

# Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México

Araceli Mariscal Méndez, MVZ\*

Claudia de Jesús Ramírez Palacios, QFB\*

Laura González Sánchez, MSc\*\*

Roberto Zenteno Cuevas, PhD\*\*

## Resumen

Con 10 millones de nuevos casos y tres millones de muertes al año, la tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infectocontagiosas más importantes del mundo, antecedida solamente por la malaria y el VIH-SIDA, por lo que se mantiene como una de las enfermedades transmisibles de gran preocupación y ocupación para los sistemas de salud. Pero no siempre fue así, llegó un momento en la historia de esta enfermedad que se creyó inclusive en su erradicación, sin embargo la aparición de nuevos, y la conjunción de viejos factores han ayudado a reposicionar a la TB como un problema de atención inmediata para la salud pública global. En este trabajo desarrollamos una breve revisión de cuatro factores que están impactando profundamente en el presente y futuro de la TB: 1) La pobreza; 2) La resistencia a drogas, 3) Los sistemas de diagnóstico, y 4) Su asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana. Tanto desde una perspectiva global como nacional, y concluimos con una breve evaluación sobre como nos estamos preparando para enfrentar a la tuberculosis. [Mariscal A, Ramírez CJ, González L, Zenteno R. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. MedUNAB 2005M 8(1): 37-42].

**Palabras clave:** Tuberculosis, pobreza, VIH, diagnóstico, resistencia a los medicamentos.

## Introducción

La revolución neolítica, además de las ventajas del cultivo y domesticación animal dio lugar a los primeros casos de zoonosis, y en un lugar destacado se encuentra el bacilo de la tuberculosis *Mycobacterium tuberculosis*, el cual se cree derivó del bacilo de la tuberculosis bovina *Mycobacterium bovis*.

Tal fue su magnitud epidemiológica en la antigüedad, que se le llegó a llamar la peste blanca, pero no fue sino hasta la década de los 50's y gracias a la administración de antibióticos, mejoras en los niveles nutricionales y desarrollo de campañas sanitarias masivas, que se estableció una lucha eficaz contra la TB, dando como resultado su disminución, al grado tal que se le consideró en vía de erradicación. Sin embargo esta perspectiva se derrumbó en los inicios de los 70's y 80's cuando se reportaron nuevos casos de tuberculosis, llegando un nivel tal, que a principios de los 90's y en una acción sin precedentes la Organización Mundial de la Salud estableció la reemergencia de la tuberculosis, considerándosele hasta nuestros días como un serio problema de salud pública de atención global inmediata.<sup>1, 2</sup>

## Panorama epidemiológico

El agente causal de la tuberculosis es un bacilo, las especies más comunes son *Micobacterium tuberculosis*, *Micobacterium bovis* y *Micobacterium africanum* (Complejo *Micobacterium*), pero no son las únicas, ya que hasta la fecha se han descrito más de 25 especies de micobacterias capaces de infectar y desarrollar TB en el humano.

\*Estudiante, Maestría en Salud Pública, Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana, Xalapa, México.

\*\* Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

**Correspondencia:** Dr. Zenteno, Ernesto Ortiz Medina 3, Xalapa, Veracruz 91020, México. Apdo. postal 57 C.P. 91000. E-mail: rzenteno@uv.mx

**Artículo recibido:** 19 de febrero de 2005; aceptado: 22 de marzo de 2005.

QFB: Químico fármaco-biólogo; MVZ: Médico veterinario zootecnista;

En términos globales se reportan aproximadamente cada año 10 millones de nuevos casos de TB de los cuales tres llegan a fallecer, de forma tal que aproximadamente el 6% de todas las muertes en el mundo son debidas a esta enfermedad.<sup>2</sup> Se estima que la prevalencia global es superior a 70 por 100 mil habitantes aunque es mucho mayor en ciertas zonas geográficas y grupos de riesgo, como en algunos países africanos donde llega a ser de 400 por 100 mil habitantes.<sup>2</sup> En cuanto a incidencia, África y Asia ocupan el 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> lugar, y América Latina con 250-300 mil nuevos casos se ubica en el 3<sup>er</sup> lugar. Y Brasil, Perú y México son los países que tienen las mayores incidencias.<sup>3</sup>

Dentro del contexto de México el comportamiento de la tuberculosis en los últimos 10 años ha obedecido a una disminución tanto de su morbilidad como de su mortalidad. De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud, para el año 2000 se reportaron 16,281 casos;<sup>4</sup> para el año 2001 15,269 casos; para el año 2002, 14,310 casos,<sup>5</sup> en el año 2003, 14,852 y para el 2004, 13,392. Y a los estados de Baja California, Chiapas, Nuevo León y Veracruz, como aquellos con las mayores aportaciones.<sup>6,7</sup>

## Factores asociados

Las características patológicas de la TB, la convierten en una enfermedad sumamente compleja, pero en los últimos 50 años han sido varios los factores que han incidido para su reemergencia y ubicarla como una de las enfermedades más importantes y con serias repercusiones para la salud pública actual y futura. Sin duda por su magnitud e impacto socio-biológico destacan: 1) La pobreza; 2) La resistencia a drogas; 3) Los sistemas de diagnóstico; y 4) Su asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana. A continuación se mencionan algunas generalidades de estos factores desde una perspectiva global y se plantea su situación en México.

**Pobreza y desnutrición.** La distribución de la tuberculosis abarca prácticamente todo el mundo y a pesar de que los esfuerzos para contrarrestarla deberían ser de la misma magnitud, es aquí en donde se establecen factores

sociales, demográficos y económicos que hacen inviable la realización de planes multinacionales conjuntos.

La OMS a nivel global y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Latinoamérica han venido realizando grandes esfuerzos para ayudar y dar una respuesta a esta enfermedad mediante el desarrollo de programas en los que el paciente se incorpora a regímenes de administración estricta de fármacos; "TAES" (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) o en inglés "DOT" (Directly Observed Treatment).<sup>8</sup> Si bien estos programas han sido exitosos, no son suficientes ante el hecho claro de que la incidencia de la tuberculosis se da con mayor fuerza en países con economías emergentes, afectando predominantemente a grupos sociales con bajos recursos, minorías étnicas y grupos sociales con difícil o nulo acceso a los elementales servicios de salud, y lo más grave es que el número de personas en el mundo con estas características alcanza las decenas de millones.<sup>9</sup>

En lo que se refiere a la pobreza, varios autores enfatizan que la tuberculosis no puede ser controlada hasta que esta se encuentre redirigida,<sup>10</sup> lo cual es poco viable a mediano y largo plazo. Otros investigadores establecen que debe haber una identificación de los principales factores asociados con la pobreza y la TB, y que estos se deben abordar de manera individual, en este sentido la desnutrición se ha establecido como uno de los más graves, y con un profundo impacto en la morbilidad y mortalidad del enfermo tuberculoso,<sup>11,12</sup> influyendo predominantemente en la capacidad funcional del sistema inmune en su lucha contra el agente infeccioso.<sup>13,14</sup>

En México de acuerdo a cifras del Consejo Nacional de Población, 40 millones de ciudadanos (40% de la población) viven en extrema pobreza, incluyendo al 93% de los 12 millones de indígenas.<sup>15</sup> Por lo que tenemos a un gran porcentaje de mexicanos cuyas condiciones de pobreza los condiciona a padecer cuadros de desnutrición que van de moderada a severa. La encuesta de mortandad para el año 2000 mostró que en México la desnutrición calórico-proteica causó 8.863 decesos y se ubicó como la 11<sup>ava</sup> causa de muerte.<sup>7</sup> Tenemos entonces a un gran número de mexicanos que por el hecho de ser pobres están condicionados

**Tabla 1.** Porcentaje de cepas resistentes a drogas en población mexicana (solo resistencia adquirida o secundaria)

Fármaco	Fuente				
	Olvera, 1993 (n = 223) <sup>38</sup>	INDRE, 1993 (n = 1811) <sup>39</sup>	Sifuentes, 1995 (n = 184) <sup>40</sup>	INDRE/CDC, 1993 (n = 440) <sup>41</sup>	Amaya, 2000 (n = 117) <sup>42</sup>
Isoniazida	62.5	52.3	44.0	41.0	68.0
Rifampicina	60.3	34.2	35.0	27.0	57.0
Pirazinamida	-	-	-	18.0	48.0
Etambutol	25.1	-	19.0	14.0	54.0
Estreptomina	37.1	35.3	24.0	28.0	58.0

n = número de muestra analizadas

a padecer cuadros de desnutrición que, entre otras cosas, debilitan a su sistema inmunológico y en consecuencia los hace más susceptibles a adquirir infecciones como la TB. Recientemente se está empezando a evaluar en México el impacto real de la pobreza en la TB, y los resultados si bien preliminares establecen de inicio que es urgente desarrollar en los grupos más expuestos y desfavorecidos programas de control con prioridades en el diagnóstico temprano y seguimiento del tratamiento.<sup>16</sup>

**Los sistemas de diagnóstico.** Dentro de las estrategias para combatir a la TB, el diagnóstico subyace como uno de los pilares más importantes debido a que provee la información para que se inicie el tratamiento oportuno y adecuado en un paciente tuberculoso.

La baciloscopia es en la mayoría de los laboratorios, la técnica tradicional para el diagnóstico de enfermos con tuberculosis pulmonar que son bacilíferos, esto es, que son fuente de diseminación de la enfermedad; y es precisamente aquí en donde se observan las mayores limitaciones ya que este sistema necesita por lo menos  $10^4$  bacterias para arrojar un diagnóstico positivo y se estima que la mitad de los 10 millones de casos reportados anualmente, son infecciones pulmonares y extra-pulmonares baciloscópico negativas.<sup>17</sup> Un método confirmatorio es el cultivo de micobacteria en medio líquido o sólido, sin embargo estos sistemas tienen la desventaja de tardar de 3 a 8 semanas para arrojar un resultado final, lo cual repercute en retraso del diagnóstico y tratamiento. Si bien los sistemas de cultivo radiométricos y fluorométricos, muestran el crecimiento de micobacterias en 5 a 7 días, estos son relativamente caros, necesitan de un equipo especializado para la lectura, generan desechos radiactivos de difícil manejo posterior y personal altamente capacitado.

Ante los inconvenientes de los métodos tradicionales se podría decir que la dependencia de los resultados que se proveen con periodos de 2 a 4 semanas o hasta meses por las “técnicas de oro”, confirman que son poco viables para funcionar como herramientas de apoyo efectivo en campañas de abatimiento o erradicación de la TB. En respuesta se han desarrollado varios sistemas de diagnóstico,<sup>18,19</sup> fundamentados en diversas técnicas, algunos de los cuales se encuentran en fases iniciales de experimentación y otros en fase de aprobación para su uso comercial.<sup>20-23</sup> Pero sin duda, son dos las técnicas que se han venido destacando por su especificidad, sensibilidad, estandarización y sencillez; 1) La amplificación de productos génicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa o PCR<sup>25,26</sup> y 2) Detección de anticuerpos en el paciente en contra de antígenos de TB por medio del ensayo inmunoensimático o ELISA.<sup>27-29</sup> Sin embargo en México, de acuerdo a la norma oficial para la prevención y control de la tuberculosis, únicamente se consideran como métodos de diagnóstico válido a la baciloscopia, el cultivo de tejido, fluido o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas e histopatológicas, e inclusive radiográficas.<sup>30</sup> Son pocos y recientes los trabajos que analizan el análisis impacto

del diagnóstico en zonas con diferentes características sociodemográficas. En clínicas de atención primaria en zonas de alta marginalidad en Chiapas se demostró que la sensibilidad en el diagnóstico disminuye a menos del 50%;<sup>31</sup> en este sentido, la Secretaría de Salud aplicó una prueba de control de calidad para el diagnóstico de TB a sus técnicos, 196 de 430 (48%) en 1998 obtuvieron un puntaje menor al 80%, y una media de 65%, por lo que recibieron un re-entrenamiento, incrementando la media al 90%. Una reevaluación en el 2001 del mismo grupo, mostró una disminución de la media a un 83%. Los autores concluyen que es necesario realizar evaluaciones de control de calidad externos y cursos de entrenamientos para impactar satisfactoriamente en la mejora de la calidad del diagnóstico de TB.<sup>32</sup>

A partir de todo lo anterior es obligatorio hacer adecuaciones a la norma, a fin de incorporar en México las nuevas tecnologías para el diagnóstico, ya que estas han demostrado que son completamente objetivas y limitan en lo posible errores de interpretación. Existen ya varias tecnologías con los estudios clínicos respectivos que apoyarían su inclusión.

Los beneficios de proveer nuevos y más eficaces sistemas de diagnóstico, con mayor relevancia clínica serán de gran significancia en el combate de la TB y de profundo impacto sobre todo en comunidades de alta marginación y pobreza extrema en el mundo y en México.

**Resistencia a drogas.** Al igual que todas las bacterias, el bacilo de la tuberculosis presenta un alto porcentaje de resistencia a antibióticos debido entre otros muchos factores a sus particularidades de localización en el huésped y a la duración y características del tratamiento. En muchos países el fenómeno de resistencia se ha constituido como el problema más serio de resolver en sus programas de combate contra la tuberculosis.<sup>1,33,34</sup> El programa de lucha global contra la tuberculosis de la OMS, manifestó ya su preocupación ante el constante incremento de la drogo-resistencia,<sup>35</sup> considerándolo un problema de salud pública en países de África, Europa del Este y algunas provincias de China e Irán.<sup>36</sup>

En México varios estudios (Tabla 1) permiten visualizar la magnitud del problema de la resistencia de tuberculosis, todos ellos manifiestan que el porcentaje de resistencia primaria y secundaria es alto y posee una fuerte tendencia a incrementarse.<sup>38-42</sup> Lo anterior apunta entonces a que por un lado están recirculando bacterias y por otro se están generando nuevas bacterias drogo-resistentes y evidencia que los programas de administración de fármacos previos y actuales no se están desarrollando adecuadamente.

Finalmente la resistencia es costosa en muchas maneras, ya que el tratamiento de una infección con este tipo con bacterias implica el empleo de combinaciones más caras de antibióticos, e inactividad para el paciente, lo cual repercute en la economía no sólo de los programas

de control de las entidades responsables de la salud si no también del mismo paciente y sus dependientes económicos. En este sentido en México se están iniciando este tipo de estudios en donde se observan en términos generales que los costos generados por un tratamiento contra bacterias multidrogoresistentes pasan de 1.500 pesos (140 USD) en tratamiento "normal" a 250-300 mil pesos (28,000 USD).<sup>37</sup>

**VIH-SIDA.** La TB y el VIH-SIDA se han combinado para presentar uno de los mayores desafíos para la salud pública global, cada enfermedad tiene un efecto negativo sobre la otra y la mortalidad en pacientes con TB-VIH-SIDA es más alta que la causada por solo una de las enfermedades.<sup>43</sup> En regiones tales como el África sub-sahariana, cerca de un tercio o más de los pacientes con tuberculosis tienen VIH-SIDA concomitante y en centros urbanos de países desarrollados y subdesarrollados esta asociación es cada vez más común.<sup>44-47</sup>

Los esfuerzos para comprender a profundidad estos efectos negativos se han enfocado en la inmunología de la coinfección, observándose que la TB se ha expandido en los pacientes con VIH-SIDA, debido a la oportunidad de generar un complejo primario de TB, que sin las restricciones del sistema inmune, es capaz de dirigir su diseminación y progresión.<sup>48-49</sup> Por otro lado se ha observado que la pandemia del VIH-SIDA está afectando profundamente las características clínico-patológicas de la TB y está funcionando como una fuente generadora de cepas multi-drogoresistentes.<sup>43,44</sup> Finalmente otro aspecto importante es el desconocimiento de las interacciones de los fármacos antivirales con la mayoría de las drogas antimicobacterianas y su efecto en la fisiología del paciente, si bien se reportan fenómenos de toxicidad sobrelapada,<sup>50</sup> también se han descrito altos niveles de efectividad en la eliminación de la TB en población abierta.<sup>51</sup> Existe pues un vacío de conocimientos que necesita ser abordado y entendido con urgencia.

De acuerdo con el informe sobre la epidemia mundial de VIH-SIDA 2002, en México hay alrededor de 150.000 personas infectadas por VIH, con una prevalencia del 0.3%, situándose en el lugar 77 a nivel mundial y 23 en América y el Caribe. Algunos estudios han demostrado que en México la tuberculosis se encuentra dentro de los tres primeros lugares de asociación en pacientes con VIH-SIDA, y que posee altos porcentajes de resistencia para una o más drogas.<sup>52,53</sup> De acuerdo a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, para el 2002, de las 17 mil infecciones registrada por VIH, cerca de 700 presentaron algún grado de asociación con TB, el 70% presentó una TB pulmonar, el 40% mostró éxito en su tratamiento y 8.3% fallecieron por TB. Sin embargo se desconocen aspectos microbiológicos importantes tales como la especie de bacteria presente y la resistencia a drogas que posee, información de suma importancia para establecer entre otras cosas un tratamiento adecuado, el grado de severidad de la coinfección y de dispersión de

cepas drogoresistentes, lo cual no permite elaborar a corto, mediano y largo plazo las estrategias epidemiológicas integrales cuyo objetivo final sea el de disminuir los riesgos tanto para la población afectada por VIH como para la población abierta.

## Conclusiones

Si bien el programa TAES o DOTS, de acuerdo a la OMS y la OPS ha disminuido la progresión de la TB en varios países de América latina y el mundo, la combinación de TB con uno o dos de los factores anteriormente expuestos han influenciado de manera negativa en muchos otros países, a tal grado que ha forzado a la OMS a manifestar la imposibilidad de alcanzar las metas propuestas para el 2005,<sup>54</sup> recomendando a los países a establecer planeaciones más energéticas y ajustes presupuestales con metas concretas y medibles a corto plazo y encontrar mecanismos de financiamiento privado para la extensión del TAES.

Es necesario fortalecer las alianzas entre los países a fin de establecer programas multinacionales de colaboración en salud que permitan dar un seguimiento y tratamiento continuo del paciente con TB. Un ejemplo de esta necesidad puede observarse con el intenso flujo migratorio ilegal de mexicanos, centro y sudamericanos hacia los Estados Unidos (E.U.). Para 1999 los cuatro estados fronterizos con México; Arizona, Texas, California y Nuevo México, aportaron un poco mas del 30% de los casos de TB del país, y para el año 2000, el 46% de los casos de TB fueron personas no nacidas en los E.U.<sup>55</sup> Estos datos tienen una doble consecuencia ya que dificultan la posibilidad de que las autoridades sanitarias de los E.U. erradiquen la TB, y está funcionando como un nuevo factor de discriminación racial. A pesar de todo lo anterior, no existe un programa de colaboración oficial entre los países afectados.

En México tenemos que reconocer los esfuerzos que realizan los Sistemas Nacionales y Estatales de Salud, gracias a los cuales se ha mantenido bajo control y en constante decremento la tuberculosis en México, sin embargo se hace necesario hacer una profunda revisión a la norma oficial mexicana y a los programas de control de tuberculosis con la finalidad de hacerlos más preventivos que correctivos. Estos deberán considerar nuevos procedimientos de diagnóstico a fin de detectar al paciente tuberculoso en periodos más cortos y en etapas más tempranas de la enfermedad, una vez detectado, y si proviene de una zona con un alto nivel de pobreza o marginación, ubicarlo en un programa integral que incluya un plan nutricional y una administración estrictamente supervisada de su medicamento, habrá que desarrollar nuevos programas de comunicación que informen de una manera efectiva y entendible para el paciente tuberculoso sobre su enfermedad, los riesgos para sus familiares cercanos, el por qué del tratamiento tan prolongado, las consecuencias de su

abandono y el de generar bacterias drogo-resistentes. Un punto que deberá ser abordado con profundo énfasis es la detección, tratamiento y cuidado del paciente tuberculoso con enfermedades asociadas como el VIH-SIDA (y más recientemente la diabetes), y considerar las particularidades de esta coinfección en toda su profundidad. Algunos de los puntos anteriormente expuestos ya han sido considerados y se encuentran contemplados dentro del programa nacional de acción contra tuberculosis 2001-2006, sin embargo aún quedan cosas por hacer.<sup>7</sup>

Finalmente queda mucho por recorrer, y redirigir en los programas y líneas de acción a fin de actuar de manera preventiva contra la TB. Tan solo se estima que a nivel mundial la asociación VIH/SIDA-TB causará en 10 años la muerte de 130 millones de personas y afectará principalmente a población joven, económicamente activa, por lo que serán los padecimientos infectocontagiosos con las más serias repercusiones en la salud pública, y en consecuencia un gran reto para las entidades responsables de la salud. Queda pues un buen trecho que recorrer antes de que podamos erradicar a nuestra compañera de los últimos 10 mil años, la peste blanca, la tuberculosis.

## Agradecimientos

Claudia de Jesús Ramírez y Araceli Mariscal recibieron apoyo por CONACyT como becarias de maestría; Laura González estuvo apoyada como Becaria SNI; Roberto Zenteno estuvo parcialmente apoyado por el programa de mejoramiento de profesorado (Promep-UV) No. 103.5/02/2373, PTC-26. Todos los participantes fueron apoyados parcialmente con fondos PIFOP 2002-313.

## Referencias

- World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1990; 70:17-21.
- World Health Organization. The World Health Report 2000. Health systems: Improving performance. Geneva, 2000. Tuberculosis 2002; 5:1-8.
- Organización Panamericana de la Salud. Estado actual de la tuberculosis en el mundo y las Américas, 2004. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-2004-sit-epi.ppt#1>. Consulta: 15 de Enero de 2004.
- Secretaría de Salud de México. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico 2002;52 (19):5. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2002/sem52/pdf/cua5.pdf>. Consulta: 21 de Enero de 2005.
- Secretaría de Salud de México. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico 2003; 20:10. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2003/sem02/pdf/cua5.pdf>. Consulta: 10 de Enero de 2005.
- Secretaría de Salud de México. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín de vigilancia epidemiológica 2005; 22:5. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2005/sem01/pdf/cua5.pdf>. Consulta: 27 de Enero de 2005.
- Ferreira E, Gómez A, Martínez M, González A, Hernández C, Mendoza C, et al. Programa de acción: Tuberculosis. Secretaría de Salud, México. 2001. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/tuberculosis.pdf>. Consulta: 5 de Enero de 2005.
- World Health organization. Final report of the 3<sup>rd</sup> DOTS expansion working Group Meeting. 5-6 Octubre, 2002. Montreal, Canada. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_CDS\\_TB\\_2003.315.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.315.pdf). Fecha de última consulta 4 de Febrero del 2005.
- Grange J, Story A, Zumla A. Tuberculosis in disadvantaged groups. Curr Opin Pulm Med 2001; 7:160-4.
- Davies PD. The effects of poverty and ageing on the increase in tuberculosis. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:168-71.
- Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. Diag Microbiol Infect Dis 1999; 34:153-7.
- Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3(4):285-91.
- Kaufman SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nat Rev Immunol 2001; 1:20-30.
- Schluger NW. Recent advances in our understanding of human host responses to tuberculosis. Respir Res 2001; 2:157-63.
- Ávila JL, Fuentes C, Tuirán R. Índice de marginación 2000. Severidad de la pobreza y marginación. Consejo Nacional de Población, México, 2000. [www.conapo.gob.mx/publicaciones/indices/pdfs/004.pdf](http://www.conapo.gob.mx/publicaciones/indices/pdfs/004.pdf) Consulta: 15 Diciembre de 2004.
- Sánchez-Pérez HJ, Flores-Hernández JA, Caylá JA, Martín-Mateo M. Pulmonary tuberculosis and associated factors in areas of high levels of poverty in Chiapas, México. Int J Epidemiol 2001;30:386-93.
- Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:97-107.
- Katanzaro A, Davidson BL, Fujiwara PI, Mark J, Coldberger MJ, Gordin F, et al. Rapid diagnostic test for tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1804-14.
- Zenteno R. Pasado, presente y futuro de las técnicas diagnósticas de tuberculosis. Rev Inst Nac Enf Resp Mex 2003; 16:181-6.
- Warnon S, Zammattéo N, Alexandre I, Hans C, Remacle J. Colorimetric detection of the tuberculosis complex using cycling probe technology and hybridization in microplates. Biotechniques 2000; 28:1159-60.
- Zerbi P, Schonau A, Bonetto S, Gori A, Costanzi G, Duca P, et al. Amplified in situ hybridization with peptide nucleic acid probes for differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous Mycobacterium species on formalin-fixed, paraffin-embedded archival biopsy and autopsy samples. Am J Clin Pathol 2001; 116:770-5.
- Rossi MC, Gori A, Zehender G, Marchetti G, Ferrario G, Bandera A, et al. A PCR-colorimetric microwell plate hybridization assay for detection of Mycobacterium tuberculosis and M. avium from culture samples and Ziehl-Neelsen -positive smears. J Clin Microbiol 2000; 38:1772-6.
- Garza-González E, Guerrero-Olazarán M, Tijerina-Menchaca R, Viader -Salvado JM. Identification of mycobacteria by mycolic acid pattern. Arch Med Res 1998; 29:303-6.
- Pfiffer GE. Amplification techniques: hope or illusion in the direct detection of tuberculosis?. Med Microbiol Lett 1994; 3:335-47.
- Bennedsen J, Pfyffer G, Funke G, Beneke A, Fahr A, Cleator G, et al. Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 1996; 34:1407-11.
- Zhang Y, Yound D. Molecular genetics of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother 1994; 34:313-9.
- Kingston AF, Salgame PR, Mitchison NA, Colston MJ. Immunological activity of a 14 kDa recombinant protein of M. tuberculosis H37Rv. Infect Immunol 1987; 55:3149-53.

28. Massó F, Sandoval S, Rosas P, Páez A, Díaz de León L, Zenteno E, et al. Eficacia de un ELISA con extracto proteico completo y delipilizado de *M. tuberculosis* cepa H37Rv como prueba serológica para descartar tuberculosis pulmonar. *Rev Lat Amer Microbiol* 1993; 35:177-84.
29. Gupta S, Bhatia R, Datta KK. Serodiagnosis of tuberculosis. *J Commun Dis* 1995; 27:208-14.
30. Norma Oficial Mexicana NOM-006SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud, modificaciones. *Diario Oficial de la Federación*, martes 31 de Octubre del 2000.
31. Sánchez-Pérez HJ, Hernán MA, Hernández-Díaz S, Jansa JM, Halperin D, Ascherio A. Detection of pulmonary tuberculosis in Chiapas, Mexico. *Ann Epidemiol* 2002; 12:166-72.
32. Martínez-Guarneros A, Balandrano-Campos S, Solano-Ceh MA, González-Domínguez F, Lipman HB, Ridderhof JC, et al. A implementation of proficiency testing in conjunction with a rechecking system for external quality assurance in tuberculosis laboratories in Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:507-8.
33. Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Chura C, Jacobs WR, van Embden JD, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet* 1994; 344:293-8.
34. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:73-105.
35. World Health Organization global tuberculosis program and international union against tuberculosis and lung disease: Anti-tuberculosis Drug resistance on the world. Report No.2. Prevalence and trends. WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva: WHO, 2000.
36. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to anti-tuberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-303.
37. Vargas-Ruiz M., Ríos-Núñez L, Salazar-Lezama MA, Cano-Valle F. Costos de atención de la tuberculosis. Caso del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003; 16: 219-25.
38. Olvera-Castillo R, Pérez-González LE. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nac Enf Resp Mex* 1993; 6:185-90.
39. INDRE. Subsecretaría de coordinación y desarrollo, Instituto nacional de Diagnóstico y referencia epidemiológica 1993. Informe anual del Departamento de Micobacterias. Secretaría de Salud, México, 1993.
40. Sifuentes-Osornio J, Ponce-de León LA, Camacho-Mezquita FE. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Invest Clin* 1995; 47:273-81.
41. INDRE/CDC. Estimates of future global tuberculosis morbidity and mortality. *MMWR* 1993; 42:961-4.
42. Amaya-Tapia G, Martín-del Campo L, Aguirre-Ávalos G, Portillo-Gómez L, Covarrubias-Pinedo A, Aguilar-Benavides S. Primary and acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in western Mexico *Microbial Drug Resist* 2000; 6:143-5.
43. Pozniak A. Multidrug-resistant tuberculosis and HIV infection. *Ann NY Acad Sci* 2001; 953:192-8.
44. Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV infection: Epidemiology, immunology and treatment. *HIV Clin Trials* 2001; 2:356- 65.
45. Buitrago MI, Friedland G. Tuberculosis and HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep* 1999; 1:105-9.
46. Murray JF. Tuberculosis and HIV infection: global perspectives. *Respirology* 1997; 2:209-13.
47. Gazzard B. Tuberculosis, HIV and the developing world. *Clin Med* 2001; 1:62-8.
48. Bocchino M, Sanduzzi A, Bariffi F. *Mycobacterium tuberculosis* and HIV co-infection in the lung: synergic immune deregulation leading to disease progression. *Arch Chest Dis* 2000; 55:381-8.
49. Lawn SD, Butera ST, Shinnick TM. Tuberculosis unleashed: the impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2002; 4:635-46.
50. Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 2001; 5:S203-12.
51. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, Flanigan T. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis* 2002; 34:984-90.
52. García-García ML, Valdéspino-Gómez JL, Palacios-Martínez M, Mayar ME, García-Sancho C, Sepúlveda-Amor J. Tuberculosis y sida en México. *Salud Púb Méx* 1995; 37:539-48.
53. Molina-Gamboa JD, Ponce-de-León S, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla del Valle M, Ruiz-Palacios GM. Mycobacterial infection in Mexican AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11:53-8.
54. Organización Panamericana de la Salud. Situación epidemiológica de la TB (Región de las Américas 2004). <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-2004-sit-epi.ppt>. Consulta: 10 de Febrero de 2005.
55. CDC. Performance Plan. Tuberculosis prevention and control. 2001:107-115. <http://www.cdc.gov/od/perfplan/2001/2001perfplan.pdf>. Consulta: 24 de Enero de 2005.