



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
I.S.S.S.T.E.

CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE

"TUBERCULOSIS EXTRA PULMONAR" / EXPERIENCIA
EN EL "C. M. N. 20 DE NOVIEMBRE"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :
DIANA ARANDA BRICAIRE



MEXICO, D.F.

0270285

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

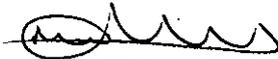


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

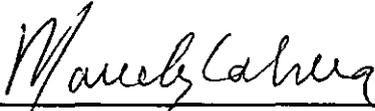
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



Dr. Mario Hernández Yañez.
Asesor de tesis.



Dr. Rafael Sánchez Cabrera.
Titular del curso de
Medicina Interna.



Dr. Raúl Gutiérrez Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. Salvador Gaviño Ambríz
Coordinador de Enseñanza

**JEFATURA
DE ENSEÑANZA**



Dr. Humberto Hurtado Andrade.
Subdirector de Enseñanza e
Investigación

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

RECIDIDO
MAR. 2 1961

JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE ENSEÑANZA

***A mi madre por alentarme con su ejemplo
y enseñarme a mirar siempre adelante.***

***A mi maestro Dr. Mario Hernández Yañez
por brindarme su amistad.***

***A un gran Amigo por estar
siempre a mi lado.***

INDICE.

RESUMEN (ESPAÑOL) -----	Pag. 1
RESUMEN (INGLÉS) -----	Pag. 2
INTRODUCCION -----	Pag. 3
MATERIAL Y METODOS -----	Pag. 7
RESULTADOS -----	Pag. 8
DISCUSION -----	Pag. 10
CONCLUSIONES -----	Pag. 14
CUADROS Y GRAFICAS -----	Pag. 15
BIBLIOGRAFIA -----	Pag. 19

RESUMEN:

Objetivo:

Determinar retrospectivamente la frecuencia y el comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar (TbE) en adultos seronegativos para VIH en el servicio de epidemiología del CMN 20 de Noviembre.

Material y Métodos:

Se detectaron 31 pacientes adultos seronegativos para VIH con TbE en el servicio de epidemiología del CMN 20 de Noviembre entre el 1 de marzo de 1995 y el 30 de septiembre de 1997. Se obtuvo información sobre edad, sexo, Combe, antecedente de Tb pulmonar, enfermedades concomitantes y manifestaciones clínicas de presentación. Se identificó a la TbE más frecuente. Se administró tratamiento antifímico y se observaron los efectos adversos y el número de pacientes que no respondieron al tratamiento.

Resultados:

Se estudiaron 31 pacientes, 19 mujeres (61.2%) y 12 hombres (38.7%) con una edad promedio de 44 años. El 16% referían Combe, 12.9% tenían antecedente de Tb pulmonar. 21% tenían factores de riesgo para reactivación de Tb.

Los síntomas más frecuentes fueron: manifestaciones generales (77.4%), fiebre (45.16%), síntomas urinarios (35.48%) y pérdida de peso (25.8%). La confirmación diagnóstica se obtuvo por BAAR, PCR y estudio histopatológico. A 30 pacientes se les dió tratamiento antifímico convencional y ofloxacina a un paciente. Se encontraron efectos adversos en 8 pacientes: elevación de transaminasas, reacciones alérgicas, neuropatía periférica e hipoacusia.

De los 31 pacientes, 12 no respondieron al tratamiento antifímico y se presentaron 6 defunciones.

La TbE más frecuente en orden decreciente fue: renal (22.5%), genitourinaria (19.3%), ósea (13%), del SNC (9.7%), ganglionar (9.7%), miliar (9.7%), hepática (6.5%), pleural (3.2%), glándula suprarrenal (3.2%) y mamaria (3.2%).

SUMMARY:

Objectives:

Determine retrospectively the frequency and the behavior of the Extrapulmonary tuberculosis (ETb) in HIV - negative adults patients in the CMN 20 de Noviembre.

Material and Methodos:

We detected 31 HIV - negative adult patients with ETb in the Epidemiology department between March 1, 1995 to sep 30, 1997. We obtained information about age, sex, Combe, pulmonary Tb history, related diseases as well as symptoms.

The most common site affected by Tb infection were determined. We administered antituberculosis drugs, observed the adverse effects and the number of patients that didn't respond to the treatment.

Results:

We studied 31 patients, 19 women (61.2%) and 12 men (38.7%) with an average age of 44 years. 16% have Combe, 12.9% have pulmonary Tb history. 21% have risk factors to Tb reactivation.

The most common symptoms were: general manifestations (77.4%), fever (45.16%), urinary symptoms (35.48%) and weight loss (25.8%). The diagnosis was confirmed by BAAR, RCP, and histopatology study. 30 patients received antituberculosis drugs, and ofloxacin was administered in one patient. We found adverse effects in 8 patients: AST, ALT and LDH increments, allergic reactions, peripheral neuropathy and hipoacusia.

Of the 31 patients reviewed, 12 didn't respond to the antituberculosis drugs and six of the patients died.

The most common ETb sites were the following: renal (22.5%), genitourinary (19.3%), bone (13%), from CSN (9.7%), lymphatic nodes (9.7%), milliary (9.7%), liver (6.5%), pleural (3.2%), adrenal glands (3.2%) and breast (3.2%).

INTRODUCCION:

La Tuberculosis (Tb) es una de las infecciones crónicas más antiguas que continúan siendo un problema de salud pública.

Se cree que se inició como un problema endémico en animales en la era paleolítica mucho antes de que afectara al hombre. Las primeras infecciones humanas probablemente fueron producidas por el consumo de carne infectada o leche contaminada, posteriormente se estableció como una entidad epidémica debido a su fácil transmisión, causando tales estragos que se le llamó "la peste blanca" (1).

Aunque desde 1882 Robert Koch descubrió el *Mycobacterium tuberculosis* no ha podido ser erradicada; incrementado su incidencia especialmente a partir de la década de los ochentas . En 1924 con el desarrollo de la vacuna contra el bacilo tuberculoso por Calmette y Guérin (BCG), se trató de aumentar la resistencia del individuo a una infección ulterior por el bacilo virulento al provocar una primoinfección artificial con un bacilo atenuado, con lo cual se demostró que se reducía hasta en un 80% la incidencia de Tb. (2). Waksman con el descubrimiento de la estreptomícina, introdujo en los cuarenta el primero de una serie de compuestos que conformarían una efectiva terapia farmacológica.

Se estima que la mitad de la población del mundo ha sido infectada por el *M. tuberculosis*, que hay 30 millones de casos de tuberculosis activa y de estos es posible que cada uno infecte de 10 a 20 personas en el curso de su enfermedad (3,4). La inmigración, la pobreza, el insuficiente diagnóstico de la enfermedad, los tratamientos no apropiados o su interrupción y la aparición de cepas resistentes han contribuido al incremento de las tasas de morbi-mortalidad, estimándose que aparecen 10 millones de casos nuevos al año y llegan a morir alrededor de tres millones de personas por este padecimiento.

Desde 1993, la OMS declaró a la tuberculosis como una emergencia global, captando nuevamente la atención de diversos especialistas.

La tuberculosis es también una de las principales infecciones que afectan a los pacientes con SIDA. En las primeras descripciones del SIDA efectuadas en Estados Unidos y Europa no se mencionaba a la Tb como una manifestación de aquel y esto solo se observaba en países en vías de desarrollo; actualmente debido a la fácil transmisión de la enfermedad esta asociación ya es de distribución mundial (5).

En el resurgimiento de esta antigua enfermedad se ha observado que si bien la Tb pulmonar continúa siendo la más frecuente, también se ha incrementado el número de casos de Tb extrapulmonar y en muchas ocasiones éste diagnóstico es difícil establecer por la forma tan variada de presentación.

Los bacilos de la tuberculosis pueden invadir prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo. Se ha discutido ampliamente si la reinfección tuberculosa es resultado de la rotura de focos inactivos (endógena) o de la adquisición de una nueva infección (exógena). Trabajos recientes proponen que pueden ocurrir cualquiera de las dos vías. En 1992 en el " Congreso Mundial de Tuberculosis", el profesor Barry Bloom indica que los mecanismos de patogénesis de la infección tuberculosa es una de las mayores áreas de la ignorancia y puede ser una gran prioridad en futuras investigaciones".(6).

La infección renal es el sitio más frecuente de Tb extrapulmonar y resulta de una "bacilemia silente", que produce lesiones granulomatosas de los glomérulos; estas lesiones pueden progresar a caseificación y ruptura en el lumen tubular pudiendo obtenerse bacilos de una muestra de orina. Los organismos que se albergan en el asa de Henle pueden producir granulomas medulares, los cuales, rara vez cicatrizan espontáneamente y pueden progresar ocasionando destrucción de la pelvis renal.

Otros sitios de infección frecuente son: la linfadenitis tuberculosa, tuberculosis osteoarticular, pericarditis y peritonitis tuberculosa, en donde se estima que la infección resulta de la reactivación de una siembra hematogena y no necesariamente pueden estar asociados con Tb activa en alguna otra parte.

Existen además otras formas que resultan de la diseminación hematogena de un foco previamente establecido como es el caso de la Tb miliar y adrenal.(7,8).

En el caso de que la Tb extrapulmonar se produzca por una reactivación de focos extrapulmonares previos, es concebible que los factores de riesgo como el uso de esteroides, agentes inmunosupresores, la insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, transplante de médula ósea, derivación yeyunoileal y la infección por VIH con recuentos bajos de células CD4, puedan activar el foco extrapulmonar.

El diagnóstico de Tb extrapulmonar es difícil de establecer, aunque se cuenta ya con diversos métodos como son: la prueba de tuberculina, baciloscopías, aislamiento del germen en cultivos, confirmación histopatológica y reacción en cadena de polimerasa (PCR). Entre estos métodos se ha notado gran variación en cuanto a sensibilidad y especificidad en los que influyen entre otros factores, el envío al laboratorio de muestras inapropiadas.(9,10,11,12).

El Concilio Médico Inglés publicó que 1 de cada 10 millones de bacilos tuberculosos, presentaban espontáneamente resistencia cuando se utilizaba monoterapia como tratamiento de tuberculosis. Si tenemos en cuenta que en una lesión pulmonar cavitada se encuentran de 10 millones a 1 mil millones de bacilos tuberculosos, la presentación de mutantes resistentes sería devastadora para el paciente si fuera tratado con un solo medicamento antituberculoso por lo que durante muchos años se ha utilizado con éxito el tratamiento con dos o más fármacos.

Sin embargo en estudios recientes publicados en Estados Unidos se ha encontrado una prevalencia de resistencia de 14.2% (13,14,15,16). La resistencia a los medicamentos antituberculosos ha sido causado en parte por un manejo deficiente del control de la tuberculosis, por lo que habrá que determinar la prevalencia de resistencia en nuestro país.

En México se están realizando esfuerzos por conocer la epidemiología de esta enfermedad. El sistema nacional de vigilancia epidemiológica reportó en 1995, 14 casos por 100 000 habitantes y 17.5 casos en 1996 (17).

El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de presentación y el comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes adultos, seronegativos para VIH el "C.M.N. 20 de Noviembre."

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo donde se revisaron expedientes clínicos del archivo de epidemiología del CMN "20 de Noviembre" en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 1995 y el 30 de septiembre de 1997 con diagnóstico de tuberculosis. Se incluyeron a todos los pacientes adultos, de cualquier sexo con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar confirmado por baciloscopia, reacción en cadena de polimerasa y/o examen histopatológico.

Se obtuvo información sobre edad, sexo, comorb. antecedente de tuberculosis pulmonar, factores de riesgo conocidos para reactivación de la infección tuberculosa, enfermedades concomitantes y manifestaciones clínicas con que se presentó la infección tuberculosa.

Se identificó el tipo de tuberculosis extrapulmonar más frecuente, de acuerdo con la clasificación de la OMS. Una vez iniciado el tratamiento antifímico se llevó control clínico y con pruebas de función hepática bimensuales. Se identificó el número de pacientes con recaídas y efectos adversos.

Se excluyeron a los pacientes sin confirmación del diagnóstico por cualquiera de los métodos de laboratorio mencionados (cultivo, examen histopatológico y/o PCR), y a los que suspendieran o no aceptaran el tratamiento antifímico, así como a los pacientes con VIH positivo.

RESULTADOS:

Se revisaron 51 expedientes clínicos con diagnóstico de tuberculosis, excluyéndose 20 pacientes: 18 por presentar Tb pulmonar, 1 paciente por confirmación de ELISA falso positivo para tuberculosis y un paciente por resultado de ELISA para VIH positivo.

Se conservaron 31 pacientes: 8 pacientes en 1995, 13 en 1996 y hasta el 30 de septiembre de 1997 10 pacientes. De los cuales, 19 fueron mujeres (61.2%) y 12 hombres (38.7%) con una edad promedio de 44 años (rango de 18 a 70 años). (cuadro 1).

Cinco pacientes (16.%) referían combe positivo (4 hombres y 1 mujer), 4 pacientes (3 mujeres y 1 hombre)(12.9%) tenían antecedente de Tb pulmonar. De los 31 pacientes, 21 (67.7%) tenían factores de riesgo conocidos para reactivación de infección por tuberculosis: 4 pacientes con alcoholismo, 3 con EPOC, 7 con insuficiencia renal crónica, 4 con neoplasias y 3 con corticoterapia por lupus eritematoso sistémico. (Gráfica 1).

Los síntomas más frecuentemente encontrados fueron: astenia, adinamia y anorexia en 24 pacientes (77.4%), fiebre en 14 (45.16%), síntomas urinarios en 11 (35.48%), pérdida de peso en 8 (25.8%), dolor abdominal en 8 (25.8%), diarrea en 4 (12.9%), dolor lumbar en 7 (22.5%), adenopatías en 5 (16.12%), alteraciones neurológicas en 5 (16.12%), cefalea en 4 (12.9%), tumoración en 3 (9.6%), cambios de coloración de piel en 3 (9.67%).(Gráfica 2).

La confirmación diagnóstica se realizó por BAAR en 6 pacientes (19.3%), PCR en 6 (19.3%), estudio histopatológico en 4 (12.9%), PCR + estudio histopatológico en 5 (16.12%), BAAR + PCR en 4 (12.9%), BAAR, PCR e histopatológico en 3 (9.67%) y BAAR + histopatológico en 1 (3.22%).

A todos los pacientes se les dio tratamiento antifímico con esquema corto convencional, excepto en un paciente en quien se administró ofloxacina por presentar transaminasemia previa al tratamiento antifímico. Los efectos adversos se encontraron en los pacientes con tratamiento convencional y fueron: elevación de transaminasas en 4 pacientes (13.3%), reacciones alérgicas en 2 (6.6%), neuropatía periférica en uno (3.3%) e hipoacusia en uno (3.3%). (Gráfica 3).

De los 31 pacientes, 12 (38.7%) no respondieron al tratamiento antifímico y se presentaron 6 defunciones (19.35%) (Gráfica 4), tres pacientes murieron por Tb miliar a los 2, 3 y 9 meses con antecedentes de hepatocarcinoma, LLA L2 y diabetes mellitus tipo II respectivamente, un paciente falleció por Tb renal a los 7 meses con antecedente de insuficiencia renal crónica en fase sustitutiva con diálisis peritoneal, un paciente de Tb de SNC a los 2 meses de tratamiento sin antecedentes de importancia y un paciente de Tb hepática a los 6 meses con antecedente de hepatitis C. Todos los pacientes se encontraron con Tb activa al momento de su fallecimiento y en algunos casos se consideró que esta infección aceleró la muerte de los pacientes.

De acuerdo con la clasificación de la tuberculosis por la OMS la presentación en nuestro hospital de fue: Renal en 7(22.5%), genitourinaria en 6 (19.3%) (urinaria 3, pélvica 1, testicular 1, tubo-ovárica 1), ósea 4 (13%), meníngea y del SNC 3 (9.7%), ganglionar 3 (9.7%), miliar 3 (9.7%), hepática 2 (6.5%), pleural 1(3.2%), glándula suprarrenal 1 (3.2%), glándula mamaria 1 (3.2%).(Gráfica 5).

DISCUSION.

Este hospital se rediseñó para concentrar recursos, limitados por su elevado costo, destinados a esclarecer diagnósticos difíciles. La tuberculosis inicialmente se excluyó de esta consideración, lo cual determina una muestra limitada en este trabajo.

La Tb continúa siendo un problema de salud en México, aún en pacientes seronegativos para VIH. En 1996 se reportaron 1435 casos nuevos y este número ya se había duplicado para el primer semestre de 1997, encontrándose 2157 casos nuevos (18). En este estudio se encontraron 8 casos en 1995 que se incrementaron a 13 en 1996,. En 1997 se encontró un incremento en el número de pacientes con Tb extrapulmonar reportándose hasta septiembre 10 casos nuevos.

Este rápido incremento puede estar condicionado por varios factores como el empeoramiento socioeconómico y con ello las deficientes condiciones sanitarias, el SIDA y la multiresistencia a antifímicos (19. 20. 21. 22. 23).

En este estudio, se encontró que la enfermedad predomina en mujeres jóvenes, en edad reproductiva (44 años en promedio), que coincide con lo reportado en el sistema nacional de vigilancia epidemiológica, solo un mínimo porcentaje de nuestros pacientes se reportaron con Combe positivo o antecedente de Tb pulmonar, pero un gran número de ellos (67.7%), presentó factores de riesgo conocidos para reactivación de la infección, lo que apoyaría la teoría de que la Tb extrapulmonar es secundaria a una reactivación endógena.

En cuanto al diagnóstico de Tb extrapulmonar, las manifestaciones clínicas no son específicas ya que los síntomas más frecuentemente encontrados en este y otros estudios son manifestaciones generales, fiebre, síntomas urinarios y pérdida de peso, lo cual puede estar condicionado por múltiples enfermedades por lo que se han desarrollado múltiples técnicas que buscan una mayor especificidad.

Para la confirmación de la micobacteriosis, el mayor obstáculo es el tiempo que se requiere para el aislamiento y el crecimiento de suficiente número de bacilos.(24). En la mayoría de los laboratorios clínicos el procedimiento estandar es la baciloscopia. El tiempo promedio para su identificación es de 18 a 24 hrs y el reporte del cultivo tiene un promedio de 34 días y se añaden 2 a 3 semanas si se requiere de drogo-sensibilidad (25). Algunos estudios que requieren de corto tiempo para la identificación del micobacterium utilizan trazadores radioactivos.(26). La PCR es otro procedimiento más rápido ya que identifica directamente a la micobacteria, evitando el tiempo requerido para el cultivo, siendo el método más sensible y específico hasta el momento (27.28.29, 30.31.32). Existe además el exámen histopatológico, pero tiene el inconveniente de que el envío de la muestra debe ser en condiciones específicas de tiempo y preparación.

En nuestro hospital se tiene accesibilidad a los 3 métodos diagnósticos, siendo el método más utilizado el estudio de PCR solo o en combinación con otro método.

Existen más de 25 especies en el género de micobacterias que pueden causar enfermedad humana (33). En Estados Unidos las 5 especies más frecuentemente reportadas son: *M. tuberculosis*, *M. Avium*, *M. Kansasii*, *M. fortuitum* y *M. Chelonae* (34). En México ya se están realizando estudios para identificar el flujo y la diversidad de micobacterias por zonas en nuestro país.

En este estudio se encontró M. tuberculosis en todos los pacientes en quienes se realizó PCR (18 pacientes que corresponde a 58%), en el resto no se realizó cultivo para identificar la especie, por lo que en adelante es necesario realizar estudios para identificarla.

Nosotros encontramos que la tuberculosis extrapulmonar más frecuente en pacientes seronegativos para VIH, continúa siendo en casi la mitad de los casos la renal y génitourinaria (41%). pero se han presentado en otros sitios que no son comunes como es el caso de la Tb testicular, hepática y mamaria entre otros.

A 30 de 31 pacientes se les administró tratamiento convencional (rifater y rifinha) encontrándose en 8 pacientes (26%) efectos adversos de los medicamentos entre los que destacan la transaminasemia en la mitad de los casos.

A todos los pacientes se les dió seguimiento durante su tratamiento y a pesar de esto se encontró un elevado número de casos (el 38.7%) que no respondió al esquema antifímico corto por lo que se deberán realizar estudios para determinar la falla del tratamiento, algunos de los factores que probablemente influyen son: la falta de cultivo y drogo - sensibilidad ya que es probable que en estos pacientes la micobacteria infectante fuera una especie no común o resistente. Además deberá valorarse agregar otro medicamento antifímico desde el inicio del tratamiento y continuar la terapéutica antifímica por 6 a 12 meses más (35) debido al elevado porcentaje de pacientes con falta de respuesta.

En los últimos años se ha observado un incremento de micobacterias multiresistentes por el aumento de pacientes infectados con VIH, pero ésto también ha ocurrido en pacientes seronegativos, posiblemente por la transmisión de bacilos multiresistentes en la comunidad.

Por lo anterior es necesario revisar nuevamente los esquemas de tratamiento en nuestro hospital y valorar el uso de medicamentos antifímicos por separado para utilizar diferentes combinaciones y valorar la combinación más adecuada, disminuyendo así el número de pacientes que hacen resistencia a los antifímicos.

Existen nuevas alternativas de agentes antituberculosos, entre los que se encuentran las quinolonas (de las cuales la más utilizada en el país es la ofloxacina y ciprofloxacina), derivados de la rifampicina (rifabutina y rifapentina) y macrólícos (claritromicina, roxitromicina y azitromicina), los cuales han mostrado tener buena actividad contra micobacterias.

En nuestro hospital, los fármacos más utilizados han sido las quinolonas en combinación con otros antifímicos con buena respuesta aparentemente, pero habrá que realizar estudios para confirmarlo.

CONCLUSIONES:

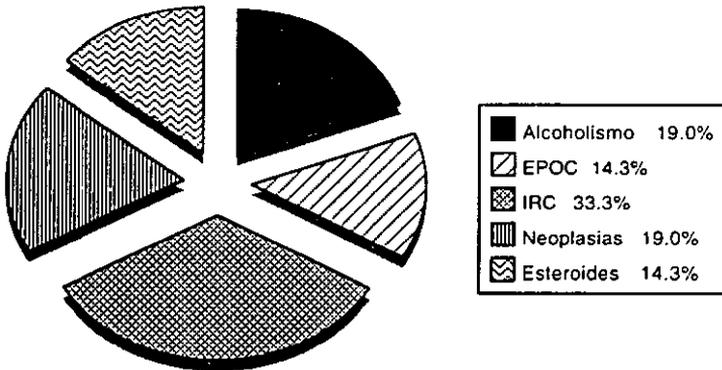
- La tuberculosis continúa siendo una entidad frecuente, aún en pacientes seronegativos para VIH que presenta un rápido incremento debido a su fácil transmisión.
- En nuestro hospital el sitio de afectación más frecuente es renal, pero se han presentado casos en sitios inusuales.
- Existe un alto porcentaje de pacientes que no respondieron al tratamiento antifímico y la mitad de ellos murieron: por lo que es necesario investigar la diversidad de micobacterias existentes y determinar la prevalencia de resistencia en nuestro país.
- Se encontró que el 67% de los pacientes tenían factores de riesgo para reactivación de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se deberá valorar el uso de tratamiento profiláctico en este grupo de población.

- CUADROS Y GRAFICAS -

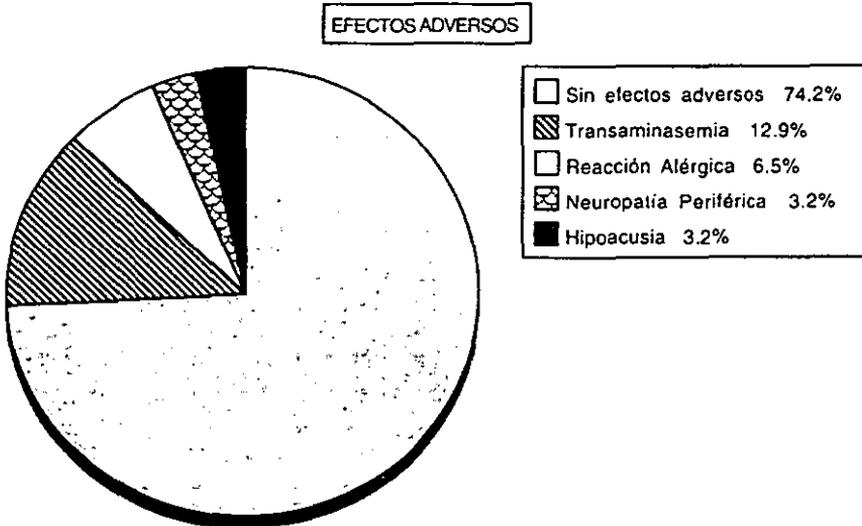
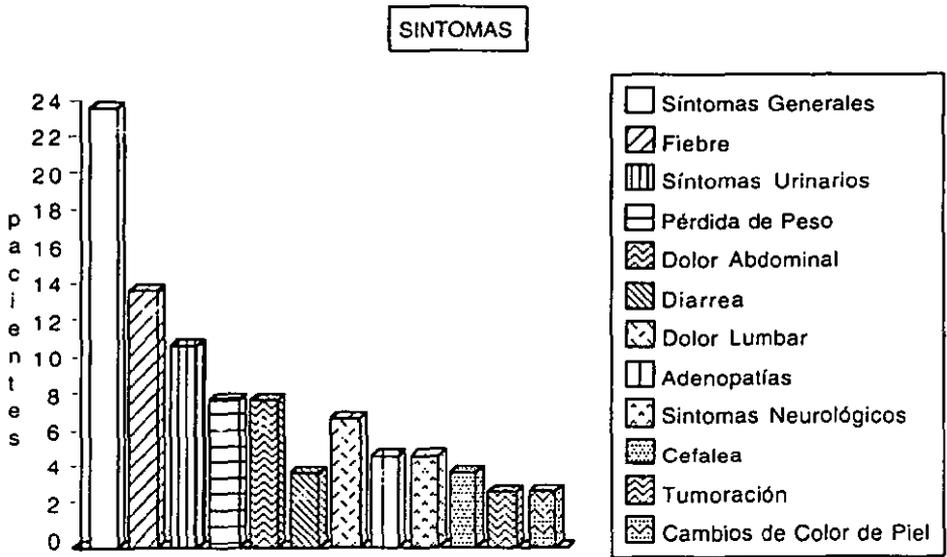
Cuadro 1.- Distribución por edad y sexo

Sexo	No. pacientes	Rango	Promedio
Mujeres	19	19 - 70	44
Hombres	12	18 - 60	42

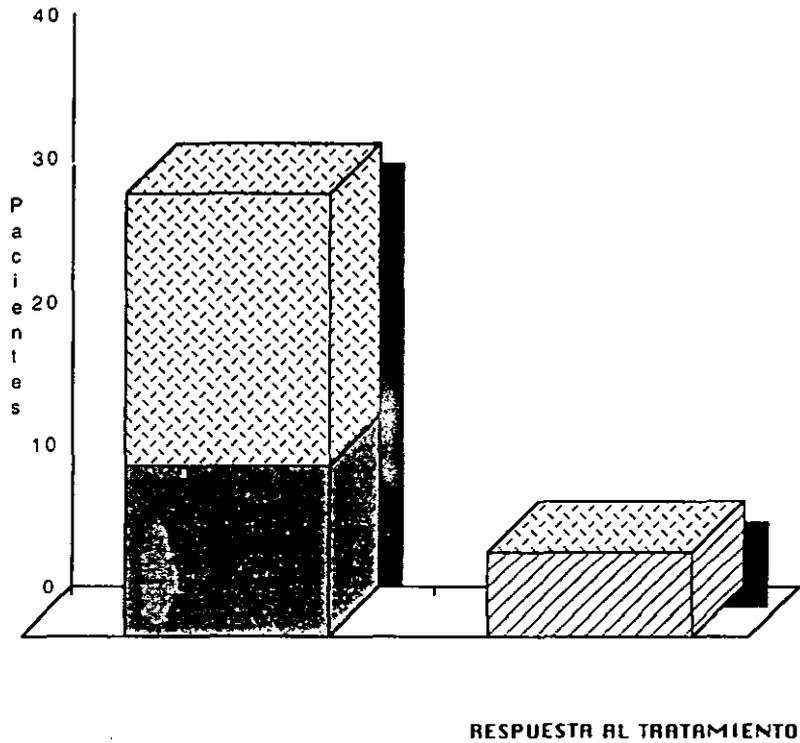
Gráfica 1.- Factores de riesgo.



Gráfica 2.- Síntomas de presentación más frecuente



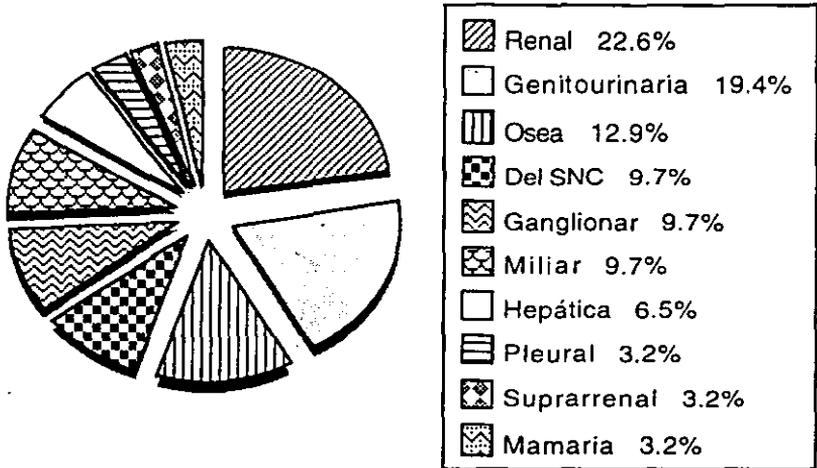
■ Sin Respuesta ▨ Defunciones ▩ Con Respuesta



Gráfica 4.- Número de pacientes con respuesta al tratamiento

Gráfica 5.- Sitios de presentación de la Tuberculosis Extrapulmonar

SITIOS DE PRESENTACION



BIBLIOGRAFIA

- 1) Bates J. , Stead W.; Historia de la tuberculosis como epidemiología global; Clínicas Médicas de Norteamérica 1993, 6: 1277 - 1288.
- 2). Senties R. Cano G. La vacunación masiva indiscriminada con BCG en México; Salud Pública de México 1971.Vol 13 (5) : 677-682.
- 3). Villa Soto JC, Esquivel IE, López R. Tuberculosis una luna menguante; Ciencia Médica 1995; Vol 1 (4): 10-16.
- 4). Sistema nacional de epidemiología; Vol 12 (11) semana 36, sep 1995.
- 5). Harries A.D.. Tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana en países en vías de desarrollo; The Lancet 1990. Vol 17 (1): 32-35.
- 6). Balasubramanian.V, Wiegshauss E, Taylor D. Smith W.; Pathogenesis of tuberculosis: pathway to apical localization. Tubercle and Lung Disease (1994) 75.168-178.
- 7). Ellner J., Hinman A., Dooley S., Fischl M., Sepkowitz K., Goldberg M; Tuberculosis Symposium : Emerging Problems and Promise. The J. Infect Dis 1993; 168: 537 - 545.
- 8) Dannenberg A.: Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis. Fishman Pulmonary Diseases and Disorders. New York. Mc. Graw - Hill. Book Co 1980: 1264 - 1281.
- 9). Godfrey-Faussett P, Stoker NG., Pasvol G et al; DNA fingerprints of Mycobacterium Tuberculosis do not change during the development of rifampicin resistance. Tubercle and Lung Disease 1993 Vol 74 (4): 240-243.
- 10). Shinnick T., Good R; Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. Clinical infectious diseases 1995; Vol 21: 291-299.
- 11). Cutler R., Baithun S., Doran H., Wilson P.; Association between the histological diagnosis of tuberculosis and microbiological findings. Tubercle and Lung Disease 1994. Vol 75: 75-79.
- 12). Glennon M., Smith T., Cormican M., Noone D., Barry T. Maher M., et al; The ribosomal intergenic spacer region: a target for the PCR based diagnosis of tuberculosis. Tubercle and Lung Disease 1994. Vol 75: 353-360.
- 13). Rieder HL.. Drug - resistant tuberculosis: issues in epidemiology and challenges for public health. Tubercle and Lung Disease 1993. Vol 75: 321-323.

- 14) Vareldzis BP, Grosset J., Kantor I., Crofton J., Laszlo A., Felten M., et al, Drug resistant tuberculosis: laboratory issues. *Tubercle and Lung Disease* 1994, Vol 75: 1-7.
- 15) Tahaoglu K., Kizkin O., Karagöz T., Tor M., Partal M., Sadoglu T., et al.; High initial and acquired drug resistance in pulmonary tuberculosis in Turkey. *Tubercle and Lung Disease* 1994, Vol 75: 324 - 328.
- 16) Nunn P., Felten M.. Surveillance of resistance to antituberculosis drugs in developing countries. *Tubercle and Lung Disease* 1994, Vol. 75: 163-167.
- 17) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Volúmen 14. (39), semana 39 del 21 al 27 sep 1997.
- 18) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Vol 14. (40) semana 40. Del 28 de septiembre al 4 de Octubre de 1997.
- 19) Monjarrez E., Serrano V., Cano G., Verduzco E., Escandon E., Escobedo J., Main Causes of non-compliance with Pulmonary Tuberculosis treatment. *Gac. Med Mex* 1993, 129 (1): 57 - 62.
- 20) Barnes P., Bloch A., Davidson P., Snider D.: Tuberculosis in patients with human Immunodeficiency virus infection. *N. Journal of. Med* 1991, 6: 1644 - 1650.
- 21) Mark J., Grzybowski S. Allen E. The impact of Human Immunodeficiency virus infection on Tuberculosis and its control; *Chest* 1991; 100: 191 - 200.
- 22) Taylor I., Evans D., Coker R., Mitchell D., Shaw R., Mycobacterial Infection in HIV Seropositive and Seronegative populations, 1987 - 1993; *Thorax* 1995; 50: 1147 - 1150.
- 23) Daley C., Small P., Schecter G., Schoolink G., Mc Adam R., William P., et al. In Outbreak Tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human Immunodeficiency virus; *N. Engl J Med* 1992; 326: 231 - 235.
- 24) Shinnick T., Good R. Diagnostic Mycobacteriology Laboratory Practices; *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21: 291 - 299
- 25) Huebner R., Good R., Tokars J., Current practices in Micobacteriology results of a survey of state public Health Laboratories; *J. Clin Microbiol* 1993; 31: 771 - 775.
- 26) Middlebrook G., Reggiardo Z., Tigertt W., Automatable radiometric detection of growth of Mycobacterium tuberculosis in selective media; *Am Rev. Respir Dis* 1977; 115: 1066 - 1069.
- 27) Butler W., Kilburn J. Identification of major slow growing pathogenic Mycobacteria and Mycobacterium gordonae by high - performance liquid chromatography of their mycolic acids; *J. Clin Microbiol* 1988;26: 50 - 53.

- 28) Alugupalli S., Olsson B., Larsson L. Detection of 2 - eicosanol by gas chromatography - mass spectrometry in sputa from patients with pulmonary micobacterial infections. *J. Clin Microbiol* 1993; 31: 1575 - 1578.
- 29) Urdea MS. Controlled synthetic oligonucleotide networks for the detection of pathogenic organisms. In: Vaheri A, Tilton RC, Balows A, eds. *Rapid methods and automation in microbiology and immunology*, Berlin: Springer - Verlag, 1991:1-5
- 30) Kramer F., Tyagi S., Guerra C, Lomeli H... Q- beta amplification assays. In: Vaheri A, Tilton Rc, Balows A, eds. *Rapid methods and automation in microbiology and immunology*, Berlin: Springer - Verlag, 1991: 17 - 22
- 31) Mullis K., Faloona F., Specific synthesis of DNA in vitro via a polmerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 1987; 155:335 - 350.
- 32) Jonas v., Alden M., Curry J., et. al. Detection and identification of Mycobacterium tuberculosis directly from sputum sediments by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2410 - 2416
- 33) Shinnick T., Good R. Mycobacterial taxonomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 884 - 901.
- 34) Good R., Snider D., Isolation of nontuberculosis mycobacteria in the United States 1980. *J Infect Dis* 1982; 146: 829 - 833.
- 35) Wels S., Slocum P., Blais F., Nunn M., Matney G., et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N. Eng. J. Med* 1994. Apr 28; 330 (17): 1179 - 1184.