

Artículo de Revisión

Drogorresistencia a rifampicina en tosedores crónicos: Un problema de Salud en México

Roberto Enriquez-Moo¹, Juan José Arias-León¹, Bertha María Jiménez-Delgadillo¹, Karla Dzul-Rosado², María Fidelia Cárdenas-Marrufo¹

¹ Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

² Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN

El número de personas que presentan infecciones respiratorias en el país, se ha mantenido en rangos elevados, en el 2016 se reportaron 22 858 936 casos, representando actualmente uno de los principales motivos de consulta en primer nivel de atención, a cualquier edad. La tuberculosis pulmonar representa actualmente un problema de salud pública, que a pesar de que se ha notado una marcada reducción de casos confirmados durante los últimos años en nuestro país, en el 2016, el boletín epidemiológico reportó 15 594 casos nuevos, se ha subestimado su posible presencia en pacientes con infección respiratoria aguda recurrente, que posiblemente se encuentren infectados y han aprendido a vivir con los síntomas de la misma. Los pacientes que han cursado con infecciones respiratorias agudas, las cuales recibieron tratamiento oportuno y específico, pero que a pesar de esto no mejoró la sintomatología, podrían tornarse en tosedores crónicos, potenciales portadores de la enfermedad, aunado a la posibilidad de encontrarnos con la presencia de una posible resistencia primaria a fármacos de primera línea (como son rifampicina, isoniazida, etambutol y Pirazinamida), en aquellos pacientes que nunca han recibido tratamiento antifímico y en las que se supone un contagio con microorganismos resistentes que es en general por mutación genética espontánea. Actualmente se cuenta con registros limitados que indiquen la frecuencia de tuberculosis, en tosedores crónicos, tanto a nivel nacional, como a nivel local, ya que no se le ha dado la importancia suficiente a este síntoma, tampoco se cuenta con registros que indiquen el nivel de drogorresistencia primaria a los tratamientos de primera línea, considerando que es un padecimiento frecuente, altamente contagioso y tratable.

Palabras Clave: Drogorresistencia, Rifampicina, Tosedores crónicos, Tuberculosis

SUMMARY

The number of persons that presents, respiratory infections in the country, have been in high rank in 2016 were reported 22 858 936 new cases, actually represents, one of the firstable medical consultation reason in primary attention, in all ages. Pulmonary tuberculosis actually represents a public health problem, even with a marked reduction of confirmed cases in the last years in our country, in 2016, epidemiologic bulletin, reported 15 594 new cases, its presence has been subestimated in patients with acute respiratory infection, that probably are infected and have learned to live with symptoms of this infection. Patients have cursed with acute respiratory infection, that had received timely and especific treatment, but not a good response, could became in chronic coughs, potential carrier of illness, , this joined to find the possibility to face with a primary drugresistance to first line drugs (Rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide) in those patients that have never been received antifimic treatment and a resistant microorganism contagion, usually by espontaneos genetic Mutation. Actually we count with limited records that indicate the frequency of tuberculosis in chronic coughs, in national level, and local level, probably hasnt received importance enough to this symptom, there not records that indicate drugresistance to primary line treatment, considering its a frequently, highly contagious and treatmently.

Keywords: Drug Resistance, Rifampin, chronic Coughs, Tuberculosis

Autor de correspondencia: Juan José Arias León. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán. Correo electrónico: juanjose.arias@correo.uady.mx

Fecha de Recepción: 5 de septiembre de 2017

Fecha de Aceptación: 31 de enero de 2018

Introducción.

La tuberculosis ha sido y es un problema de salud pública permanente; cerca del 32% de la población mundial ha tenido una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se presentan de 8 a 10 millones de casos al año y mata a 1.6 millones de personas. (1,2)

La tuberculosis representa una causa de enfermedad y muerte en las poblaciones, considerándose un problema de salud pública, sobre todo en poblaciones con escasos recursos económicos.

Una de las causas principales por las cuales las personas desarrollan esta enfermedad es por la falta de un diagnóstico oportuno, así como no contar con tratamiento. (1,2)

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infectocontagiosa producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. hominis*, *M. bovis*, *M. africanum*), que afecta el parénquima pulmonar con alto grado de contagiosidad, pero que sin embargo, es prevenible y curable. (2) b

Desafortunadamente, el fracaso de la farmacoterapia es aún elevado, por diferentes razones, entre las que se encuentran la prescripción de quimioterapias inadecuadas, irregularidad en la toma de los medicamentos, interrupción prematura de estos, toxicidad y resistencia inicial de los mismos. (2)

La tos es el síntoma más frecuente de las enfermedades respiratorias. Se trata de un mecanismo de defensa, cuya finalidad es la expulsión de las vías respiratorias de cualquier elemento extraño, ya sea moco, líquidos o partículas sólidas. (1)

Se considera tos crónica, desde un punto de vista clínico, aquella que persiste más de 3 semanas y no está relacionada con un proceso agudo; otros autores la definen como aquella que tiene más de 8 semanas de duración.(3) Se ha infravalorado su presencia en los pacientes que acuden a consulta en primer nivel de atención, asociándose muchas veces a infecciones respiratorias agudas, sin embargo podríamos estar subestimando la presencia de tuberculosis,

y por la cantidad de multirresistencia que ha aumentado en los últimos años, a una probable tuberculosis multifarmaco resistente.

Fisiopatogenia

La infección inicial por el bacilo de la tuberculosis ocurre al transmitirse por el aire, como *Mycobacterium tuberculosis* no contiene enzimas que le permitan penetrar por el moco, los microorganismos deben encontrarse en partículas de tamaño suficientemente pequeño (menos de 5µm), para penetrar en la zona alveolar, sitio en el que no hay moco. El foco inicial es, generalmente, en las zonas inferiores de los lóbulos superiores del pulmón o en las zonas superiores de los lóbulos inferiores del pulmón, donde existe mayor flujo de aire. El foco inicial es casi siempre único, pero pueden presentarse múltiples focos en 25% de los casos. Aunque no se conoce la dosis infecciosa mínima de *Mycobacterium tuberculosis* para el hombre, en otros organismos como los conejos y cobayos, puede bastar con uno a tres microorganismos. Estos primeros microorganismos, serán ingeridos por los macrófagos alveolares, como estos se encuentran inactivados, los monocitos recién llegados al sitio no podrán combatir a *Mycobacterium tuberculosis* intracelular, que se duplicará dentro de los macrófagos y aumentará en número con rapidez. Durante este período, antes que ocurra el desarrollo de la inmunidad específica, es cuando los microorganismos aparecerán en los ganglios linfáticos que drenan la región, en seguida sobrevendrán bacteremia o diseminación hematogena. Los monocitos infectados llegan a los ganglios linfáticos regionales (hiliares, mediastinales o supraclaviculares), lo que se conoce como complejo de Ranke (que comprende neumonitis, linfangitis y linfadenitis). En este momento, por vía hematogena, los bacilos pueden llegar a tejidos donde se favorece su multiplicación, como ganglios, riñones, huesos, meninges y, un sitio de vital importancia, los ápices pulmonares. En una pequeña proporción, el proceso avanza ya sea a nivel pulmonar o a nivel sistémico, y

produce una enfermedad diseminada que puede ser mortal. A este periodo se le conoce como período prealérgico. (1,2)

En la mayoría de los pacientes (95%) la multiplicación del bacilo disminuye después de unas semanas y la neumonitis se resuelve, quedando como evidencia un nódulo fibroso conocido como nódulo de Ghon; esto también sucede en otros tejidos a donde pudo haber llegado el bacilo. Durante este tiempo ocurren dos fenómenos debidos a la respuesta inmunológica:

1) Los individuos se hacen positivos a la tuberculina, muestran reacciones de hipersensibilidad tardía a polipéptidos del bacilo tuberculoso (como el derivado proteínico purificado conocido como PPD), esto sucede 3–9 semanas después de la infección; 2) Los macrófagos adquieren la capacidad de inhibir a los bacilos. (2,4)

Hasta este punto se le conoce como tuberculosis primaria, la cual se presenta en personas que no habían estado expuestas al bacilo, que son PPD negativas, la diseminación es por vía linfohematógena, frecuentemente es autolimitada, dejando un nódulo calcificado pulmonar, en ocasiones puede ser ganglionar o con focos latentes en diferentes órganos. (2,5)

Cuando la infección tuberculosa ocurre en una persona previamente expuesta al bacilo, se le denomina infección secundaria, de reinfección o tipo adulto. La reinfección puede ser endógena (a partir de un foco latente) o exógena (por contacto con nuevos bacilos). Independientemente del origen, se produce una lesión a nivel pulmonar, con presencia de necrosis y una lesión conocida como cavitación. La necrosis se presenta como resultado de una respuesta inflamatoria de hipersensibilidad a la tuberculina. En un inicio el bacilo solo se multiplica dentro o cerca de la zona de necrosis, sin embargo puede avanzar por extensión directa o cuando un bronquio se lesiona y en él se vierten bacilos (diseminación broncógena) y con menor frecuencia por vía hematógena. Al haber lesiones abiertas en el pulmón el individuo tiene la capacidad de propagar los bacilos tuberculosos, por lo que se denomina bacilífero. (2,5)

Presentación clínica de la enfermedad

El contacto inicial con *Mycobacterium tuberculosis* ocurre en la periferia del pulmón, donde el bacilo tuberculoso establece una infección localizada que, al principio, da por resultado pocos síntomas o signos clínicos, o incluso ninguno.

Es frecuente la diseminación local hacia los ganglios linfáticos hiliares, y desde ahí los microorganismos ingresan en la sangre y se diseminan hacia otras partes del cuerpo, produciendo como resultado focos pulmonares y extrapulmonares que son los que originan las manifestaciones clínicas principales de la tuberculosis; Al principio se observa aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en las radiografías, y más tarde, en ocasiones, ocurre calcificación tanto de los ganglios linfáticos como de la lesión parenquimatosa, este es el complejo clásico de Ghon, y sugieren no sólo una infección tuberculosa antigua, sino también enfermedades como la histoplasmosis. Al principio de la bacteriemia no se realizan pruebas diagnósticas sugerentes, ya que el cuadro se limita, porque las defensas locales y generales frenan la infección. (1,2, 6-8)

La tuberculosis pulmonar de reactivación o posprimaria suele desarrollarse después de un periodo de latencia y se origina a partir de los sitios de diseminación hematógena, por tanto, la infección inicial por el bacilo de la tuberculosis, a menudo carece de importancia clínica y pasa inadvertida. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se conserva latente por tiempo indefinido o durante muchos años, y cuando sobreviene un momento de debilitamiento puede ser secundaria a disminución de la inmunidad corporal. (1)

Si la enfermedad primaria no se autolimita el inicio suele ser insidioso, a veces sólo con presencia de fiebre, de predominio vespertino, que puede asociarse con anorexia, palidez, pérdida de peso, astenia, adinamia y diaforesis nocturna. En las fases tempranas de la enfermedad, los niños pueden presentar tos paroxística, semejante a tosferina. En etapas más tardías de la endobronquitis puede haber ronquera persistente, que simula

laringotraqueitis. Las manifestaciones pueden persistir meses o años. (2,4,9-12)

La tuberculosis pulmonar suele desarrollarse insidiosamente sin pruebas clínicas francas, sin embargo, como tiene un espectro muy amplio de manifestaciones, desde reactividad cutánea con pruebas radiográficas negativas hasta tuberculosis muy avanzada, habrá también diversas presentaciones clínicas. Mientras no llegue la enfermedad pulmonar a un nivel moderado o muy avanzado, según los cambios radiográficos, los síntomas pueden ser mínimos y a menudo se atribuirán a otras causas, como tabaquismo excesivo, trabajo intenso, embarazo u otros trastornos. Los síntomas se clasifican en dos categorías: generales y pulmonares. El general observado con más frecuencia es la fiebre de grado bajo, que se vuelve notable al progresar la enfermedad y de manera característica se presenta durante la parte final de la tarde, sin acompañarse de síntomas importantes, salvo al final del día, cuando se instala la diaforesis.

Puede haber otros datos clínicos propios de la infección como malestar general, irritabilidad, fatiga excesiva, cefalea, y pérdida de peso. Al desarrollarse necrosis caseificante y licuefacción concomitante de la caseificación, el paciente tendrá a menudo tos y expectoración acompañado de hemoptisis leve, el dolor torácico suele ser localizado y de tipo pleurítico, la presencia o no de insuficiencia respiratoria suele indicar enfermedad extensa con afección diseminada del parénquima pulmonar, o alguna forma de obstrucción traqueo bronquial y por tanto, suele ser tardía durante la evolución de la enfermedad. (1,4,5)

De ordinario, la exploración física del tórax tiene poca utilidad al principio de la enfermedad, y a menudo los datos son totalmente normales. El dato sugerente es la integración de un derrame pleural, en las zonas de infiltración se auscultan estertores finos identificados durante la inspiración profunda seguida por espiración completa y tos terminal dura, lo que se ha llamado estertores postusivos, suelen identificarse en los vértices de los pulmones;

sitios donde es más frecuente la reactivación de la enfermedad. (1,5,6,8).

La radiografía de tórax es el estudio único de mayor utilidad para sugerir el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. El aspecto de la radiografía difiere en relación a la tuberculosis primaria y en la postprimaria o de reactivación. El aspecto radiográfico más frecuente de la tuberculosis pulmonar primaria es normal, en caso de reactivación se suele integrar síndrome de condensación y en algunas ocasiones síndrome de cavitación.

En la tuberculosis primaria, la afección parenquimatosa puede ocurrir en cualquier segmento del pulmón con ligera predilección por los lóbulos superiores, mientras que en la tuberculosis de reactivación, suele abarcar los segmentos superiores y posteriores

El síndrome de condensación de los espacios aéreos se manifiesta como densidad homogénea con bordes mal definidos, y el síndrome de cavitación como una excavación pulmonar, cuya presencia es rara salvo en los pacientes desnutridos o de otro tipo con trastornos en la inmunidad. La afección miliar al principio se observa en menos del 3% de los casos, más a menudo en niños menores de dos a tres años de edad. Quizá la única manifestación de tuberculosis primaria sea un derrame pleural aislado de grado leve a moderado. (1,2,6, 7)

Un dato característico de la tuberculosis pulmonar primaria es la adenopatía paratraqueal. En 15% de los casos puede haber adenopatía hiliar bilateral. Esta es unilateral con mayor frecuencia. Las adenopatías hiliar y paratraqueal unilaterales son igualmente frecuentes. La adenopatía hiliar masiva puede anunciar una evolución complicada, puede producirse atelectasia con neumonía obstructiva como resultado de compresión bronquial ejercida por los ganglios linfáticos inflamados o por uno con degeneración caseosa que se rompe hacia un bronquio.

En el 95% de los casos de tuberculosis pulmonar localizada, los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores o los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, son los sitios donde se encuentran las lesiones pulmonares. A

pesar de que radiológicamente se puede apreciar actividad de una lesión, observando su aspecto en las imágenes, la comprobación de la actividad se determina mediante valoración clínica y presencia bacteriológica. Es frecuente que una lesión previamente reportada como inactiva o estable por datos radiográficos, progrese a tuberculosis sintomática o activa. (1, 2,6,7)

El patrón parenquimatoso característico de tuberculosis de reactivación es la consolidación de los espacios aéreos de naturaleza confluyente. A menudo se encuentran densidades lineales que establecen conexión con el hilio ipsilateral, no es rara la cavitación, pero sí lo es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Conforme las lesiones se vuelven más crónicas, se circunscriben de manera más precisa con contorno irregular, la fibrosis producirá pérdida de volumen en el pulmón afectado. La combinación de neumonitis en manchas, fibrosis y calcificación sugiere enfermedad granulomatosa crónica, por lo general tuberculosis. (1)

Las cavidades que se desarrollan en la tuberculosis suelen tener una pared moderada gruesa y una superficie interior lisa, pero no tienen niveles hidroaéreos. La cavitación se acompaña a menudo de diseminación endobronquial de la enfermedad, desde el punto de vista radiográfico, la diseminación

endobronquial se manifiesta como sombras acinares pequeñas múltiples. (1)

Diagnóstico de la enfermedad un reto actual

El diagnóstico de tuberculosis constituye se dificulta, ya que no existen signos ni síntomas patognomónicos y en un alto porcentaje de pacientes los estudios paraclínicos resultan negativos. La clave para llegar al diagnóstico son los aspectos clínicos, haciendo una historia adecuada con los síntomas antes mencionados. El estudio epidemiológico conocido como Combe es de gran importancia para conocer si hubo contacto estrecho con personas con tuberculosis. (2,6,14,15)

A menudo es muy difícil el diagnóstico de tuberculosis, pero el diagnóstico exacto solo se puede realizar con la confirmación bacteriológica. La mejor muestra para coloración y cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* es el esputo recién expectorado. Las muestras de esputo a las 24 horas posteriores a la toma se encuentran invadidas a menudo por flora de la boca, y su utilidad es mucho menor; si el paciente no está produciendo expectoración de manera espontánea, el mejor ejemplar para estudio será el esputo inducido (**Tabla 1**). Se puede obtener haciendo que el paciente respire un aerosol de solución salina isotónica o hipertónica durante 5

Tabla 1. Clasificación de paciente acorde a resultados de pruebas de laboratorio o gabinete. (1,13)

Individuos no infectados y no expuestos a la infección. Individuos en contacto con tuberculosos.	<ul style="list-style-type: none"> • Combe positivo. • PPD negativo.
Infección Tuberculosa, sin enfermedad evidente	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR negativo. • PPD positivo. Requieren vigilancia estricta y eventualmente tratamiento quimiopprofilaxis.
Tuberculosis activa, pulmonar ó extrapulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • El cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> es positivo, aunque la baciloscopía no siempre es positiva y existe la evidencia radiográfica de enfermedad pulmonar o extra-pulmonar. • PPD positivo • Deben estudiarse totalmente y tratarse con los esquemas propuestos por la NOM-006-SSA2-2013. (23)
Tuberculosis sin enfermedad activa pero con secuelas.	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden ser datos radiográficos, PPD positivos, cultivo negativo. • Se debe investigar fecha de diagnóstico y tratamiento previo • En caso necesario puede reclasificarse de acuerdo a resultados.
Sospecha de Tuberculosis.	<ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico debe ser confirmado antes de 3 meses y ser reclasificado

minutos a 15 minutos. Para producir una muestra espontánea de expectoración, puede ser de utilidad la aspiración gástrica del esputo deglutido, esta muestra debe obtenerse por la mañana, antes que el paciente ingiera alimentos. (1, 5, 16)

RESISTENCIA A FARMÁCOS

En la práctica, el promedio de fracasos de la farmacoterapia es aún elevado, por las siguientes razones: prescripción de quimioterapias inadecuadas, irregularidad en la toma de los medicamentos, interrupción prematura de estos, toxicidad y resistencia inicial de los mismos, este fracaso conlleva a que el paciente persista con tos, consecuentemente evolucionando a tos crónica (17)

La resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es en general por mutación genética espontánea. Se conocen los genes implicados en la aparición de la mayoría de las resistencias a los fármacos de primera línea. Esto ha permitido desarrollar pruebas de laboratorio que, en poco tiempo, diagnostican la resistencia a la rifampicina e isoniacida principalmente. Las resistencias se clasifican como primarias, en aquellos pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso y en las que se supone un contagio con microorganismos resistentes, y secundarias o adquiridas, en

Tabla 2. Causas probables de farmacoresistencia. (18)

Personal de Salud Tratamientos inadecuados	Medicamentos	Pacientes. Ingesta inadecuada de medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> • La existencia de una prescripción de dosis no suficiente para que sea efectiva. • Prescripción incompleta o inadecuada de quimioterapia. • Adición de un fármaco suplementario en un caso de fracaso o recaída. • Empleo de medicamentos o combinaciones de fármacos con eficacia no demostrada. • Fracaso organizacional del Programa de Tuberculosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mala calidad de los medicamentos. • Tratamientos incompletos. • Falta de disponibilidad de medicamentos. • Malas condiciones de almacenamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poca adherencia al tratamiento. • Información incompleta sobre el tratamiento. • Efectos adversos. • Falta de recursos económicos para transporte. • Barreras sociales. Mala absorción. • Presencia de toxicomanías. • Factores socioculturales: • El paciente se siente avergonzado. • El paciente se siente culpable. • Falta de comunicación con el personal de salud.

pacientes que han recibido un tratamiento previo incorrecto. (18)

La determinación de si un paciente tiene una tuberculosis resistente a fármacos se realiza sólo a través de una confirmación in vitro en el laboratorio, aunado a las manifestaciones clínicas, entre ellas una tos crónica. La definición de tuberculosis multirresistente confirmada es aquella tuberculosis en que las cepas aisladas del paciente se demuestran resistentes (in vitro) al menos a la isoniacida y a la rifampicina. (18)

Según la OMS, un tratamiento de primera línea apropiado para los casos susceptibles es la mejor forma de prevenir la adquisición de resistencias a los fármacos. La transmisión primaria se podría detener con la identificación a tiempo de los casos resistentes y el uso de regímenes de tratamiento adecuados. La implementación de estrategias de TDO (Tratamiento Directamente Observado), durante el tratamiento de los casos resistentes actuaría de forma sinérgica para eliminar la mayoría de las potenciales fuentes de transmisión de tuberculosis resistente a fármacos. (18)

En ciertos casos, para completar un régimen se requiere el uso de fármacos de segunda línea como, la protionamida, la cicloserina, la tioacetazona, la clofamicina o el PAS. (18)

Los medicamentos del grupo de segunda línea se agregan sobre la base de la sensibilidad calculada, los antecedentes del uso del medicamento, su eficacia, perfil de efectos adversos y costo. Si sólo se necesita uno de estos medicamentos, suele optarse por la etionamida/protionamida debido a su eficacia comprobada y bajo costo. Si el costo no es problema, puede recurrirse primero al PAS (Ácido P Aminosalicílico). Si se necesitan dos medicamentos, suele elegirse cicloserina con etionamida/protionamida o PAS. Como la combinación etionamida/protionamida y PAS tiene una mayor incidencia de efectos digestivos adversos, estos dos medicamentos sólo se usan juntos cuando se necesitan los tres medicamentos del grupo de segunda línea. Se recomienda iniciar la etionamida/protionamida a dosis baja (250mg) durante unos pocos días y luego aumentarse gradualmente cada 3-5 días hasta que se alcance la dosis total. (18)

El tratamiento en pacientes con farmacorresistencia al tratamiento de primera línea, tendrá una duración como mínimo de dos años, pero debe mantener el tratamiento al menos 18 meses tras la conversión del cultivo (**Tabla 2**). (18)

Métodos para detección de resistencias

La detección rápida de cepas resistentes es esencial para el tratamiento eficiente y control de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo los métodos basados en cultivo para detección de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y el seguimiento de susceptibilidad o resistencia para drogas, como el método de las concentraciones absolutas y el método de las proporciones, usualmente toma más de un mes. (19,20)

La OMS define la resistencia a los antimicrobianos o drogorresistencia como la resistencia de un microorganismo a un medicamento antimicrobiano al que originalmente era vulnerable.

Los organismos resistentes (bacterias, hongos, virus y algunos parásitos) pueden resistir ataques de medicamentos antimicrobianos tales como antibióticos, fungicidas, antivirales y

antipalúdicos, de tal forma que los tratamientos convencionales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten, lo que incrementa el riesgo de propagación.

La aparición de cepas resistentes es un fenómeno natural que ocurre cuando los microorganismos se reproducen de forma errónea o se intercambian características de resistencia, pero la utilización y el uso indebido de antimicrobianos también acelera su aparición. Las prácticas inapropiadas de control de las infecciones, las malas condiciones sanitarias y la manipulación inadecuada de alimentos propician la propagación de las resistencias. (21)

La fármacorresistencia antituberculosis se clasifica según las siguientes cuatro definiciones:

1. *Monorresistencia confirmada*: Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* son resistentes *in vitro* a un medicamento antituberculosis de primera línea.

2. *Polirresistencia confirmada*: Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a más de un medicamento antituberculosis de primera línea menos a la isoniazida y la rifampicina simultáneamente.

3. *Multifármacorresistencia confirmada* (TB-MFR): Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.

4. *Tuberculosis con resistencia extendida* (TB-XFR): Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, y capreomicina). (18)

Antes de la detección de mutaciones puntuales a través de sistema de amplificación refractaria se extrae ADN a partir de la muestra biológica, se realiza PCR para género *Mycobacterium* empleando cebadores que flanquean el Gen *murA*, *HMPR* y una región *16S* estos dos últimos se encuentran dentro del operon *rrnA* del género *mycobacterium*, si el resultado es positivo (934 pb), se efectúa otra PCR para complejo de

tuberculosis (incluye a *M. Microti*, *M. Bovis*, *M. Africanum*, *M. Avium*, *M. Africanum*, *M. Tuberculosis*) empleando cebadores que flanquean secuencias internas de los genes antes mencionados (488 pb), si se obtiene un resultado positivo al complejo se desarrolla otra PCR para especie *Mycobacterium tuberculosis* amplificando una secuencia de inserción IS6110 específico para *M. tuberculosis* (123 pb) y si es positivo se hace búsqueda de mutación en gen *rpoB* a través de la técnica de ARMS. (22,23)

Los análisis moleculares de cultivos y especímenes clínicos han ofrecido nuevas oportunidades para la identificación rápida de mutantes resistentes a RIF, obteniendo el diagnóstico más rápido y optimizando así el tratamiento de pacientes con TB. Por tal motivo actualmente varios métodos basados en técnicas de biología molecular, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), *Line probe assay* (LiPa), análisis de la longitud de fragmentos obtenidos con enzimas de Restricción (RFLP), huellas genéticas, análisis heteroduplex, secuenciación de DNA y ARMS (por sus siglas en inglés: *Amplification Refractory Mutation System*), son usados para el análisis de mutaciones en el gen *rpoB* asociadas con resistencia a RIF. (19)

La técnica de ARMS, es en general una técnica para el análisis de cualquier mutación puntual y es un método rápido y confiable con una sensibilidad de 92.3% y 83.7% de concordancia con relación a la secuenciación del DNA. Los procedimientos incluyen, extracción del genoma de DNA, amplificación por ARMS-PCR y electroforesis en geles de agarosa. (19)

Los resultados sugieren que el ARMS es un método rápido y simple de implementar y que la aplicación para la detección de resistencia a RIF en *Mycobacterium tuberculosis* es de valor potencial para el tratamiento eficiente y control de la TB. (19)

El método Xpert MTB/RIF es una prueba de amplificación del ácido nucleico, es automatizada y emplea un cartucho para realizar el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* y la presencia de resistencia a la rifampicina, resulta apropiada para los países donde ésta

enfermedad es endémica. Este método purifica, concentra, amplifica (mediante una prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa – RCP - rápida y en tiempo real) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de tuberculosis. (24,25)

Los resultados se obtienen en menos de 2 horas, con empleo de tiempo mínimo por parte de personal técnico, esto facilita al personal de salud la prescripción de un esquema adecuado el mismo día. (25) Requiere mínima bioseguridad, así como de capacitación al personal de laboratorios.

La OMS fomenta firmemente la intervención de nuevos métodos de diagnóstico y se involucra una vez que se dispone de suficientes datos provenientes de estudios de demostración a gran escala realizados en diferentes entornos geográficos y epidemiológicos. (25)

TOS CRÓNICA

DEFINICIÓN

Desde un punto de vista clínico es aquella que persiste más de 3 semanas y no está relacionada con un proceso agudo, otros autores la definen como aquella que tiene más de 8 semanas de duración.. (3)

La tos es el síntoma más frecuente de las enfermedades respiratorias. Se trata de un mecanismo de defensa, cuya finalidad es la expulsión de las vías respiratorias de cualquier elemento extraño, ya sean moco, líquidos o partículas sólidas. Las terminaciones nerviosas situadas en el epitelio del sistema respiratorio son las responsables de la puesta en marcha del reflejo tusígeno. Al igual que otros reflejos, depende para su expresión de la interacción de cinco elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, centro regulador, vías eferentes y músculos efectores. (3)

Independientemente de la etiología, el inicio de la tos es con una profunda inspiración, con posterior cierre de la glotis, consecutivamente aparece la contracción muscular espiratoria, que eleva la presión intratorácica y genera un estrechamiento de la tráquea que al momento en que la glotis se abre nuevamente, ocasiona la

expulsión brusca del aire contenido, arrastrando consigo las partículas agresoras. (Figura 1). (3, 26)

Las causas más frecuente de tos crónica en el adulto es el tabaquismo (Tabla 3). En no fumadores de todas las edades, las tres causas de tos crónica que más motivan la consulta médica son: síndrome de goteo postnasal, asma y reflujo gastroesofágico (RGE). Otras causas habituales son: bronquitis eosinofílica, fármacos (IECA y otros), bronquitis crónica, EPOC, bronquiectasias, carcinoma broncogénico, enfermedades intersticiales difusas pulmonares, tuberculosis, postinfecciosa y tos psicógena. En las series publicadas la presencia de una sola entidad como causa de tos crónica ha sido recogida en el 38-62% de los casos, mientras que en el 18-62% de los pacientes existen 2 o más enfermedades asociadas (26,27)

La frecuencia de tos asociada a la ingestión de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es muy variable, se señala en el 0.2% a 32% de los pacientes con tos crónica. Independientemente de la dosis, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden producir tos, se caracteriza por ser irritativa y acompañarse de sensación de sequedad de garganta, suele comenzar en la primera semana de tratamiento pero puede aparecer también hasta seis meses después de haber iniciado. (3, 26,27)

Los estudios que se publicaron de 1980 al 2006 acerca de las principales causas de tos fueron marcadamente consistentes en sus hallazgos. En ellos se encontró que, en una sub población de pacientes con tos crónica que buscaron atención médica, el tabaquismo o el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina fueron la causa del síntoma. En la gran mayoría de los pacientes restantes, las 3 categorías que

Figura 1. Fisiopatología de la tos crónica. Se describe en este esquema el orden del desencadenamiento de la tos, iniciando desde los estímulos tusivos, con la posterior sensibilización de receptores, con posterior estímulo aferente a través de fibras C y Ad, que estimulan el sistema nervioso central, provocando una respuesta a nivel de



surgieron como explicación de la tos fueron rinosinusitis crónica, asma y reflujo gastroesofágico. Se observó que cada una de estas entidades puede estar presente de manera aislada o combinada, también existe la posibilidad de que sean clínicamente silenciosas. (3, 26,27)

En pacientes con tabaquismo negativo, que no ingieren inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ni betabloqueadores y cuyo estudio radiográfico de tórax no tiene alteraciones obvias, se recomienda realizar interrogatorio y exploración física dirigidos a la detección de las 3 principales causas de tos crónica, se debe llevar a cabo por pasos y de manera secuencial en el siguiente orden: (3)

- Rinosinusitis crónica
- Asma
- Reflujo gastroesofágico

TOS CRONICA SÍNTOMA DE TUBERCULOSIS

No solo en nuestro país, la tos crónica, ha sido subestimada por parte de los pacientes y personal médico, países en vías del desarrollo, tienen una percepción diferente sobre este síntoma, los pacientes buscan atención convencional, cuando los tratamientos alternativos fallan o cuando aparecen síntomas graves como disnea, hemoptisis o pérdida de peso, algunos países y comunidades donde son marcadas las creencias y costumbres, se atribuye la TB a la hechicería y consideran su tratamiento posible solo mediante métodos tradicionales .(28,29)

Países primermundistas, como Estados Unidos y China han considerado la tos crónica como característica cardinal de tuberculosis, esta importancia se ha dado por la devastadora morbilidad y mortalidad para pacientes infectados y la sociedad, indicando la importancia de evaluar a pacientes con tos crónica en zonas geográficas donde la prevalencia es muy alta, o que tienen alto riesgo de contagiarse de tuberculosis por comorbilidades agregadas o factores de riesgo para el contagio. (30,31)

En México, las guías de práctica clínica que actualmente orientan el diagnóstico y manejo de pacientes con tos crónica subestiman la presencia de tuberculosis y se enfocan en diagnóstico por parte de segundo nivel de atención, reduciendo la posibilidad de un diagnóstico dirigido y un manejo adecuado desde un primer nivel de atención. (3)

TUBERCULOSIS RESISTENTE EN MÉXICO

El reporte por parte de la OMS en 2014, estimaba que 3.3% de los nuevos casos mundiales de TB y el 20% de los tratados previamente presentan TB- MFR, cifras que se han ido modificando, se estimaron 190 mil fallecimientos por TB-MFR en 2014 (32)

La importancia de detectar estas resistencias, permitió que en 2014, 111 mil personas empezaran con tratamiento contra TB-MFR, sin embargo las pruebas de farmacoresistencia detectaron 123 mil casos, apenas el 26% de lo estimado por la OMS a nivel mundial.(32)

Tabla 3. Causas principales de tos crónica (26,27)

Fumadores	No fumadores	
Tabaquismo	Comunes	Menos comunes
	Rinosinusitus Crónica	Bronquitis Eosinofílica
	Asma	IECAS
	Reflujo Gastroesofágico	Bronquitis Crónica
		EPOC
		Bronquiectasias
		Carcinoma broncogénico
		Enfermedad intersticial difusa pulmonar
		Tuberculosis

La OPS en su informe regional 2012, estimó que en el 2011, hubieron 6 mil casos de TB-MFR, entre los casos de TB notificados. La proporción estimada de TB- MFR fue de 2.1% entre los casos nuevos y de 11% entre los casos de retratamiento. Siete países (Perú, Brasil, México, Ecuador, Argentina, República Dominicana y Haití) representaron más de 80% de todos los casos de TB-MFR. (33)

En México se reportó una incidencia de TB de 16,8 casos por 100.000 habitantes para el año 2012, que correspondió a 19.697 casos de TB notificados. De estos casos 15.858 (81%) fueron

formas pulmonares. En 2016 se reportaron 15594 casos de TB respiratoria, de estos 9883 correspondieron al género masculino y 5711 al género femenino. (34)

En el año 2016 Yucatán tuvo registro de 208 casos de tuberculosis pulmonar hasta la semana 52 de vigilancia epidemiológica (**Tabla 4**). (34)

Podemos identificar que para el año 2016 los estados con mayor incidencia a tuberculosis pulmonar fueron Baja California (1700 casos), Veracruz (1623 casos) y Nuevo León (1213). (34)

Los estudios sobre TB multirresistente en México se iniciaron en 1974 en el D.F. La resistencia primaria a INH y estreptomycin en una muestra

Tabla 4. Reporte de la semana 52 de vigilancia epidemiológica del año 2016 de personas con tuberculosis pulmonar. (34)

ESTADO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Aguascalientes	15	11	26
Baja California	1186	514	1700
Baja California Sur	115	41	156
Campeche	99	55	154
Coahuila	206	133	339
Colima	104	47	151
Chiapas	537	406	943
Chihuahua	339	226	565
Distrito Federal	262	184	446
Durango	101	60	161
Guanajuato	118	77	195
Guerrero	605	369	974
Hidalgo	86	67	153
Jalisco	413	241	654
México	270	223	493
Michoacán	135	70	205
Morelos	83	60	143
Nayarit	169	101	270
Nuevo León	755	458	1213
Oaxaca	293	171	464
Puebla	209	184	393
Querétaro	82	52	134
Quintana Roo	172	70	242
San Luis Potosí	165	127	292
Sinaloa	573	279	852
Sonora	636	242	878
Tabasco	439	219	658
Tamaulipas	525	306	831
Tlaxcala	21	19	40
Veracruz	991	632	1623
Yucatán	152	56	208
Zacatecas	27	11	38
TOTAL	9883	5711	15594

de 126 casos de TB fue de 3.9% y 14.3% respectivamente. (32)

Muestras de diversas localidades de la República obtenidas entre 1980 y 1985 por el departamento de Micobacterias del Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE), indicaron 50.4% de resistencia secundaria. Para 1993, la resistencia secundaria fue de 72 % y la resistencia primaria de 6.4% del total de estudios realizados. (32)

En 1993, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) encontró que 78.9% de los pacientes tratados entre 1990 y 1993 fue resistente a fármacos, con 62.5, 60.3, 37.1 y 25.1% para INH, RIF, estreptomycin y etambutol respectivamente. (32)

La prevalencia de resistencia a una o más drogas en *Mycobacterium tuberculosis* en México ha aumentado durante los últimos años. En un estudio en 3 estados mexicanos en 1997 demostraron una prevalencia de resistencia para una o más drogas de 12.9% y 50.5%, respectivamente. Por otro lado en el estado de Chiapas en 1999 se demostró un 66.7 % de resistencia para INH y RIF. (32)

En México los escasos reportes referentes al análisis molecular de la resistencia a RIF muestran que los codones encontrados con mayor frecuencia son el 531, 526 y 516. Sin embargo el grupo de Cosme A. y cols., en el 2001 encuentran en muestras de hospitales públicos de Durango y de la Ciudad de México que la mutación más frecuente es en el codón 511, seguida de mutaciones en el codón 531 y 526. Otras mutaciones que se han encontrado con menor frecuencia involucran a los codones 512, 522, 533, y una mutación en el codón 530 que no había sido identificada previamente. (32,33- 35) Para el año 2010, se reportó una incidencia de 140 casos por cada 100 mil habitantes, reportando casos acumulados de TB-MFR de 297. 14 entidades federativas concentraron el 82% del total de casos, de estas Veracruz (34 casos), Nuevo Leon (28 casos) y Baja California (28 casos) fueron los que contaron con mayor número de casos, identificando que coinciden con los estados con mayor incidencia de TB

reportados en el 2016. Ese mismo año Yucatán reporto 6 casos de TB-MFR. (35)

Identificar una drogoresistencia desde un inicio, permitiría dar un manejo integral al paciente, su familia y comunidad en caso de requerirse, vigilándose los casos con detenimiento, siendo de vital importancia para conseguir este objetivo mejorar la relación médico paciente, con una adecuada comunicación, además de reforzar los programas de difusión sobre aspectos básicos de la enfermedad, para reducir prejuicios, eliminando estigmas sociales que esta enfermedad ha creado en la población, brindar importancia a los aspectos psicoafectivos como parte de un cuidado humanizado, evitando sentimientos de discriminación, baja autoestima o rebeldía, logrando con estas acciones remarcar la importancia de tener un adecuado apego al tratamiento, motivando a continuar con el mismo, para evitar el abandono precoz y contagios prevenibles, permitiendo que estos pacientes puedan continuar con su vida normal, y sigan formando parte activa de nuestra población.

CONCLUSION

La tuberculosis pulmonar representa actualmente un problema de salud pública, a pesar de que durante los últimos años se ha notado una marcada reducción de casos confirmados, se ha subestimado su posible presencia en pacientes con infección respiratoria aguda recurrente, que posiblemente están infectados y han aprendido a vivir con los síntomas de la misma.

En 2014 la OMS reportó 9,6 millones de personas que enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones que murieron por esta enfermedad.

El mal apego al tratamiento, manejo inadecuado y la resistencia primaria a los fármacos de primera línea (rifampicina, isoniacida, etambutol y Pirazinamida) ha llevado a presentar una forma crónica de esta enfermedad. La OMS calcula que 480 000 personas desarrollaron tuberculosis multiresistente a nivel mundial en 2014. En nuestro país y particularmente en Yucatán aún existen casos no confirmados de tuberculosis, identificar la prevalencia de tuberculosis drogo

resistente en pacientes tosedores crónicos permitirá identificar adecuadamente una primoinfección por tuberculosis y confirmación de caso nuevo, verificando una probable drogoresistencia a los fármacos de primera línea, para dar un seguimiento continuo y estrecho a los tosedores crónicos, que probablemente estén cursando con un cuadro de tuberculosis pulmonar no diagnosticada, así se lograría un diagnóstico temprano, permitiendo otorgarles un tratamiento oportuno y eficaz, evitando con esto futuras complicaciones de la enfermedad, consiguiendo darle a estos pacientes una mejor calidad de vida, reduciendo la drogorresistencia y previniendo la propagación de la infección a familiares o personas que estén en contacto directo con este grupo de pacientes, y en caso de que estos sean candidatos, puedan recibir un tratamiento profiláctico o una detección oportuna para el inicio de un manejo de primera línea, consiguiendo finalmente una reducción de la población en riesgo del estado de Yucatán, evitando que siga en aumento el fuerte problema económico, social y de salud que esta patología genera anualmente.

Referencias

1. Guías Diagnósticas de Neumología - Hospital General de México: Tuberculosis Pulmonar. México, DF: Secretaría de Salud; 2010
2. Romero CR. Tuberculosis Pulmonar. En: González SN, Romero FR. Manual de infecciones. 1ª ed. México, DF: Instituto para el desarrollo integral de la salud, 2014. p. 171-177
3. Guía de práctica clínica, Abordaje Diagnóstico del Paciente Adulto con Tos Crónica. México, DF: Secretaría de Salud, cenetec; 2011.
4. Torales TN, González SN, Hernández PM. Tuberculosis. En: Infectología Clínica Pediátrica. 8ª ed. México, DF: McGraw Hill, 2011. p. 125-49.
5. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8ª ed. USA: Sauder, 2015.p. 3129-63.
6. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. México, DF: Secretaría de Salud, cenetec; 2009.
7. Hou G, Zhang T, Kang D, Wang W, Hu XJ, Wang QY, et al. Efficacy of realtime polymerase chain reaction for rapid diagnosis of endobronchial tuberculosis. Int J Infect Dis. 2014 Oct; 27:13-7
8. Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: The radiologist's perspective. Diagnostic and Interventional Imaging. 2012; 93:431-440.
9. Starke JR, Jacobs RF. Mycobacterium tuberculosis. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3ª ed. USA: Elsevier, 2008. p.770-88.
10. Martínez, A; Rodríguez, C; Echavarría, M. Prevalencia de tuberculosis en pacientes que asistieron al departamento de neumología del Hospital Regional Docente Dr. Alejandro Cabral, República Dominicana. San Juan de la Maguana. 2015.
11. Andueza, J; Perez, A; Moreno, C. Estudio de las características clínicas de la tuberculosis respiratoria y su demora diagnóstica. J Atencion Primaria. 2000, 26(1):26-29
12. Rojas, C; Villegas, S; Piñeros, H; Chamorra, E; Duran, C; Hernandez, E. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de una cohorte de pacientes con tuberculosis pulmonar en Calí, Colombia. Biomedica. 2010, 30: 482-91.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis. México, DF: Secretaría de Salud; 2013.
14. Chee CB, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent

- infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respiratory* 2013;18:205-16.
15. Molicotti P, Bua A, Zanetti S. Cost-effectiveness in the diagnosis of tuberculosis: choices in developing countries. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Jan 15; 8(1):24-38.
 16. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 2. Methodological Issues for Conducting and Reporting Research Evaluations of Tuberculosis Diagnostics for Intrathoracic Tuberculosis in children. Consensus From an Expert Panel. *J Infect Dis*. 2012 May 15; 205(2):S209-15.
 17. Calderoli VF. Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar. Cátedra de Neumología, 2003. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2003; 37(2):41-45.
 18. Guía de Práctica Clínica, Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos. México, DF: Secretaría de Salud, cenetec; 2009.
 19. Xiao.Y.F.; Zhong,Y.H.; Fan,H.X.; Zhi, Q.Y.; Sheng. Q. G.; Zhong. M. L. Rapid Detection of *rpoB* gene Mutations in Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Shanghai by using the Amplification Refractory mutation System. *J. Clin. Microbiol*. 2003, 41, 993-997.
 20. Smith T, Wolff KA, Nguyen L. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;374:53-80.
 21. Organización mundial de la salud [internet]. Resistencia a los antimicrobianos: OMS; 2015 [Nota descriptiva No.194, abril 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
 22. Barrón H, Monteghirfo M, Rivera N. Diagnóstico molecular de *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias pleurales embebidas en parafina. *An Fac Med Lima* 2006; 67 (1): 11-18
 23. Cobos-Marín L, Montes-Vargas J, Rivera-Gutierrez S, Licea-Navarro A, Gonzalez-Merchand J, Estrada-García I. A novel multiplex-PCR for the rapid identification of *Mycobacterium bovis* in clinical isolates of both veterinary and human origin. *Epidemiol. Infect.* (2003), 130, 485-490
 24. Vallejo P, Rodríguez J, Searle A. Ensayo Xpert MTB/rif en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev. Chil. Enf. Resp.* 2015; 31:127-131
 25. Organización mundial de la salud [internet]. Diagnóstico de Tuberculosis Xpert MTB/Rif. OPS/OMS; 2013 [consultado el 13 de octubre 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24334&Itemid=270
 26. Soto CJ. Estudio del paciente con tos crónica. En: Velasco GJ, Hidalgo SM, Avisbal PN, Martínez LG. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Madrid: Ergon; 2005. P.249-256.
 27. Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A.. Chronic Cough With Limited Response to Treatment and Incidence of Gastroesophageal Reflux. *Arch Bronconeumol*. 2012 Jun; 48(6):197-201.
 28. Ngang P, Ntaganira J, Kalk A, Wolter S, Ecks S. Perceptions and beliefs about cough and tuberculosis and implications for TB control in rural Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007. 11(10): 1108-1113.
 29. Steen T, Mazonde G. Ngaka ya setswana, ngaka ya sekgoa or both? Health seeking behaviour in Batswana with pulmonary tuberculosis. *Soc Sci Med*. 1999. Enero. 48(2): 163-72.
 30. Rosen M. Chronic cough due to tuberculosis and other infections. *Chest journal*. 2006. 129(1): 197-201
 31. Long Q, Li Y, Wang Y, Yue Y, Tang C, Tang S, Squire S, Tolhurst R. Barriers to

- accessing TB diagnosis for a rural to urban migrants with chronic cough in Chongqing, China: A mixed methods study. BMC Health Services Research. 2008. 8(202):1-10
32. Organización mundial de la salud [internet].Informe mundial sobre la tuberculosis 2015; 2015 [consultado el 09 de marzo 2017]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf?ua=1
 33. Informe Regional 2012 [internet]. La tuberculosis en la región de las americas; 2012 [consultado el 09 de marzo 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=270
 34. Sistema Unico de Informacion para Vigilancia Epidemiologica [internet].Boletin epidemiologico; 2016 [consultado el 09 de marzo 2017]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2016/BOL-EPID-2016-SE52.pdf>
 35. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiologica [internet].Perfil epidemiologico de la tuberculosis en Mexico. 2012 [consultado el 09 de marzo 2017]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf