

Aspectos epidemiológicos de la tuberculosis en el Hospital General de Huejotzingo, Puebla

Resumen

La detección y el tratamiento de la tuberculosis, enfermedad altamente contagiosa y cuya diseminación está relacionada con la población más marginada y desprotegida, es hoy en día una herramienta fundamental para mantener a nuestro país con los estándares mínimos de bienestar en materia de salud. Este repaso a los datos en esta materia en Hospital General de Huejotzingo nos da una idea del comportamiento actual de esta enfermedad que hasta la fecha sigue siendo un flagelo para los países en desarrollo (como México) y al que constantemente hay que estar analizando, para lograr controlarlo y buscar reducir su incidencia y morbilidad.

Palabras clave: Tuberculosis Todas Formas (TBTF), baciloscopia (BK), Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), Huejotzingo, Puebla, México.

Abstract

The detection and treatment of tuberculosis, a highly contagious disease which spreading is related to the most excluded and vulnerable sector of population, is currently an essential tool to keep our country in the minimum standard of welfare in the health field. This review of the data in this subject in the Hospital General de Huejotzingo gives us an idea about the current behavior of this disease, which is still being a scourge for countries in development (like Mexico) and which needs to be constantly analyzed, with a view of controlling it and looking the way of reducing its incidence and morbidity.

Keywords: Tuberculosis all forms (TB), sputum smear microscopy, Directly Observed Treatment Short Course (DOTS), Huejotzingo, Puebla, México

Palabras clave: Epidemiología, diagnóstico, métodos de diagnóstico, tuberculosis, Huejotzingo.

Key words: Epidemiology, diagnosis, diagnostic methods, tuberculosis, Huejotzingo



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Introducción

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública en el mundo, actualmente es la novena causa de muerte a nivel global y principal causa de fallecimientos por un solo agente infeccioso por encima del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) y del paludismo o malaria. Hoy se calcula que aproximadamente una cuarta parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, pero de manera latente, es decir, sin presentar síntomas.¹

Esta enfermedad afecta principalmente a adultos en los años más productivos de su vida, sin que esto signifique que los otros grupos de edad estén exentos de contraer este mal. Es además una enfermedad que se concentra en los llamados países en desarrollo (como el caso de México), pues ahí se tienen más del 95% de casos de esta enfermedad y de las muertes por esa causa^{2,3}. La tuberculosis es considerada una enfermedad que es un marcador de desigualdad, ya que afecta preponderadamente a las poblaciones más vulnerables, entre las que se encuentran personas de bajos recursos económicos, los menores, las minorías étnicas, los migrantes, personas privadas de la libertad, personas inmunodeprimidas, con diabetes, con adicción a drogas o al alcohol, o con trastornos mentales^{4,5}.

En nuestro país se registran anualmente más de 19 mil casos de Tuberculosis Todas Formas (TBTF) y cerca de 2 mil muertes por esta causa. Mientras que a nivel global en 2017, ocho países acaparan dos tercios de los nuevos casos de tuberculosis en el mundo: la India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica^{6,7}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en unos 282 mil casos nuevos y recaídas de TBP para la región de las Américas en el año 2017, un 3% de la carga mundial de tuberculosis (10 millones de casos) y una tasa de incidencia de 28 por 100,000 habitantes. Para México esta tasa de incidencia fue de 25.9 por 100,000 habitantes en 2017⁸.

En México las entidades federativas con mayor número de nuevos casos y muertes por esta causa son Baja California, Veracruz, Guerrero, Sonora, Tamaulipas, Chiapas, Nuevo León y Tabasco⁹.

El total de casos nuevos de TBTF en México, se tienen datos de la Secretaría de Salud: para los años 2015 se presentaron 20 mil 561 y para 2016 fueron 21 mil 184. En cuanto a morbilidad la tasa por cada 100,000 habitantes en el país fue en el año 2015 de 17.0, mientras que en el año 2016 la tasa fue de 17.3.

En el estado de Puebla los casos nuevos de Tuberculosis Todas Formas, fueron para 2015 un total de 577, mientras que en 2016 se presentaron 637 casos. La tasa de morbilidad por TBTF en el estado de Puebla para el año 2015 fue de 9.3 por cada 100,000 habitantes, mientras que para 2016 fue de 10.2.

Para 2018 la Secretaría de Salud de Puebla reportó 581 casos nuevos de TBTF, con una tasa de incidencia de 9.11 por 100 mil habitantes. El 70.5 % corresponde a la forma pulmonar. La razón hombre mujer es de 1.3:1 siendo más frecuente en hombres en edad productiva. En el caso de la tuberculosis infantil (0 a 19 años de edad) representa 5.6% del total de casos registrados.

Las enfermedades que más frecuentemente se asocian a tuberculosis son: diabetes mellitus con el 35.15% (números que se incrementan en mayores de 40 años), VIH/sida con el 13.86%, los casos de desnutrición con un 7.81% y el alcoholismo con un 3.12%¹⁰.

Según datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Delegación Puebla de esa dependencia desde el año 2011 (que se detectaron 13 mil 338 casos) se ha ido detectando un número cada vez menor de casos de TBP con 3 mil 916 casos en 2012; 3885 casos en 2013; 3 mil 170 en el año 2014; 3131 en 2015, mientras que en el año 2016 hubo un ligero repunte y se hallaron 3 mil 894 casos¹¹.

Por todo esto en este artículo de divulgación creemos que es importante hacer un repaso a lo que ha sucedido entre los años 2015 y 2018 con esta enfermedad en cuanto a su detección, su incidencia y su tratamiento en el Hospital General de Huejotzingo.

Datos del municipio de Huejotzingo

El Hospital General de Huejotzingo pertenece a la jurisdicción número 5 de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla, con cabecera en esta demarcación. Se ubica en el municipio del mismo nombre en el estado de Puebla. Este municipio cuenta con una población de 73 mil 771 habitantes, según datos del INEGI¹². La población total del estado de Puebla es para 2015 de 6 millones 168 mil 883 habitantes.

El promedio de edad de los habitantes del municipio de Huejotzingo es de 24 años. El porcentaje de población masculina es de 48.4, mientras que la de mujeres es de 51.6%. Con una densidad de población en el año 2015 (habitantes por kilómetro cuadrado), de 426.5. Según datos del INEGI en 2010 había una población de 787 personas hablantes de lengua indígena. Y para el año 2008 había en ese municipio 11 mil 588 personas con empleo formal.

En materia de acceso a los servicios de salud pública se tienen los siguientes datos: el 22.9% de la población de Huejotzingo es derechohabiente del IMSS; mientras que el 70.2 lo es del programa del Seguro Popular. El 6.0% de los huejotzincas son derechohabientes del ISSSTE, mientras que el 0.4% de la población están atendidos por los servicios de salud que otorga PEMEX, la Secretaría de la Defensa Nacional (SDN) o la Secretaría de Marina (SM).

El promedio de ocupantes por vivienda particular en Huejotzingo es de 4.3 para el año 2015, mientras que el promedio estatal es de 4.0. El 97.6 por ciento de las viviendas de Huejotzingo tienen servicio de agua entubada y el 96.3 cuenta con drenaje. El porcentaje de viviendas con electricidad en Huejotzingo en 2015 es de 99.8%.

Estos datos dan cuenta de que Huejotzingo es un municipio que cuenta con un aceptable nivel de servicios básicos, casi todos dentro del promedio estatal y nacional. Lo que nos indica que no es una zona que podemos catalogar de pobre o de bajo status económico.

Método de diagnóstico de TB

En el Hospital General de Huejotzingo hemos recibido un determinado número de pacientes entre los años 2015 y 2018 que reunieron ciertas características que podrían asociarse al padecimiento de Tuberculosis Todas Formas, por lo que fueron sometidos al método de diagnóstico con las características que a continuación se detallan.

Aunque en los últimos años se han podido desarrollar varios nuevos métodos de diagnóstico cada vez más certeros y precisos (como el Xpert MTB/Rif y los Ensayos con Sondas en Línea, LPA, por mencionar solo algunos), en el Hospital General de Huejotzingo se utilizó básicamente la baciloscopia (BK) del esputo con tinción de Zielh Neelsen (ZN) y el cultivo en medio sólido de Lowestein-Jensen (LJ). Esta es la técnica de más bajo costo y más usual en el mundo (Ver Tabla 1).

La Organización Mundial de la Salud recomienda que se debe utilizar un método de diagnóstico distinto al BK, para el caso de adultos con sospecha de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) o de Coinfección de Tuberculosis e Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (TB/HIV)^{13, 14,15}.

La Secretaria de Salud de México en su Norma Oficial referente a la tuberculosis afirma que la confirmación de la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* se llevará a cabo mediante baciloscopia o, cuando se requiera, mediante cultivo de tejidos, fluidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad^{16, 17}.

Tabla 1. Directrices de la OMS para la introducción de nuevos métodos diagnósticos

Año de recomendación	Técnica recomendada	Tiempo de respuesta	Sensibilidad	
Antes de 2007	BK por ZN	2 días	50-80%	
	Cultivo sólido	30 a 60 días	80-86%	
2007	Cultivo líquido	4 a 42 días	Más de 10% comparada a LJ	
	PSD*líquido	4 a 14 días	Más de 10% comparada a LJ	
	Inmunocromatografía	2 días	95%	
2008	LPA* muestra directa	3 días	95,7% R, 95,8 H y 95,3 MDR	
	LPA en cultivo	Dependiendo de las condiciones operacionales	100% R, 97,5 H y 96,9% MDR	
2009	Microscopia Fluorescencia LED	1 día	Más del 10% comparada con ZN	
2010	XPRT MTB/Rif	< 2 h	BK positiva 88%	
			BK negativa 68%	
2015	LAM*	25 min	En población HIV+: 21-54%	
			Si el recuento de CD4 <100: 56%	
2016	LPA s/	3 días	Indirecto FQ*	83,1%
			Dependiendo de las	Directo FQ
		condiciones operacionales	Indirecto todas los AMG*	76,91%
			Directo todas los AMG	94,4%
			TB-XDR	75-80%
BK: baciloscopia	ZN: tinción de Ziehl-Neelsen	PSD: Prueba de susceptibilidad directa		
*LPA: Line Probe Assay	*LAM: Lipoarabinomanano	*FQ: Fluoroquinolonas	*AMG: Aminoglucósidos	

Tratamiento

El Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), iniciado por la Liga Internacional para la Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD) y posteriormente adoptada por la OMS a principios de la década de los noventa, es el que el Hospital General de Huejotzingo tomó como método de tratamiento¹⁸.

Para el tratamiento de esta enfermedad se administra desde mediados de la década de los años ochenta una combinación estándar de cuatro medicamentos durante seis meses de manera estrictamente supervisada por personal de la salud¹⁹.

“Para enfrentar este problema la OMS ha recomendado la estrategia mediante la cual todos los pacientes son observados mientras toman sus medicamentos (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado, TAES), como el estándar para tratar al paciente con tuberculosis pulmonar (TBP) y elevar la tasa de tratamientos completos y curación. En este sentido los países que han adoptado la estrategia TAES para el control de la Tuberculosis han registrado una mejoría significativa en la adherencia al tratamiento y reportan tasas de curación mayores de 80%, con menos de 5% de recaídas.”^{19, 20}

Resultados

Desde el año 2015 hasta el 2018 hemos recopilado una serie de datos del total de pacientes que han llegado con síntomas asociados a la Tuberculosis Pulmonar (TBP), que han sido sometidos a la baciloscopia para determinar la presencia del *Mycobacterium tuberculosis*, y una vez confirmada la enfermedad, sometidos al TAES. Esto nos ha arrojado los siguientes resultados.

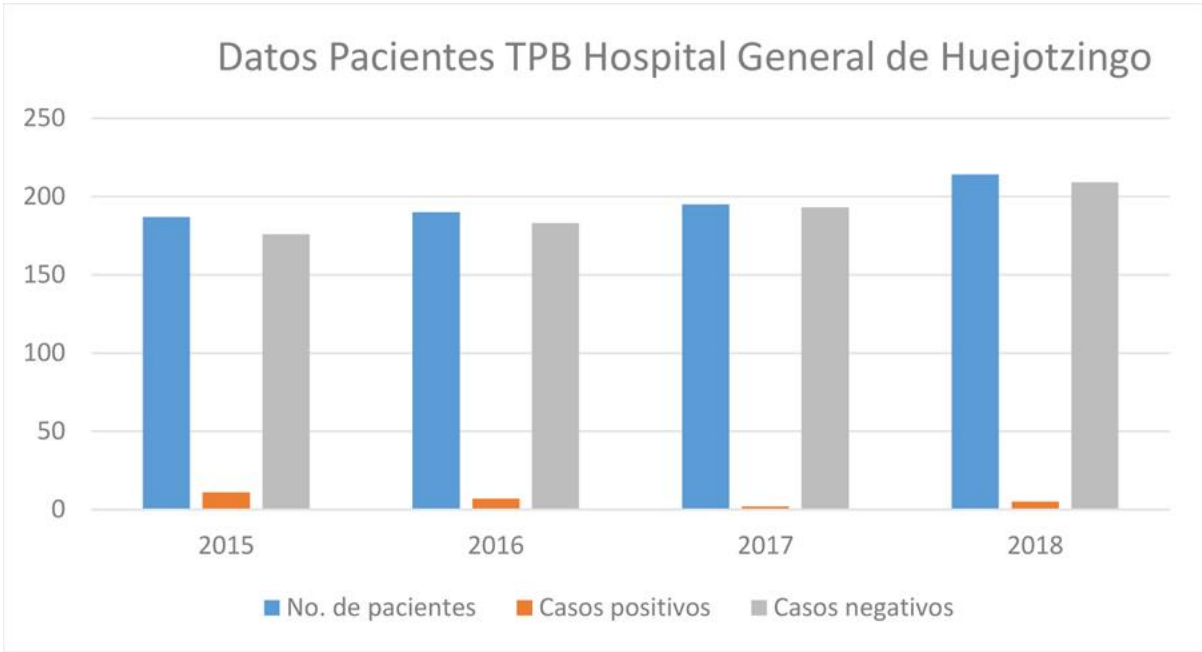
En el año 2015 se presentaron 187 pacientes, una vez sometidos a la BK, 176 dieron resultados negativos, mientras que 11 dieron positivo. De estos 9 eran hombres y sólo dos mujeres.

Para el 2016 se presentaron 190 pacientes, de estos 183 fueron casos negativos, mientras que siete dieron positivo (5 hombres y 2 mujeres).

En el año 2017 fueron 195 los pacientes que se presentaron, una vez hechos los estudios respectivos, sólo 2 mujeres dieron positivo, mientras que 193 resultaron negativos.

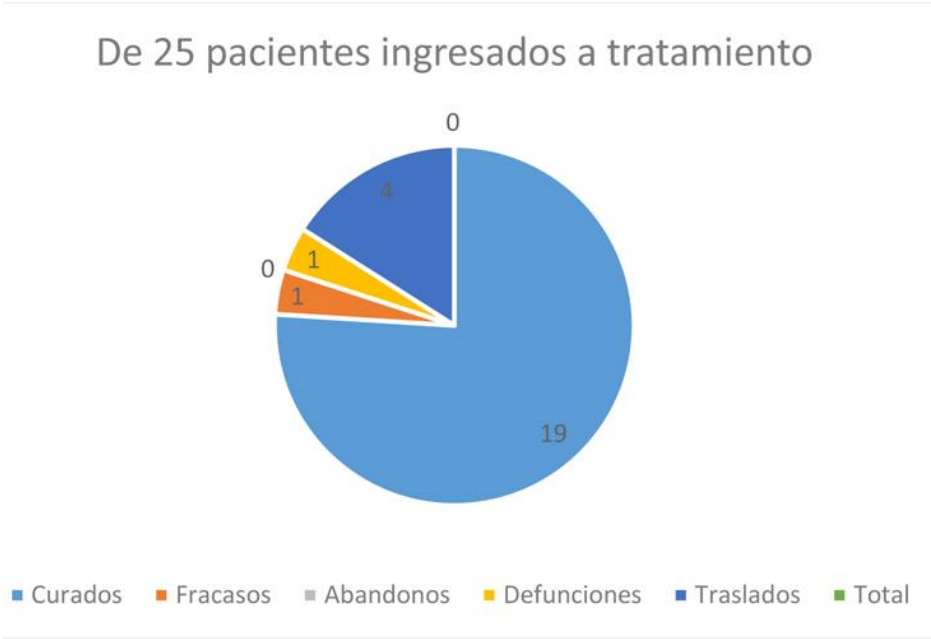
Es en el año 2018 que se presentaron 214 pacientes con síntomas asociados a TBP, sin embargo 209 de estos dieron resultados negativos, mientras que solo 5 casos fueron positivos, de estos se trataron de 4 mujeres y un hombre.

Tabla 2. Pacientes con síntomas asociados a TBP



En total de enero del año 2015 a diciembre del año 2018 se presentaron luego del diagnóstico por baciloscopia, 25 casos positivos de tuberculosis en el Hospital General de Huejotzingo. Luego de ser sometidos al Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en 19 casos los pacientes fueron curados. Se presentó un fracaso, cero pacientes abandonaron, hubo una defunción y se hicieron 4 traslados.

Tabla 3. Pacientes sometidos a TAES



Conclusiones

La estrategia de detección, combate y tratamiento de la tuberculosis pulmonar que las autoridades sanitarias tanto federales como estatales han desarrollado en los últimos años ha sido exitosa. Es de destacar que el estado de Puebla se mantiene debajo de la media nacional en cuanto a número de casos y tasa de morbilidad.

Además queda demostrada la eficiencia del método de diagnóstico por BK y la del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), ya que con este se reduce la posibilidad de abandono al tratamiento favoreciendo la adherencia al mismo, favoreciendo la curación del paciente y minimizando la posibilidad de una *farmacorresistencia*, al mismo tiempo que se interrumpe la cadena de contagio.

Por lo tanto se debe continuar con la identificación de pacientes que presente la sintomatología que sugiera el desarrollo de tuberculosis, así mismo el acercar personal capacitado a las comunidades más lejanas y con menos posibilidades de asistir a las clínicas y hospitales para su recibir atención médica, para identificar a las personas que cursen con esta enfermedad impidiendo su diseminación en la comunidad y lograr la curación del paciente en el menor tiempo.

Así mismo se debe continuar con el compromiso por parte tanto de autoridades gubernamentales como del personal de salud, en garantizar el abastecimiento completo de los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis y continuar con las campañas informativas en las comunidades donde se reporten casos, con el fin de prevenir esta enfermedad y abatir su incidencia.

Del mismo modo se deben emprender acciones que mejoren las condiciones socio-económicas (reduciendo los índices de marginación, mejorando las condiciones de vivienda, disminuyendo el hacinamiento, etcétera) en especial de las comunidades indígenas, al mismo tiempo que prestar atención de la creciente población migrante.

Bibliografía

Addington, Whitney W. (1999). “Patient Compliance: The Most Serious Remaining Problem in the Control of Tuberculosis in the United States”. EU recuperado en mayo de 2019 de:

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)39378-3/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)39378-3/abstract)

Arévalo Barea, Arturo Raúl, Alarcón Terán, Heidy, Arévalo Salazar, Dory Esther. (2015). Métodos Diagnósticos en Tuberculosis; Lo convencional y los Avances Tecnológicos en el siglo XXI. *Revista Medica la Paz*. Recuperado en mayo 2019 de:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000100011

Arias M, Fabiola, Herrera M, Tania (2016). “Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis”. En *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. Recuperado en mayo de 2019 de:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007

Castañeda Hernández, Diana M, Tobón García, Daniel, Rodríguez Morales, Alfonso J. (2013).”Asociación entre incidencia de tuberculosis en Índice de Desarrollo Humano en 165 países del mundo”. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, Recuperado en 28 de mayo de 2019 de:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000400004

Farga C Victorino., Caminero L José Antonio (2011). *Tuberculosis*. Santiago de Chile. Tercera edición. Ed. Mediterráneo.

Francis J. Curry National Tuberculosis Center (2007). *Tuberculosis Infection Control: A Practical Manual for Preventing TB*. San Francisco, Cal. Recuperado en mayo de 2019 de

https://www.ghdonline.org/uploads/CNTC_ICC_book_2006_webquality.pdf

Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS (2016). Detección de tuberculosis por delegación. México. Recuperado en mayo de 2019 de:

<https://datos.gob.mx/busca/dataset/deteccion-de-tuberculosis-por-delegacion>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI (2019). “Indicadores sociodemográficos y económicos por área geográfica (nacional, entidad federativa y municipio)”. Consultado y recuperado de:

<https://www.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/#>

Kochi, Arata (1997). “Tuberculosis control: is DOTS the health breakthrough of the 1990s? Recuperado en mayo de 2019 de:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/55205/WHF_1997_18%283-4%29_p225-247.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Martínez–Medina, Miguel A. (2004). Efecto del tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) sobre la adherencia y la tasa de curación de la tuberculosis pulmonar. México. Publicado originalmente en la Gaceta Médica de México en 2004. Recuperado en mayo del 2019 de:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000100001

Muñoz del Carpio Toia, Águeda, Sánchez Pérez, Héctor Javier, Verges de López, Claude, López Dávila, Luis, Sotomayor Saavedra Maria Angelica, Sorokin, Patricia (2018). Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. Recuperado en mayo del 2019 de:

<http://www.scielo.org.co/pdf/pebi/v22n2/0123-3122-pebi-22-02-00331.pdf>

Murray, CJL, De Jonghe, E, Chum, HJ, Nyangulu, DS, Salomao, A, Styblo K (1991). “Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries”. En revista The Lancet publicado originalmente en 1994. Recuperado en mayo de 2019 de:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1682693>

Organización Mundial de la Salud (2018). *Tuberculosis. Datos y cifras*, Recuperado en mayo 2019 de

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

Organización Panamericana de la Salud (2018). Tuberculosis en las Américas. Washington D.C. Número de documento: OPS/CDE/18-036. Recuperado en mayo 2019 de:

http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y

Rommy Teran, Jacobus H, de Waard. Recientes Avances en el Diagnostico de Tuberculosis en el Laboratorio Clínico. Recuperado en mayo 2019 de:

<http://www.ifcc.org/media/334117/eJIFCC2015Vol26No4pp310-325.pdf>

Secretaría de Salud del Estado de Puebla (2019). “Día Mundial de la Lucha contra la Tuberculosis”. Puebla, México. Recuperado en mayo de 2019 de:

<http://ss.pue.gob.mx/wp-content/uploads/2019/03/Tuberculosis.pdf>

Secretaría de Salud del Estado de Puebla (2019). “Tuberculosis. Síntomas y tratamiento”. Puebla, México. Recuperado en mayo de 2019 de:

<http://ss.pue.gob.mx/tuberculosis-sintomas-y-tratamiento/>

Secretaría de Salud del Estado de Puebla (2019). “24 de Marzo. Día Mundial de la Lucha contra la Tuberculosis”. Puebla, México. Recuperado en mayo de 2019 de:

<http://ss.pue.gob.mx/dia-mundial-de-la-lucha-contra-la-tuberculosis/>

Secretaria de Salud México (2009). Estándares para la atención de la Tuberculosis en México. México. Recuperado en mayo de 2019 de:

http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/estandares_atencion_tb_sinlogos.pdf

Secretaría de Salud (1993). Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y el Control de la Tuberculosis. México. Recuperado en mayo de 2019 de:

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/006ssa23.html>

Secretaria de Salud (20109). Manual de Procedimientos estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Micobacteriosis (Tuberculosis y Lepra). Recuperado en mayo 2019 de:

http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/18_Manual_Micobacteriosis.pdf

Secretaría de Salud México (2013). Norma Oficial Mexicana para la Prevención y el Control de la Tuberculosis. México. Recuperado en mayo de 2019 de:

http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/Nom_TB.pdf

Secretaria de Salud México (2013). Prevención y Control de la Tuberculosis. Programa de acción específico, 2013 – 2018. México. Recuperado mayo de 2019 de:

http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControlTuberculosis2013_2018.pdf

Túñez Bastida, V, García Ramos, M.R, Pérez del Molino,M.L, Lado Lado, F.L. (2002). Epidemiologia de la Tuberculosis. Recuperado en mayo 20019 de:

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-tuberculosis-13029943>

Wilkinson D. (1994). “High compliance tuberculosis treatment programme in a rural community”. En revista The Lancet publicado originalmente en 1994. Recuperado en mayo de 2019 de:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)92640-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)92640-9/fulltext)

World Health Organization. “Global tuberculosis report 2015”. Geneva, Switzerland. Recuperado en mayo de 2019 de:

https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_main_text.pdf

World Health Organization (1999). “What is DOTS?: a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS”. Geneva, Switzerland. Descargado en mayo de 2019 de:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65979/WHO_CDS_CPC_TB_99.270.pdf?sequence=1&isAllowed=y

World Health Organization (2004). “Xpert MTB/ RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children”. Geneva, Switzerland. Recuperado en mayo de 2019 de:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf;jsessionid=1962603E8AF15023079B6C86FE97320F?sequence=1

