvo en aquellos lugares de difícil acceso en donde se pidió la tercer muestra al tosedor para el día de salida (del equipo de trabajo de campo) de la comunidad.

Para la conservación de las muestras colectadas, a una temperatura promedio de 4°C, se utilizaron hieleras de unicel con hielo o gel congelante (en las comunidades que contaban con luz y a quien tuviera refrigerador, se les pidió de favor, nos conservaran en su congelador el gel congelante -previamente esterilizado y guardados en bolsas de plástico limpias-).

Los frotis fueron realizados diariamente, al finalizar el tiempo de aplicación de entrevistas. En algunas comunidades donde hubo problemas para conseguir hielo y/o refrigerador, se procuró realizar las baciloscopías en las mañanas, después de haberlas recolectado.

Una vez realizados los frotis para las baciloscopías, a los vasos copropac que contenían las muestras, se les adicionó fenol al 5%, en una proporción igual a la cantidad de esputo obtenida. El último día en la comunidad, las muestras eran incineradas, excepto aquellas

que se conservaban y transportaban (en hieleras de unicel con hielo o gel congelante), para realizarles el cultivo en el laboratorio del Hospital de Comitán, lugar donde se contaba con el equipo necesario para el procesamiento de cultivos. Por su parte, los frotis realizados en las comunidades fueron guardados en cajas de madera, envueltos en papel dextrasa para su transportación al laboratorio para su tinción y lectura.

6.1 CALIDAD DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS

Para efectos de este estudio, las muestras de expectoración obtenidas de los tosedores identificados, fueron clasificadas en dos grupos: "buena muestra", cuando las muestras reunieron las siguientes condiciones: flema abundante, espesa, mucopurulenta, con el menor contenido de saliva, libre de restos alimenticios y que proviniera de fluidos bronquiales; y, "mala muestra", cuando no reunió tales condiciones. Cuando de un paciente se obtuvo más de una muestra, el criterio utilizado para su clasificación fue el siguiente:

CUADRO 8. CLASIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS DE EXPECTORACIÓN OBTENIDAS.

| Número de muestras | Calidad de la muestras | Clasificación |
|--------------------|------------------------|---------------|
| Una | Buena | Buena |
| | Mala | Mala |
| Dos | Las dos buenas | Buena |
| | Una buena y una mala | Buena |
| | Las dos malas | Mala |
| Tres | Las tres buenas | Buena |
| | Dos buenas y una mala | Buena |
| | Una buena y dos malas | Mala |
| | Las tres malas | Mala |

6.2 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS DE ESPUTO

6.2.1 REALIZACIÓN DE BACILOSCOPIÁS (BAAR)

El frotis para la baciloscopía de las primeras dos muestras obtenidas, como ya se señaló anteriormente, se realizó en las propias comunidades, en el sitio mejor acondicionado que el lugar lo permitiera, dejando dicho lugar expofeso para el manejo de éstas, y de acuerdo al método referido por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE)²⁴ (véase punto 8.1 Baciloscopía, en Marco Teórico). Para la tercer muestra, la mayor parte de las veces el frotis y la tinción se llevó a cabo en el Laboratorio del Hospital de Comitán.

Para la tinción de las laminillas se utilizó la técnica de Ziehl-Neelsen (ver punto 8.1.1 Técnica de Ziehl-Neelsen, en Marco Teórico); éstas, previamente numeradas, se colocaron en varillas de vidrio dispuestas paralelamente en una tarja y se cubrieron con fucsina fenicada previamente filtrada. Con la llama de un hisopo de algodón humedecido de alcohol, se calentaron levemente por debajo de los frotis hasta la emisión de vapores blanquecinos visibles, repitiendo esta operación dos veces más, lo que en promedio llevó unos cinco minutos. Después de un par de minutos más y una vez que se hubieron enfriado un poco las laminillas, se decantó la fucsina fenicada inclinando la preparación y se lavó con agua corriente a baja presión. Para la fase de decoloración, se cubrió la laminilla con alcohol-ácido y en un suave movimiento de vaivén se hizo pasar por todo el frotis por espacio de un minuto, hecho esto y de la misma manera que en el caso anterior, se decantó el alcohol-ácido inclinando la laminilla y se lavó con agua corriente a baja presión. Para la fase de coloración de contraste se cubrió el extendido con azul de metileno por un minuto y después de este tiempo de decantó y el excedente se lavó en agua corriente a baja presión.

El conteo de bacilos, para la determinación de positividad o negatividad, se realizó en un microscopio óptico Zeiz a 100X de forma sistemática, recorriendo de izquierda a derecha hasta la totalidad de 100 campos observados. Asimismo, para establecer cuántas cruces de positividad tenía un frotis (véanse valores en punto 8.1.1 Técnica de Ziehl-Neelsen en

Marco Teórico), se observaron 100, 50 o 20 campos. En los casos en que se observó sólo de 1 a 4 bacilos en 100 campos de observación, se leyeron 200 campos adicionales. Cuando no se observaron más bacilos, se realizó un nuevo frotis y/o se solicitó una nueva muestra de esputo.

6.2.2 REALIZACIÓN DE CULTIVOS

La tercer muestra solicitada (o en su caso la única o segunda conseguida de las personas con tos) como ya se mencionó, se mantuvo a 4°C en hieleras de unicel con hielo o gel congelante hasta su llegada al Laboratorio del Hospital de Comitán.

Para la realización de cultivos, de igual manera que para el caso de las baciloscopias, se siguió el método referido por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE)²⁴, institución encargada en México de normar y vigilar los procedimientos correspondientes.

El procedimiento seguido (véase punto 8.2 Cultivo, en Marco Teórico), fue el siguiente: Primeramente las muestras de esputo (no más de doce²⁴) se homogeneizaron con aplicadores de madera, se tomaron 2 ml de cada muestra y se colocaron en un tubo de ensaye con tapón de rosca, en donde se le adicionaron 2 ml de NaOH al 4% con rojo de fenol incorporado para su decontaminación (método de Petroff)²⁴, se flamearon en la llama los bordes de cada tubo antes de cerrarlo. Cada uno se agitó en el vortex por 20 segundos, después de lo cual se incubó a 37°C durante 15 minutos. Una vez pasado este tiempo se centrifugó a 3,000 revoluciones por minuto (rpm) por espacio de 15 minutos.

Una vez realizada la centrifugación se eliminó el sobrenadante en un recipiente que contenía fenol al 5%, a la pastilla o sedimento se le adicionó ácido clorhídrico 1N para su neutralización, con un pH que estuvo en el rango de 6.5 – 7.2. Después de esto la muestra se depositó en el medio de cultivo (Lowenstein-Jensen). Los tubos se colocaron en una charola con fondo inclinado, para que el líquido cubriera toda la superficie del medio. Con la tapa un poco floja, para que se evaporara la parte líquida de la siembra, se colocaron en la estufa de cultivo y a las 48 horas se revisaban para cerciorarse que se

hubiera evaporado el líquido y se ajustaba la tapa de rosca para evitar la desecación del medio de cultivo. Las revisiones se hicieron a los 7, 30 y 63 días para la determinación del resultado del cultivo, negativo, positivo o contaminado.

Los resultados obtenidos tanto del BAAR como del cultivo, se llevaron a las unidades de salud de primer nivel correspondientes a las comunidades y, los casos positivos, también se notificaron de manera inmediata a las autoridades de salud de la región (en el caso de unidades de la Secretaría de Salud, al Jefe de la Jurisdicción Sanitaria No. III y, en el caso de unidades médicas rurales del Programa IMSS-Solidaridad, al Jefe de la Región Fronteriza).

7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El procedimiento seguido para la obtención de la tasa de positividad a TBP en la población estudiada, fue el siguiente:

- Los cuestionarios aplicados en las comunidades primeramente fueron revisados en su totalidad (llenado, legibilidad, consistencia interna). Posteriormente, los cuestionarios fueron codificados en lo que se refiere a preguntas abiertas (sitio de atención, medicamentos administrados a causa de la tos, razones del porque no se había atendido de la tos -en su caso-, ocupación de la persona, etc.) y posteriormente, se procedió a su captura, en una base de datos tipo *Dbase*.
- Terminada la captura, se obtuvieron listados de las bases de datos, así como de frecuencias simples (mediante el paquete estadístico *SPSS for Windows*), ello con el fin de verificar la captura, así como la consistencia y congruencia de datos obtenidos.
- Una vez capturada y depurada la información obtenida mediante las encuestas, a las bases de datos correspondientes se les añadió los resultados de laboratorio, tanto de las baciloscopias como de los cultivos realizados.

- Ya con la información corregida y depurada, se procedió a estimar la tasa de positividad a TBP, tanto de manera global, como para los dos estratos estudiados (alta y muy alta marginación socioeconómica).

Respecto a la identificación y análisis de los problemas relativos al diagnóstico y control de la TBP en el área estudiada, en este estudio, dada la limitación de recursos para efectuar análisis a mayores niveles de profundidad, únicamente se abordó la situación relativa a la situación de diagnóstico y tratamiento de los pacientes identificados como positivos a TBP en este estudio (agente de atención, terapia utilizada, continuidad del tratamiento y de pruebas baciloscópicas, y, en su caso, razones de no haberse atendido, etc.).

Por lo que toca a la tipificación de las muestras reportadas como positivas en este estudio, tal como ya se mencionó, los cultivos fueron enviados al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE). Ello obedeció a dos principales razones: 1. el estudio se realizó en un área donde no se cuenta con el equipo necesario para la tipificación de micobacterias; y, 2. el propio INDRE es el organismo que dio los medios de cultivo para la realización de cultivos y, como parte del convenio establecido entre la dirección del proyecto y el INDRE, estuvo el compromiso de enviar los cultivos positivos a esa institución para su tipificación. En este sentido, en este trabajo únicamente se reportan dichos resultados.

VII RESULTADOS

1. METODOLÓGICOS

Se estudiaron, en 7 de los 12 municipios que componen la región Fronteriza de Chiapas, 32 comunidades, de las que 16 se ubican en municipios de muy alta marginación socioeconómica (las Margaritas y Bejucal de Ocampo) y 16 en municipios de alta marginación socioeconómica (Frontera Comalapa, Independencia, Chicomuselo, Bellavista y Amatenango de la Frontera). El total de viviendas seleccionadas para el estudio fue de 1,894, de las cuales se obtuvo información de 1,878 viviendas (tasa de no respuesta de 0.84%), en las que se censaron 11,274 personas.

De las 32 comunidades estudiadas, 22 (68.8%) tienen menos de 500 habitantes, 4 (12.5%) tienen de 500 a 999 habitantes, 3 (9.4%) de 1,000 a 2,499 y 3 (9.4%) cuentan con más de 2,500 habitantes (urbanas).

De acuerdo al grado de marginación socioeconómica, 6,039 (53.6%) habitantes captados se ubican en comunidades de muy alta marginación, mientras que 5,235 (46.4%) residen en comunidades de alta marginación.

2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De las 11,274 personas registradas, 5,691 (50.5%) fueron hombres y 5,583 (49.5%) mujeres. El promedio de edad encontrado fue de 20.8 años (IC =20.36 - 21.28) y fue prácticamente el mismo para ambos sexos. Asimismo, el 45.5% de la población (n=5,134) tenía menos de 15 años de edad al momento de realizar el estudio.

En cuanto a la condición de indígenas, entre la población de 5 y más años de edad, el 19.2% declaró hablar alguna lengua, principalmente el tojolabal.

3. CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÓMICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Escolaridad en población de 15 y más años de edad. Se encontró que el 23.1% carecía de escolaridad alguna. De hecho, el 63.3% de los habitantes de 15 y más años de edad se ubicó entre los cero años de escuela y el tercero de primaria. La mediana de años de estudio fue de tercero de primaria, mientras que el promedio fue de 2.7 (IC =2.67 - 2.76) años de estudio.

Ocupación de la población de 15 y más años. Entre los hombres de este grupo de edad, se encontró que el 79.2% (n= 2,422) se dedica a labores agrícolas, el 20.5% se dedica a otro tipo de labores y el 0.3% no trabaja. Por su parte, entre las mujeres, el 47.6% (n= 1,463) tiene como principal actividad las labores del hogar, un 23% (n= 706) se dedica a labores agrícolas y otro 17.8% (n= 546), se dedica tanto a labores del hogar, como a actividades en el campo.

Al considerar solamente la ocupación de los jefes de hogar de las viviendas estudiadas, se encontró que el 78.5% (n= 1,474) se dedica a labores agrícolas, 9.5% (n= 178) a labores no agrícolas y el resto (n= 226), se dedica a diversas actividades dentro del hogar, o no trabaja.

Religión. De acuerdo a la información recopilada, el 18.1% de la población total estudiada no practica religión alguna, 50.4% se declararon católicos y el resto (31.5%), dijeron profesar otras creencias religiosas (“Testigos de Jehová”, “Presbiterianos”, “Pentecostés”, etc.).

Características de las viviendas estudiadas. Se observaron los siguientes indicadores en las 1,878 viviendas estudiadas:

- *Número de cuartos:* el 8.4% de las viviendas cuenta con un sólo cuarto, 35.4% tiene dos cuartos y el resto, tres o más cuartos. La mediana de número de cuartos por vivienda fue de tres y la media de 2.86 (IC= 2.80 - 2.92).

- **Tipo de piso:** el 52.4% tienen piso de tierra y el resto tienen algún tipo de recubrimiento.
- **Material de las paredes:** el 41.1% tienen como material predominante tablas o maderas; 38.4% están hechas de material "sólido" (cemento, block, etc.) y 17% están hechas a base de adobe y/o bajareque.
- **Fuente de obtención del agua:** el 60% de las viviendas cuenta con una toma intradomiciliaria (dentro del solar) y el 40% tiene que recurrir a diversas fuentes públicas de abastecimiento de agua.
- **Baño:** sólo el 25.3% cuentan con excusado, 47.1% tienen letrina y en el resto de las viviendas (27.5%) se defeca a ras del suelo.
- **Luz:** el 76.6% cuenta con luz eléctrica, 8.8% con luz de panel solar y el 14.5% carece de este servicio.
- **Tipo de combustible utilizado para cocinar:** en el 83% de las viviendas se cocina a base de leña, en el 16.1% se cocina con gas y en el resto de los casos (0.9%) o no se cocina en el interior de las viviendas, se utiliza petróleo o estufa de luz eléctrica.
- **Refrigerador:** en el 86.5% de las viviendas se carece de este aparato electrodoméstico.

4. PREVALENCIA DE TOSEDORES EN POBLACIÓN DE 15 Y MÁS AÑOS DE EDAD.

De los 11,274 habitantes registrados en las viviendas estudiadas, 6,140 tenían 15 y más años de edad. De estos 6,140, se detectaron 878 personas (7.8% respecto de la población total y 14.3% respecto de la población de 15 y más años de edad) que presentaron tos en los 15 días previos a la encuesta. De estos 878 tosedores, 538 (61.3%) tenían tos de menos de 15 días de duración y 340 (38.7%) tenían tos con 15 o más días.

Entre los 538 que tuvieron tos de menos de 15 días de duración, el número de personas en los que se consiguieron una o más muestras fue de 73 (13.6%). De los restantes 465 tosedores, en su gran mayoría dijeron tener tos seca y, en otras ocasiones, o no entregaron las muestras de esputo en los vasos que se les dejó para tal efecto, o en otras (sobre todo al inicio del estudio), no se les solicitó muestras de esputo. Desafortunadamente este dato no se tiene registrado dentro de los resultados del estudio.

Por su parte, entre las 340 personas con tos de 15 y más de duración, 62 (18.2%) presentaron tos seca (tos sin flema), uno (0.3%) tuvo tos en los últimos 15 días pero al momento de la encuesta ya no presentaba tos y 277 (81.5%) presentaron tos productiva (con flema o "gargajo"). De estos 277 tosedores, se pudo obtener al menos una muestra de esputo en 228 personas (82.3% respecto de los tosedores con tos productiva). En las 49 personas restantes, no se obtuvieron muestras de esputo debido, principalmente, a la falta de entrega de muestras por parte de la población (se les dejaban vasos para que ahí depositaran sus flemas y las personas no lo hacían).

5. TASA DE POSITIVIDAD A TUBERCULOSIS PULMONAR

5.1 SEGÚN RESULTADOS DE PRUEBAS BACILOSCÓPICAS

El total de tosedores de los que se consiguieron una o más muestras fue de 301 (73 de tosedores de menos de 15 días de duración y 228 de tosedores crónicos, es decir, con tos de 15 y más días de duración). Todas las muestras de los tosedores de menos de 15 días

fueron negativas. Por su parte, entre los 228 tosedores crónicos, 220 fueron negativas y 8 dieron resultado positivo: 4 a una cruz, 1 a dos cruces y 3 lo fueron a tres cruces, cifras a partir de las que se obtuvieron las siguientes tasas de positividad (Cuadro 9):

- En población total (11,274), 0.71 por 1,000 habitantes.
- En población de 15 y más años de edad (6,140), 1.3 por 1,000 del grupo.
- En total de tosedores identificados (878), 9.1 por 1,000 tosedores.
- En tosedores con menos de 15 días (538), cero (tanto en forma total, como en los que al menos se consiguió una muestra)
- En tosedores crónicos: total (340), 23.53 por 1,000 tosedores y, en los que al menos se consiguió una muestra (228), 35.1 en igual denominador.

CUADRO 9. TASA DE POSITIVIDAD A TUBERCULOSIS PULMONAR*

| Denominador | Por Baciloscopías | Por cultivo | Por baciloscopías y cultivo | Por métodos de laboratorio y clínicos** |
|---|-------------------|--------------------|-----------------------------|---|
| Población total (n= 11,274) | 0.71 | 1.42 | 1.5 | 1.59 |
| Población de 15 años y más (n= 6,140) | 1.3 | 2.6 | 2.76 | 2.93 |
| Total de tosedores identificados (n= 878) | 9.11 | 18.22 | 19.36 | 20.5 |
| Tosedores de menos de 15 días (n=538) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tosedores de más de 15 días (n=340) | 235.3 | 470.6 | 500.0 | 529.41 |
| Tosedores de más de 15 días con muestra de esputo | 35 ^a | 83.36 ^b | 88.54 ^b | — |

*Por 1,000 habitantes

**Incluyendo el caso del que no se obtuvo muestras de expectoración, pero que llevaba menos de tres meses de tratamiento antifímico.

a) n= 228

b) n=192

5.2 SEGÚN RESULTADOS DE LOS CULTIVOS

Debido a las condiciones de marginalidad de varias comunidades, a problemas relativos a la conservación de las muestras en condiciones adecuadas y, a aspectos logísticos de trabajo de campo (por ejemplo la no respuesta de la última muestra destinada a su traslado para cultivo), de los 301 tosedores que dieron muestras de esputo, no fue posible realizar cultivos en 51 de ellos, es decir, se contó con muestras para el procesamiento de cultivos de 250 tosedores.

De estos 250 tosedores, 53 correspondieron a tosedores de menos de 15 días (73% de los tosedores en los que al menos se consiguió una muestra para baciloscopia) y 197 a tosedores crónicos (86% de este tipo de tosedores en los que al menos se consiguió una muestra). Al igual que en el caso de las baciloscopias, todos los tosedores de menos de 15 días fueron negativos.

Por su parte, de los 197 tosedores crónicos en los que se pudo realizar el cultivo, 5 se contaminaron. De los 192 en los que se pudieron obtener resultados, 176 (91.7%) dieron resultado negativo, y 16 (8.3%) dieron positivo: 2 positivos con menos de 20 colonias, 9 a una cruz, 1 a dos cruces y 4 a tres cruces, cifras a partir de las que se obtuvieron las siguientes tasas de positividad (Cuadro 9):

- En población total (11,274), 1.42 por 1,000 habitantes.
- En población de 15 y más años de edad (6,140), 2.6 por 1,000 del grupo.
- En total de tosedores identificados (878), 18.2 por 1,000 tosedores.
- En tosedores con menos de 15 días (538), cero (tanto en forma total, como en los que al menos se consiguió una muestra)
- En tosedores crónicos: total (340), 47.1 por 1,000 tosedores y, en los que al menos se consiguió una muestra y se pudo realizar el cultivo (n= 192), 83.3 en igual denominador.

5.3 SEGÚN RESULTADOS DE BACILOSCOPIAS Y CULTIVOS

De acuerdo a los resultados obtenidos tanto de las baciloscopias como de los cultivos efectuados, se encontraron 17 personas positivas a TBP. Sin embargo, hubo una persona más de la que no se consiguió muestras de esputo, pero que tenía menos de tres meses con tratamiento antifímico, por lo que el número de positivos a TBP hallados en la zona de estudio fue de 18, con lo que se tienen los siguientes indicadores:

- En población total (11,274), 1.6 por 1,000 habitantes (tomando en cuenta 18 positivos y, 1.5, tomando en consideración sólo a los 17 positivos confirmados por pruebas de laboratorio).
- En población de 15 y más años de edad (6,140), 2.9 por 1,000 del grupo (tomando en cuenta 18 positivos y, 2.8, tomando en consideración sólo a los 17 positivos confirmados por pruebas de laboratorio).
- En total de tosedores identificados (878), 20.5 por 1,000 tosedores (tomando en cuenta 18 positivos y, 19.4, tomando en consideración sólo a los 17 positivos confirmados por pruebas de laboratorio).
- En tosedores con menos de 15 días (538), cero (tanto en forma total, como en los que al menos se consiguió una muestra)
- En tosedores crónicos: total (340), 52.9 por 1,000 tosedores (tomando en cuenta 18 positivos y, 50.0, tomando en consideración sólo a los 17 positivos confirmados por pruebas de laboratorio); y, en los que al menos se consiguió una muestra y se pudo realizar el cultivo (n= 192), 88.5 en igual denominador.

6. PROBLEMAS RELATIVOS AL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA TBP.

6.1 PARÁMETROS DE CALIDAD DE LAS BACILOSCOPIAS EFECTUADAS

De las muestras de esputo a las que fue posible realizarles tanto baciloscopias como cultivos (n=250), 233 (93.2%) dieron resultado negativo en ambas pruebas; 7 (2.8%) dieron resultado positivo también en ambas; 9 (3.6%) dieron resultado positivo en el cultivo, pero negativo en la baciloscopia; y, 1 (0.4%) dio resultado positivo en la

baciloscopía, pero negativo en el cultivo. Los parámetros de calidad que se desprenden de dichos resultados, tomando como "patrón oro" a los resultados obtenidos mediante el cultivo se muestran en el Cuadro 10.

Tal como puede apreciarse en dicho cuadro, el método de diagnóstico de casos de TBP a partir de la realización de baciloscopías en el área de estudio es deficiente: el índice *Kappa* muestra un nivel de medición no satisfactorio en relación al cultivo y, en cuanto a la sensibilidad de la prueba, esta no alcanza a detectar a poco más de la mitad de los casos en el área de estudio.

CUADRO 10. PARÁMETROS DE CALIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS BACILOSCOPIAS EFECTUADAS EN EL ESTUDIO.

| | Resultado del cultivo | | | |
|------------------------------|-----------------------|----------|----------|-------|
| | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado de la baciloscopía | Positivo | 7 | 1 | 8 |
| | Negativo | 9 | 233 | 242 |
| | Total | 16 | 234 | 250 |

Parámetros de calidad observados:*

- Nivel de concordancia entre baciloscopía y cultivos: 96.0% (240/250), índice *Kappa*: 0.56)
- Sensibilidad (capacidad de la prueba para captar positivos): 43.75% (7/16)
- Especificidad (capacidad de la prueba para captar negativos): 99.57% (233/234)
- Valor predictivo positivo (probabilidad de dar un resultado positivo y que realmente sea positivo): 87.5% (7/8)
- Valor predictivo negativo (probabilidad de dar un resultado negativo y que realmente sea negativo): 96.28% (233/242)

6.2 PROBLEMAS ASOCIADOS A LA TOMA DE MUESTRAS DE ESPUTO ENTRE LA POBLACIÓN

Entre los principales factores asociados a la baja capacidad de las baciloscopías como método diagnóstico de TBP, se encuentran la calidad y el número de muestras de esputo obtenidas de los tosedores²⁴. En este trabajo se midió el número de muestras dadas por cada tosedor y se trató de determinar la calidad de dichas muestras. A continuación se describen brevemente los principales hallazgos a este respecto

6.3 NÚMERO DE MUESTRAS OBTENIDAS

Entre las personas identificadas con tos de menos de 15 días de duración, y que entregaron al menos una muestra (n=73), 43.8% dieron sólo una muestra, 30.1% dieron dos muestras y 26% dieron tres.

Por su parte, entre las personas que tenían tos de 15 y más días de duración, y de los que se pudo conseguir al menos una muestra (n=228), 31.1% dieron una muestra, 39.5% dieron dos muestras y 29.4% dieron tres muestras.

De manera global, de los tosedores identificados, y que dieron al menos una muestra (n=301), en el 34.2% de los casos se contó sólo con una muestra, en el 37.2% se obtuvieron dos y en el 28.6% se obtuvieron las tres muestras.

6.4 CALIDAD DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS

Con base a los criterios establecidos en la metodología con respecto a la calidad de las muestras, al analizar las obtenidas de los tosedores, se encontró lo siguiente:

Entre las 73 personas con tos de menos de 15 días, en 8 de ellos no se pudo determinar la calidad de sus muestras. Entre los 65 que si se pudo determinar la calidad, el 13.8% dio "buenas muestras" y el 86.2% dieron "malas muestras". Entre los 228 con tos de 15 y más días, en 22 de ellos no se pudo establecer la calidad de las muestras. Entre los 206

que si se determinó la calidad de las muestras, se encontró que en un 19.4% de los casos se obtuvieron "buenas muestras" y en un 80.6%, "malas muestras". Así, al considerar al total de tosedores de los que se pudo establecer el tipo de muestra conseguida (n=301 menos las provenientes de 30 tosedores que no se determinó su calidad), se tuvo que sólo un 17.7% entregó "buenas muestras" y, el 82.3% entregó "malas muestras".

6.5 TASA DE POSITIVIDAD OBSERVADA SEGÚN NÚMERO Y CALIDAD DE MUESTRAS OBTENIDAS.

Según número de muestras. De los 17 positivos identificados a TBP, tanto por baciloscopia como por cultivo, sólo uno correspondió al grupo de tosedores que dieron una muestra (n=103: 71 de tosedores de 15 o más días y 32 de tosedores con menos de 15 días). Otros 10 positivos correspondieron al grupo de tosedores que dieron dos muestras (n=112: 90 de tosedores de 15 o más días y 22 de tosedores con menos de 15 días) y, 6 positivos se ubicaron entre los tosedores que dieron las tres muestras (n=86: 67 de tosedores de 15 o más días y 19 de tosedores con menos de 15 días).

De esta manera, la tasas de positividad a TBP, según número de muestras obtenidas fueron las siguientes:

CUADRO 11. TASAS DE POSITIVIDAD A TBP, SEGÚN NÚMERO DE MUESTRAS DE EXPECTORACIÓN OBTENIDAS.

| No. de muestras | Global | Tosedores crónicos | Tosedores < 15 días |
|-----------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Una | 0.97% (1/103) | 1.4% (1/71) | 0 (0/32) |
| Dos | 8.92% (10/112) | 11.11% (10/90) | 0 (0/22) |
| Tres | 6.97% (6/86) | 8.95% (6/67) | 0 (0/19) |

Según calidad de las muestras obtenidas. Entre las 30 personas que no se identificó la calidad de la muestra, no hubo positivos. Entre los 271 personas que si se determinó la

calidad, y tomando en cuenta los resultados tanto de baciloscopías como de cultivos, se encontró lo siguiente:

Siete de los 17 positivos se ubicaron entre los 49 tosedores que dieron "buenas muestras". Entre estos 49 tosedores, 40 correspondieron al grupo de tosedores crónicos y 9 al de tosedores que tuvieron tos de menos de 15 días de duración. Los siete positivos fueron del grupo de tosedores crónicos.

Diez de los 17 positivos confirmados por pruebas de laboratorio, se ubicaron entre los 222 tosedores que dieron "malas muestras". Cabe señalar que de estos 222 tosedores, 166 corresponden al grupo de tosedores con tos de 15 o más días de duración y 56 a los que tenían tos con menos de 15 días de duración. Los diez positivos se encontraron entre los tosedores crónicos.

De esta manera, la tasas de positividad a TBP, según el tipo de muestras obtenidas fueron las siguientes:

CUADRO 12. TASAS DE POSITIVIDAD A TBP, SEGÚN CALIDAD DE MUESTRAS DE EXPECTORACIÓN OBTENIDAS.

| Tipo de muestras | Global | Tosedores crónicos | Tosedores < 15 días |
|------------------|---------------|--------------------|---------------------|
| Buena | 14.3% (7/49) | 17.5% (7/40) | 0 (0/9) |
| Mala | 4.5% (10/222) | 6.0% (10/166) | 0 (0/56) |

6.6 PROBLEMAS ASOCIADOS AL USO DE SERVICIOS DE SALUD ENTRE LOS TOSEDORES IDENTIFICADOS

Otro de los problemas asociados con los bajos niveles diagnósticos de TBP, son los relativos a los problemas de acceso a los servicios de salud por parte de la población¹⁸.

En los 340 tosedores identificados que tenían tos de 15 o más días de duración (entre los que se encuentran las 17 personas identificadas como positivas a TBP en este estudio), se efectuó un seguimiento acerca del tiempo que llevaban con tos, así como del uso de servicios de salud para atenderse de la tos. A continuación se presentan los hallazgos más relevantes:

Tiempo con tos. El tiempo promedio que tenían las personas con tos fue de 4 años (1,467.3 días, IC=1,196.4 – 1,738.2 días), en tanto que la mediana se ubicó en un año (365 días). Con relación al tiempo de inicio del último episodio de tos, es decir, episodio actual entre los tosedores, el tiempo promedio fue de 365.5 días (IC= 249.45 – 481.60, mediana = 30).

Uso de servicios de salud para atenderse de la tos. De los 340 tosedores, 208 (61.1%) habían acudido a algún servicio de salud a atenderse de la tos, en tanto que 131 (38.5%) no lo habían hecho y de una persona no se obtuvo información al respecto (0.3%).

Razones de no atención en los tosedores que no se consultaron. De los 131 tosedores que no acudieron a algún servicio de salud, las principales razones que dieron para no haberse atendido de su tos, fueron las siguientes: por no considerarlo necesario, 35.9%; no tener dinero, 19.8%; por razones asociadas a la falta de confianza y/o percepción de mala calidad de los servicios, 11.5%; por no tener tiempo, 8.4% y, estar muy lejos el centro de salud de su domicilio, 7.6%. De este último punto, cabe hacer mención, que aunque las personas no dieron como uno de los principales motivos la lejanía de los centros de salud, considerando a la totalidad de los tosedores detectados, en un 93.5% (318) de los casos, dicho centro está ubicado a más de una hora de camino (independientemente del medio de transporte que utilicen para desplazarse, camión,

microbús, o a pie), teniendo una media de 3.7 horas (IC = 3.6 – 3.8 horas, mediana = 4 horas) y que en un 97.6% de las veces, las personas dijeron que era el más cercano a su casa.

Agente de salud consultado. De los 208 que sí se habían consultado, 126 (60.6%) sólo se habían atendido con un agente de salud, 52 (25%) habían acudido a dos agentes y, 30 (14.4%) con tres o más agentes de salud. Al preguntárseles a que servicio de salud habían acudido primeramente para atenderse de la tos se encontró lo siguiente:

CUADRO 13. PRIMER AGENTE DE SALUD CONSULTADO A CAUSA DE LA TOS DE LOS TOSEDORES CRÓNICOS IDENTIFICADOS.

| Primer Agente de salud consultado a causa de la tos | Número | Porcentaje |
|---|------------|--------------|
| Sistemas abiertos (centros de salud de la Secretaría de Salud, Unidades Médicas Rurales del Programa IMSS-Solidaridad, promotores de salud, técnicos en atención primaria a la salud, etc.) | 150 | 72.1 |
| Servicios particulares | 39 | 18.8 |
| Servicios de medicina tradicional (curanderos, médicos tradicionales, hierbero, etc.). | 6 | 2.9 |
| Farmacia | 8 | 3.8 |
| Servicios cerrados (IMSS, ISSSTE, ISSTECH, SEDENA) | 4 | 1.9 |
| Dr. Naturista | 1 | 0.5 |
| T o t a l | 208 | 100.0 |

Por lo que respecta al análisis de que tipo de agente de salud consultaron los tosedores analizados, se encontró lo siguiente:

CUADRO 14. AGENTES DE SALUD CONSULTADOS A CAUSA DE LA TOS POR LOS TOSEDORES CRÓNICOS IDENTIFICADOS.

| Agente de salud consultado | Porcentaje en tosedores que si utilizaron algún servicios de salud* (n=208) | Porcentaje entre total de tosedores analizados* (n=340) |
|--|---|---|
| Médico del IMSS-Solidaridad | 50.5 | 30.9 |
| Médico particular | 28.8 | 17.6 |
| Médico de la SSA | 27.9 | 17.0 |
| Promotor, auxiliar, TAP de servicios abiertos (SSA e IMSS Solidaridad) | 22.6 | 13.8 |
| El de la farmacia | 5.3 | 3.2 |
| Curandero, hierbero, huesero | 4.3 | 2.6 |
| Médico servicios cerrados (IMSS, ISSSTE) | 3.4 | 2.1 |
| Dr. Naturista | 1.9 | 1.2 |
| Otros (Hospital de San Carlos, Hospital General de Guatemala) | 1.4 | 0.9 |

**Los porcentajes mostrados no suman cien por ciento, debido a que se tomaron en cuenta todas las menciones dadas por los tosedores acerca de donde habían acudido a solicitar consulta por su tos.*

Diagnóstico recibido acerca de la tos. Al preguntarle a los 208 que si se habían consultado a causa de la tos, cual había sido el diagnóstico que habían recibido, los tosedores dieron las siguientes respuestas:

CUADRO 15. DIAGNÓSTICOS PREVIOS RECIBIDOS EN LOS SERVICIOS DE SALUD, DE LOS TOSEDORES CRÓNICOS IDENTIFICADOS.

| Diagnóstico recibido | Número | Porcentaje |
|--|--------|------------|
| - Sin diagnóstico | 85 | 40.9 |
| - Problemas de las vías respiratorias (tos, gripa, bronquitis, etc.) | 40 | 19.2 |
| - TBP, posible TBP | 37 | 17.8 |
| - Pulmonía o problemas relacionados con los pulmones | 12 | 5.8 |
| - Asma | 12 | 5.8 |
| - Problemas no asociados al aparato respiratorio (debilidad, úlcera, desgaste, anemia, etc.) | 13 | 6.2 |
| - No recuerda, no sabe, no especificado | 7 | 4.3 |
| T o t a l | 208 | 100.0 |

Uso de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de TBP. De los 208 que habían acudido a algún servicio de salud, sólo a 78 de ellos (37.5%) se les habían solicitado muestras de expectoración para la realización de baciloscopías. De estos 78 pacientes, 5 (6.4%) no se hicieron prueba alguna, 72 (92.3%) al menos se hicieron una prueba (50 dieron tres muestras, 15 dieron dos muestras y 7 dieron una muestra), y en un caso no se obtuvo esta información.

De los 72 que dieron al menos una muestra, a 26 (36.11%) les dieron un resultado negativo, a 21 (29.16%) les dieron un resultado positivo, a 16 (22.22%) no les dieron el resultado de la prueba, 5 (6.9%) estaban en espera del resultado de la prueba, a una persona (1.38%) le dijeron que su muestra no servía y de 3 (4.16%) no se obtuvo información a este respecto.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Finalmente, es importante destacar el tiempo transcurrido desde la última prueba de laboratorio realizada de la muestra de esputo de los 72 tosedores que se habían hecho al menos una baciloscopia fue, en promedio de 1,069.95 días (IC= 566.2 – 1,577.3, mediana = 365 días).

Positivos diagnosticados por los servicios de salud y positivos diagnosticados en el estudio. Tal como puede apreciarse en el cuadro 16, entre los 131 tosedores que no se habían atendido de la tos, se ubicó a 4 de los 18 positivos hallados en este estudio. Por su parte, el resto de los 18 positivos, n=14; se encontraron entre los 208 que sí se habían atendido. Respecto al diagnóstico recibido por parte de los servicios de salud, en estos 14 positivos, se encontró que:

- Cuatro ya habían sido diagnosticados previamente de TBP (por baciloscopías)
- A tres les habían dado resultado negativo de baciloscopia, pero uno de ellos se encontraba en tratamiento antituberculoso.
- A uno no se le informó del resultado de la baciloscopia, pero le dieron tratamiento antifímico.
- A uno se le diagnosticó TBP solamente por criterios clínicos, es decir, sin baciloscopías.
- A otros cinco se les dio un diagnóstico distinto a TBP. En estos cinco no se solicitaron baciloscopías para apoyar el diagnóstico.

Con estos datos destaca que sólo 5 de los 18 positivos (27.8%) encontrados habían sido diagnosticados por los servicios de salud (cuatro por criterios de laboratorio y uno por criterios clínicos) y, en dos casos más, se envió tratamiento antifímico a las personas pero no se les informó que eran positivos a TBP.

CUADRO 16. POSITIVOS A TBP DIAGNOSTICADOS POR LOS SERVICIOS DE SALUD Y POR EL ESTUDIO

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|---------------|--------------------|---------------|------------------------|---|---------------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| | No se atendieron de la tos* (131) | Se atendieron del problema de tos (208) | | | | | | | | Total 339 ^a | |
| | | Solicitud de prueba de laboratorio | | | | | | | | | |
| | | Si (78) ¿Se hizo la prueba? | | | | | No (129) ¿Con diagnóstico de TBP? ^c | | 207 ^b | | |
| | | Si (72) Resultado de la prueba | | | | | No (5) | NE ^d (1) | Si (7) | No (122) | 207 |
| | | Positivo (21) | Negativo (26) | No se les dio (16) | En espera (5) | Otros ^e (4) | --- | --- | --- | --- | 72 |
| Positivos captados por el estudio | 4 | 4 ^f | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 | 18 ^f |

Notas:

^aLos número entre paréntesis corresponden al número de tosedores de cada categoría.

^bNo incluye al tosedor del que no se supo si se atendió o no de la tos con algún agente de salud.

^cNo incluye al tosedor del que no se supo si se realizó o no las pruebas de laboratorio.

^dCon base a criterios clínicos (sin pruebas de laboratorio)

^eNE = No especificado

^fIncluye: un tosedor que le dijeron que su muestra no servía y 3 tosedores de los que no se obtuvo información a este respecto.

^gSe incluye al positivo considerado por criterio clínico en el estudio.

Cabe señalar, en cuanto al uso de servicios de salud entre los positivos detectados en el estudio, que de los 14 que si utilizaron servicios de salud, 13 de ellos fueron revisados por algún médico, ya sea particular (n=7) o de los servicios de salud abiertos, en tanto que sólo uno de ellos acudió solamente a consultarse a la farmacia. También debe

señalarse que diez de ellos, al menos habían acudido en dos ocasiones a consultarse de la tos (otros cuatro dijeron haberse atendido en una sola ocasión).

7. TIPIFICACIÓN DE LAS MICOBACTERIAS DE LOS POSITIVOS A TBP.

De los 16 cultivos obtenidos con resultado positivo, fue posible realizar su examen de tipificación en 13, debido a que tres de ellos, llegaron en malas condiciones al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), lugar donde se procesaron los cultivos de las muestras positivas, en virtud de carecer del equipo necesario para su procesamiento en el estado de Chiapas. De esta manera, de los 13 positivos en que fue posible determinar el tipo de micobacteria, todos fueron identificados como *Micobacterium tuberculosis*.

VIII DISCUSIÓN

Las características demográficas y socioeconómicas observadas en la población estudiada, fueron acordes con la clasificación de marginalidad y pobreza sugerida por el Consejo Nacional de Población¹⁹.

Con respecto a la prevalencia de TBP en la zona, la tasa de positividad encontrada (160 por 100,000 habitantes) es 5.9 veces mayor que la tasa de incidencia notificada para el estado en 1997 de 27.15 por 100,000 habitantes y, es 10.3 veces mayor, comparada con la señalada para todo el país, de 15.5 por 100,000 habitantes⁵⁷. Como se desprende de los datos anteriores, la tasa de positividad a TBP obtenida en el área de estudio es notablemente mayor a las estimadas tanto para Chiapas y para el país. Algunos de los aspectos que pudieran influir en dicha situación, son los siguientes:

- Primeramente, a que en este estudio se realizó una búsqueda activa de casos, hecho que en los sistemas rutinarios de vigilancia epidemiológica institucionales no se lleva a cabo. En forma adicional, en el área de estudio, la base de los servicios de salud estatales para definir un caso positivo de TBP, descansa en la realización de exámenes baciloscópicos. En este estudio, además de dicho parámetro, el diagnóstico se basó también en los resultados de los cultivos.
- En consecuencia al punto anterior, y de acuerdo a los resultados obtenidos para el área estudiada, la detección de casos solamente por pruebas baciloscópicas, dadas las características de las muestras obtenidas entre la población (en cuanto a número y calidad), parece ser un factor muy importante que debe considerarse en el subdiagnóstico de casos de TBP en la región.
- Por otra parte, las condiciones de elevada pobreza y marginación de la población estudiada, podrían estar favoreciendo de manera determinante el mantenimiento y desarrollo de la enfermedad^{18,21,46}.

- No obstante, deben destacarse los problemas relativos a la toma de muestras de esputo de los tosedores detectados: en este estudio, de los tosedores identificados que tenían expectoración (n=277), no se consiguió muestra alguna en el 18% de ellos, aspecto que, de no haber existido, hubiera dejado abierta la posibilidad de detectar mayor número de casos.

En refuerzo de la afirmación anterior, debe señalarse que aún en los tosedores en que se consiguieron muestras de esputo, hubo importantes problemas en cuanto a número y calidad de muestras obtenidas. Esto es muy importante de considerar, dado el impacto observado en la capacidad de las baciloscopías para la detección de casos de TBP (véase sección de tasa de positividad observada según número y calidad de muestras obtenidas).

- Entre los principales aspectos que merecen consideración en cuanto a los problemas identificados en el diagnóstico y control de la TBP, son los siguientes:

Como ya se mencionó, los problemas tenidos en el número y calidad de muestras de esputo obtenidas, aspecto que a su vez parece estar en gran parte determinado por:

- La falta de educación para la salud en lo relativo a TBP en la población general. Por ejemplo, la percepción de no necesidad de muchos tosedores para atenderse de la tos, algunas personas no asocian la tos con la TBP, etc.
- Problemas de comunicación entre el personal de salud y los habitantes de las comunidades. En algunas ocasiones, aún cuando se les explicaba a los tosedores detalladamente el procedimiento para la recolección de muestras, y todo parecía haber sido entendido, muchos tosedores entregaban al día siguiente malas muestras. En este sentido, probablemente los bajos niveles educativos encontrados pudieran también estar jugando un papel importante.

Estos aspectos son importantes de considerar, debido a que en los servicios de salud también pudieran estar ocurriendo, con el inconveniente adicional de que en los servicios no se cuenta con personal dedicado a la búsqueda de tosedores, a que en muchas ocasiones no se cuenta con el material necesario para la toma y procesamiento de muestras y, además, existe la posibilidad de que las personas que viven alejadas de los servicios no lleguen a entregar sus muestras de expectoración a las unidades de salud.

- En este mismo contexto, el número y calidad de las muestras obtenidas, determinan los parámetros de calidad de las pruebas utilizadas para la detección de casos en el área de estudio, es decir, de las baciloscopías. En los resultados tenidos en este estudio, el número y la calidad de las muestras fue un aspecto que explicó la baja sensibilidad de las baciloscopías en la detección de casos de TBP. Aquí debe señalarse, que los resultados obtenidos en este estudio evidenciaron una menor capacidad de detección de las baciloscopías que en otro estudio realizado en la región²⁰. Ello pudiera deberse a que dicho estudio fue efectuado en pacientes que acudieron a consulta a nivel hospitalario y a que este estudio fue realizado a nivel comunitario, en donde las condiciones de recolección, conservación y procesamiento de muestras son más difíciles que a nivel hospitalario.
- En cuanto a la tasa de positividad observada según el tiempo de padecer tos de los tosedores identificados, es de resaltar que entre aquellos que tenían menos de 15 días con tos, no se encontró positivo alguno y, que, por ende, todos los positivos fueron detectados entre los tosedores crónicos. Ello es importante de tener en cuenta, debido a que si bien entre los usuarios de las unidades de salud sí deberían pedirse pruebas en todos los tosedores⁴², a nivel comunitario, los resultados aconsejan dirigir la búsqueda de casos sólo en los tosedores crónicos, es decir, de aquellos con tos de 15 o más días de duración, tal como se ha señalado en otras investigaciones²¹.

En este sentido, también resalta que de los tosedores crónicos, casi un 40% no se habían atendido de la tos y que gran parte de ellos no lo habían hecho o por percepción de no necesidad o por motivos atribuibles a la falta de dinero. También debe señalarse que poco más de nueve de cada diez tosedores crónicos identificados tuvieron la unidad de salud más cercana a su domicilio, a más de una hora de distancia (con sus medios habituales de transporte) y que, a pesar de ello, sólo un porcentaje pequeño de los que no se habían atendido de la tos, respondió como causa de no haberlo hecho, la lejanía de la unidad de salud más próxima a su casa.

- Otro aspecto que debe mencionarse, es el hecho de que dos de cada tres tosedores identificados que sí habían acudido a los servicios de salud, utilizaron los servicios de salud institucionales (en este caso, de la SSA y del Programa IMSS-Solidaridad) y que muy pocos acudieron a otro tipo de servicios, tales como los tradicionales y la farmacia. Este aspecto debe de resaltarse debido a que conlleva la oportunidad de detectar casos de tosedores positivos a TBP en los propios servicios, los cuales, en la mayoría de los casos (de acuerdo a los resultados obtenidos), no están siendo captados.

Esta situación adquiere mayor relevancia si se consideran los siguientes aspectos: en el área de estudio, el 22% de los tosedores positivos a TBP no acude a los servicios, otro 28% si acude pero no está siendo captado ni por métodos clínicos ni por métodos de laboratorio, otro 22% está siendo diagnosticado como falso negativo^a y sólo el 28% de los casos está siendo diagnosticado como positivo (22% por métodos de laboratorio y 6% por métodos clínicos). Estos resultados confirman los hallazgos encontrados por otros estudios efectuados en la región, en lo que se refiere a un elevado subdiagnóstico de casos de TBP en el primer nivel de atención^{20,18}.

- El panorama anteriormente expuesto, parece remarcar una de las afirmaciones hechas en un taller realizado en Chiapas durante 1995, en el sentido de que bajo la actual

situación socioeconómica de Chiapas y con la organización y gestión de los servicios de salud existentes, hay pocas expectativas de lograr un adecuado control de la TBP en la región⁴⁷.

- Finalmente, respecto a la tipificación de las micobacterias de los ~~tosedores~~ identificados como positivos, los resultados dieron, entre aquellos en los que fue posible realizar la tipificación (13/16 cultivos), un valor acorde al esperado, ya que el 100% de las cepas correspondieron a *M. tuberculosis*.

⁴ Según información proporcionada por el personal operativo de los servicios, cuando a un paciente no se le comunica el resultado, se le considera como negativo. En este estudio, uno de los positivos identificados señaló que no le habían dado el resultado de sus baciloscopías.

IX CONCLUSIONES

- La positividad a tuberculosis pulmonar en la región presentó valores, tal como se esperaba, mucho más altos a los notificados por las estadísticas oficiales, tanto para el estado en su conjunto, como para el país.
- La alta tasa de positividad hallada a TBP confirma para la región estudiada, la asociación entre las características socioeconómicas y los niveles de morbilidad de la enfermedad.
- No obstante, dados los problemas tenidos para la obtención de muestras de esputo (en cantidad y calidad), la cifra obtenida, bien pudiera considerarse una cifra basal a lo que realmente pudiera estar sucediendo en la zona.
- Entre los principales problemas identificados relativos al subdiagnóstico de casos de TBP en la región estudiada, se encuentran:
 1. La baja sensibilidad de las baciloscopías como método de detección de casos positivos a TBP, aspecto que a su vez se ve condicionado por el bajo número y baja calidad de muestras de expectoración provenientes de los tosedores, lo que a su vez también parece estar influido por problemas de falta de educación para la salud de la población, bajos niveles de escolaridad, problemas de comunicación con el personal de salud, y, grandes distancias de los hogares de los tosedores a las unidades de salud, entre otros aspectos.
 2. Dados los altos niveles de tosedores diagnosticados como falsos negativos, entre aquellos que sí acudieron a los servicios de salud (a muchos de los cuales ni

siquiera se les solicitaron exámenes baciloscópicos), existencia de problemas en la calidad de la atención brindada en dichos servicios.

3. La falta de actividades extramuros por parte de los servicios de salud institucionales relativas a la búsqueda de tosedores crónicos en las comunidades.

- Los resultados obtenidos en este estudio confirman que el criterio de tosedor crónico, es decir, aquel tosedor con 15 o más días de duración, sigue siendo un criterio útil para discriminar poblaciones de mayor riesgo a padecer TBP.
- Asimismo, los resultados encontrados, tanto en lo que se refiere a la positividad a TBP, como a los altos niveles de subdiagnóstico de casos, indican que si realmente se desean lograr niveles adecuados de prevención y control de la TBP, es necesario efectuar cambios en la organización y funcionamiento de los servicios de salud en el área de estudio.
- Finalmente, y respecto a la tipificación de las cepas de micobacterias de los positivos identificados, como se esperaba, en todos los casos en que fue posible realizar dicha tipificación, todos los tosedores positivos a TBP estuvieron infectados por *Micobacterium tuberculosis*.

X RECOMENDACIONES

- Dados los altos niveles de positividad hallados a TBP, y la extensa documentación que se tiene sobre este padecimiento en relación a las condiciones socioeconómicas de la población, es necesario desarrollar programas encaminados a mejorar las condiciones de vida de los habitantes en el área de estudio.
- Para mejorar los niveles diagnósticos de la enfermedad, existen varias alternativas que deberían considerarse, y en su caso hacerse los análisis respectivos. Algunas que se pueden sugerir a partir de los resultados obtenidos, son las siguientes:
 - Sensibilizar al personal de salud encargado de la atención de los pacientes que acuden a solicitar atención médica, con respecto a la importancia que tiene el indagar acerca de la presencia de sintomatología respiratoria en todos los pacientes que acudan a los servicios de salud.
 - Sensibilizar, capacitar y supervisar al personal de salud, respecto a los procedimientos de recolección y procesamiento de muestras de esputo, incluyendo aspectos claves como la actitud y comunicación con los pacientes, tipo de instrucciones que deben ser dadas, conservación de muestras, etc.
 - Aumentar las actividades en las comunidades enfocadas a la búsqueda de tosedores, por ejemplo a través de los promotores de salud comunitarios, para que a los tosedores identificados como crónicos, les sean practicados los exámenes de laboratorio correspondientes.
 - Que en el área de estudio, la baciloscopia no sea el único método de detección de casos. En este sentido sería muy útil implementar un sistema que permitiera que,

aquellos tosedores negativos a las baciloscopías, pero que fuesen sospechosos de padecer TBP, se les practicasen cultivos para confirmar los diagnósticos de negatividad, o positividad, en su caso.

- La solicitud de muestras de esputo, debe estar enfocada, a nivel comunitario, a aquellas personas que tengan 15 o más días duración con el problema de la tos.
- También es necesario que se dirijan acciones destinadas a brindar educación para la salud a la población en general, en este caso, enfocadas a aspectos asociados a la TBP, como por ejemplo, importancia de tener tos más de 15 días, máxime si hay antecedentes familiares de la enfermedad y/o síntomas asociados a la tuberculosis pulmonar, tales como son la pérdida de peso, fiebre o tos con sangre, posibilidades de contagio a los familiares cercanos, métodos diagnósticos y, tratamiento, entre otros aspectos.
- Finalmente, los datos obtenidos indican que es necesario efectuar una reestructuración operativa de los servicios de salud del primer nivel de atención del área estudiada, con el fin de aumentar la capacidad de respuesta, al menos desde una perspectiva sanitaria, al problema que representa la TBP.

XI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*, 1992, 70(1):17-21.
2. Bloom BR y Murray CJL. Tuberculosis: Comentario on a reemergent killer. *Science*. 1992;257:1055-1064.
3. García GML, Valdespino GJL, Palacios-Martínez M, Mayr-Maya ME, García SC, Sepúlveda AJ. Tuberculosis y Sida en México. *Salud Publica Mex*. 1995; 37(6):539-548.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias INER. Secretaría de Salud (SSA). *Control y tratamiento de la tuberculosis pulmonar*. Quinta edición. Folletos de divulgación sobre temas de la patología respiratoria. México 1994.
5. Pan American Health Organization. Regional Office for the Americas of the World Health Organization. *Hechos y cifras: La tuberculosis en América Latina y el Caribe*. Comunicados de prensa OPS. México. (Marzo) 1996.
6. SSA, Instituto Mexicano del Seguro Social, Petróleos Mexicanos, Fundación Mexicana para la Salud, y otras instituciones. *Guía de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis para el médico de primer nivel de atención*. Editado por Merrel Lepetit. México 1994.
7. Dolin PJ, Raviglione MC, y Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bulletin of the World Health Organization*. 1994;72 (2):213-220.
8. Sudre P, Ten DG, y Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bulletin of the World Health Organization*. 1992;70 (2):149-159.
9. Voelker R. New Initiative for global TB control. *JAMA*. 1995; 274(16):1255-1257.
10. Cock KM, Binkin NJ, Zuber PLF, Tappero JW y Castro KG. Research issues involving HIV-associated tuberculosis in resource-poor countries. *JAMA*. 1996;276(18):1502-1512.
11. Smaill PM. Tuberculosis research. Balancing the Portfolio. *JAMA*. 1996;276(18):1512-1513.
12. Laslo A, de Kantor IN. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. *Bulletin of the World Health Organization*, 1994, 72(4):603-610.
13. Sudre P, Ten DG, Chan C, Kochi A. Tuberculosis in the present time: A global overview of the tuberculosis situation. *WHO/TUB*. 1991:158.
14. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. *Informe sobre desarrollo humano 1994*. Fondo de Cultura Económica, México. 1994.
15. García ML, Valdespino JL. Tuberculosis. En Valdespino FL, Velasco CO, Escobar GA, Del Río ZA, Ibañez SB, Magis LC (eds). *Enfermedades tropicales en México. Diagnóstico*,

- tratamiento y distribución geográfica*. SSA, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE). México. 1994:215-226.
16. SSA. *Anuario estadístico 1993*. México:1993.
 17. SSA. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1993*. México: SSA, 1993.
 18. Sánchez-Pérez HJ, Halperin D. Retos a superar en el control de la tuberculosis pulmonar en la región fronteriza de Chiapas, México. *Gac Sanit*. 1997;11:281-286.
 19. Consejo Nacional de Población (CONAPO). *Indicadores socioeconómicos e índice de marginación municipal, México, 1990*. México. 1993.
 20. Sánchez-Pérez HJ, Halperin D. Problemas de diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El caso de la región fronteriza de Chiapas (México). *Aten Primaria*. 1997;19(5):237-242.
 21. Sánchez-Pérez HJ, del Mar GGM, Halperin D. Pulmonary tuberculosis in the border region of Chiapas, Mexico. *Int J Lung Dis*. 1997;1(1):1-7.
 22. SSA. *Tratamiento de la tuberculosis. Guía para el médico general*. Segunda edición. México 1987.
 23. Wilkinson D. High-compliance tuberculosis treatment programme in a rural community. *Lancet*. 1994; 343:647-648.
 24. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. INDRE/SAGAR: *Manual de procedimientos de laboratorio 18. Tuberculosis*. Secretaría de Salud. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural SAGAR. Organización Panamericana de la Salud OPS. México 1996.
 25. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis*. 11(2):S369-S378. 1989.
 26. Joklik WK, Willett HP, Amos DB. *Zinsser Microbiología*. 17ª Edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pp 611-634. 1983.
 27. Brennan PJ. Structure of Mycobacteria: Recent developments in defining cell wall carbohydrates and proteins. *Rev Infect Dis*. 1989. 11(2):S420-S430.
 28. SSA. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Dirección General de Salud Reproductiva. Indicadores de resultados proporcionados por la Dirección General de Estadística e Informática, durante la reunión del Consejo Nacional de Salud, celebrada el 3 de julio de 1998.
 29. Murray CH, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis*. En: Jamison DT, Measham AR, Bobadilla JL, eds. Disease control priorities in developing countries. New York: World Bank-Oxford University Press, 1993;233-259.
 30. Chavez SFR, Baez SR, Montaña ELF, Lascorain LR, Gorocica RPS, Zenteno GE. Respuesta inmune en la tuberculosis. *Rev Inst Natl Enf Resp Mex*. 1997; 10(3):195-202.

31. Sensi P. Approaches to the development of new antituberculosis drug. *Rev Infect Dis.* 11(2): S467-S470. 1989.
32. Joly V, Allan MD, Hance J, et al. Mycobacterium tuberculosis infections. *Rev Infect Dis.* 6:171-178. 1993.
33. Divo A. *Microbiología Médica* 3ª edición. Ed. Interamericana. México. 1992. Pp 191-200.
34. Kaufman SHE. In vitro analysis of the cellular mechanisms involved in immunity to tuberculosis. *Rev Infect Dis.* 1989. 11(2):S448-S454.
35. Wise R. Global paradox. *The Lancet.* 1996; 348:282.
36. Santaella SAJ, Balandrano CS, Anzaldo FG. *Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* SSA, Sistema Unico de Información. 1997; 14(2):1.
37. Valenzuela HP. Utilidad de los estudios de resistencia a medicamentos antituberculosos. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1997; 1(1):62-67.
38. Drobniowski F. Is death inevitable with mutiresistant TB plus HIV infection?. *The Lancet.* 1997;349:71-72.
39. INDRE. *Informe anual del departamento de Micobacterias.* SSA. México. 1993.
40. Fineberg HV y Wilson ME. Social vulnerability and death by infection. *N Engl J Med.* 1996; 334(13):859-860.
41. Hernández-Pando H, Orozco H y Mancilla R. T-cell lung granulomas induced by sepharose-coupled *Mycobacterium tuberculosis* protein antigens: immunosuppressive phenomena reversed with cyclophosphamid and indometacin. *Immunology.* 1995, 86:506-511.
42. Diario Oficial de la Federación. Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud. *Proyecto de Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud.* NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-006-SSA2-1993 PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN LA ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD. 04-19-94. Publicada el día 26 de enero de 1995.
43. Yáñez VLB. *Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* SSA, Sistema Unico de Información. 1997; 14(39):1-3.
44. SSA. Dirección General de Estadística e Informática. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Programa de Micobacteriosis. *Programa de prevención y control de micobacteriosis.* Componente de tuberculosis. México. 1997.
45. Sánchez-Pérez HJ, Ochoa-Díaz LH, Miranda OR. La situación de salud en Chiapas: consideraciones para su análisis. En: Miranda OR (comp.). *Chiapas: el regreso a la utopía.* México: Universidad Autónoma de Guerrero. Editorial Comuna 1995:63-80.
46. Cayla JA, Jansa JM. Sida y tuberculosis: colnfluencia de una nueva epidemia y una vieja endemia. *Arch Bronconeumol.* 1992; 28:21-26.

47. El Colegio de la Frontera Sur (ECOSUR), Centro de Investigaciones en Salud de Comitán (CISC), Secretaría de Salud (SSA). Taller: De la investigación a la acción: retos a superar para el control de la tuberculosis pulmonar en el estado de Chiapas. Comitán, Chiapas, México, Mayo de 1995.
48. INEGI. *XI Censo General de Población y Vivienda 1990*. México: 1990.
49. INEGI. Chiapas. Tomo I. *Censo de Población y Vivienda 1995*. Resultados definitivos. Tabulados básicos. México, 1996.
50. SSA. Instituto de Salud en el Estado de Chiapas. Jurisdicción Sanitaria III. *Programa de ampliación de cobertura: regionalización de servicios de salud, 1997*. Comitán, 1997.
51. Sánchez-Pérez HJ, Ochoa DH, Jansá JM, Martín MM, Halperin D. *Hacia un mejor control de la tuberculosis pulmonar en áreas de alta y muy alta marginación del estado de Chiapas, México*. El Colegio de la Frontera Sur, Instituto Municipal de Asistencia a la Salud de Barcelona (España), Programa IMSS-Solidaridad, Secretaría de Salud, Universidad Autónoma de Barcelona (España).
52. Sánchez-Pérez HJ. *Mortalidad infantil en Tlaxcala. ¿Quién tiene mayor riesgo de morir?*. UNAM. ENEP Iztacala. Tesis de Maestría en Investigación de Servicios de Salud. México. 1991.
53. Sánchez-Pérez HJ, Ochoa DLH, García GMM, Martín MM. Bienestar social y servicios de salud en la Región Fraylesca de Chiapas: el uso de servicios de atención prenatal. *Salud Pública Mex.* 1997; 30(6):530-538.
54. SSA, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. *Anuario Estadístico. 1992*. México: 1992.
55. SSA, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. *Anuario Estadístico. 1993*. México: 1993.
56. SSA, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. *Anuario Estadístico. 1994*. México: 1994.
57. SSA. *Epidemiología*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. 1997; 14(52):7.
58. SSA. *Epidemiología*. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema Único de Información. 1996; 13(2):6.
59. SSA, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1992*. México: SSA; 1993.
60. SSA, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1993*. México: SSA; 1995.
61. SSA, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1994*. México: SSA; 1996.

62. SSA, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1995*. México: SSA; 1995.
63. SSA, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1996*. México: SSA; 1996.
64. INEGI. *Chiapas*. Resultados definitivos. Tomo I. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1991.
65. INEGI. *XI Censo General de Población y Vivienda 1990*. México. 1990.
66. INEGI. *Estados Unidos Mexicanos. Censo de Población y Vivienda 1995*. Resultados definitivos. Tabulados complementarios. México, 1997.
67. INEGI. *Chiapas*. Tomo I. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos. México, 1996.
68. Secretaría de Hacienda del Estado. *Los municipios de Chiapas en cifras 1996*. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. México, mayo 1997.
69. INEGI. *Chiapas*. Tomo II. Censo de Población y Vivienda 1995. Resultados definitivos. Tabulados básicos. México, 1996.
70. INEGI. *Chiapas*. Resultados definitivos. Tomo III. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1991.
71. INEGI. *Chiapas*. Resultados definitivos. Tomo IV. Tabulados básicos. XI Censo General de Población y Vivienda 1990. México: 1991.