



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11262

7

DIRCCION GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DEL PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
COORDINACION DE INVESTIGACION MEDICA

***“TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIFARMACORRESISTENTE
Y SU ASOCIACION CON DIABETES MELLITUS”***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

***DR. MARTIN CISNEROS CASTOLO
MAESTRIA CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DE LA EPIDEMIOLOGIA***

TUTOR

***DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
INVESTIGADOR ASOCIADO “C”***

MEXICO, D.F. 2001

298553





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.

**"TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIFARMACORRESISTENTE
Y SU ASOCIACION CON DIABETES MELLITUS"**

TUTOR



DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
INVESTIGADOR ASOCIADO "C"
COORDINACIÓN DE SALUD COMUNITARIA, MSS

ALUMNO



DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CMN LA RAZA, IMSS.

MEXICO, D.F. 2001

Mi agradecimiento y gratitud permanente para:

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

La Universidad Nacional Autónoma de México.

.... por su apoyo y confianza, que me permitieron lograr los objetivos trazados.

A Elena mi esposa

A Martín Andrés y Andrea Lizajaya, mis hijos

A Martín y Aurelia, mis padres

...por su apoyo y comprensión durante éste periodo de formación profesional.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3	
RESUMEN	5	
SUMMARY	6	
 ANTECEDENTES		
• Tuberculosis Pulmonar	7	
• Factores bacteriológicos.....	11	
• Factores farmacológicos.....	12	
• Fármacorresistencia a antifímicos... ..	16	
• Mecanismos de Fármacorresistencia.....	18	
• Epidemiología de la Fármacorresistencia	19	
• Epidemiología de la Diabetes Mellitus	24	
 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		28
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO		29
OBJETIVOS		31
HIPOTESIS		31
 MATERIALES Y METODOS		
• Diseño de estudio	32	
• Población de estudio.....	32	
• Criterios de selección	32	
• Tamaño mínimo de muestra.....	32	
• Variables de estudio	33	
• Instrumento de medición	34	
• Metodología operacional.....	35	
• Procedimientos de laboratorio	35	
• Consideraciones éticas	37	
• Análisis estadístico	38	
• Definición operacional de variables.....	39	
 RESULTADOS		42
 DISCUSION Y CONCLUSIONES		48
 TABLAS DE RESUMEN DE RESULTADOS		53
 ANEXOS		
• Cronograma de trabajo.....	61	
• Cuestionario	62	
 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		64

RESUMEN

TUBERCULOSIS PULMONAR MULTIFARMACORRESISTENTE Y SU ASOCIACION CON DIABETES MELLITUS. CISNEROS CASTOLO M., ESCOBEDO DE LA PEÑA J., HERMIDA ESCOBEDO CE. Clínica de Tuberculosis, Hospital de Infectología, CMN "La Raza", IMSS.

Introducción: En Tuberculosis Pulmonar (TBP), se ha incrementado la multifármacorresistencia (isoniacida-rifampicina: MFR). No se ha explorado la asociación entre Diabetes Mellitus (DM) y TBP-MFR.

Objetivo: Determinar la prevalencia de TBP-MFR y su asociación con DM.

Material y métodos: Se incluyó casos incidentes y prevalentes de TBP, atendidos de 1996 a 1999, en la "Clínica de Tuberculosis", del Hospital de Infectología CMN "La Raza", a quienes se realizó susceptibilidad antifúngica por sistema radiométrico BACTEC 460. Se definió Diabetes de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.

Resultados: Participaron 119 sujetos, promedio de 45.9 años, 77 (65%) masculinos y 42 (35%) femeninos. La fármacorresistencia primaria a isoniacida fue 6.5% (IC_{95%}: 1.4-17.9%), rifampicina 4.4% (IC_{95%}: 0.5-14.8%), TB-MFR 2.2% (IC_{95%}: 0.1-11.5%). Fármacorresistencia secundaria a isoniacida 69.9%, (IC_{95%}: 58.0- 80.1%), rifampicina 60.3%, (IC_{95%}: 48.1-71.6%), etambutol y estreptomycinina 7.8%, con IC_{95%}: 7.8-25.4% respectivamente y TBP-MFR 53.6%, (IC_{95%}: 41.4-65.2%), con $p < 0.01$. En el modelo de regresión logística múltiple tratamiento previo (RM=30.0, IC_{95%}: 3.6-250.8, $p = 0.002$) y años de diagnóstico de TBP (RM=1.18, IC_{95%}: 1.01-1.39, $p = 0.04$) se asociaron a MFR secundaria, ajustadas por género, ingreso económico y edad. La concomitancia con DM resultó asociada, pero sin alcanzar significancia estadística.

Conclusiones: Los resultados sugieren temporalidad de padecer primero DM y posteriormente la TBP y subsecuentemente la TBP-MFR. La MFR se asoció a tratamiento previo, años de evolución de TBP. La DM se asoció a TBP-MFR, lo cual es nuevo, por lo que se debe crear línea de investigación, idealmente estudios de seguimiento para determinar con precisión la temporalidad.

Palabras clave. Tuberculosis, Multifármacorresistencia, Diabetes, Factores de riesgo, Prevalencia

SUMMARY

MULTIPLE DRUG RESISTANCE IN LUNG TUBERCULOSIS AND DIABETES MELLITUS ASSOCIATION. CISNEROS CASTOLO M., ESCOBEDO DE LA PEÑA J., HERMIDA ESCOBEDO CE. Clinica de Tuberculosis, Hospital de Infectología, CMN "La Raza", IMSS.

Introduction: Lung Tuberculosis (TB) have a seriously challenge of public health. Multiple drug resistance (MDR) trends in Worldwide (isoniacide-rifampicine.) have a widely increase. Diabetes Mellitus (DM) has been associated with lung tuberculosis. This kind of relationship between DM and TB-MDR does not studied.

Object: Determination of prevalence of TB- MFR and their relationship with DM, of Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) population benefits.

Methods and Material: Under transversal study cohort population , we studied prevalence and new cases for LT, whom were attended from 1996 to 1999, into the "Clinical of Tuberculosis", from Infectology Department of the National Medical Center "La Raza", We included subjects with susceptibility testing for antifimosis through automatic radiometric system BACTEC 460. Diagnostic criteria for DM was defined according to the World Health Organization.

Results: 119 subjects participated , with 45.9 years average, 77 (65%) males y 42 (35%) females. The prevalence of multiple drug resistance for isoniacide was of 6.5% (IC_{95%}; 1.4-17.9%), rifampicine 4.4% (IC_{95%}; 0.5-14.8%), and MDR 2.2% (IC_{95%}; 0.1-11.5%). Secondary Drug resistance for isoniacide was 69.9%, (IC_{95%}; 58.0- 80.1%), rifampicine 60.3%, (IC_{95%}; 48.1-71.6%), etambutol and estreptomicine 7.8%, con IC_{95%}; 7.8-25.4% respectively, and for TB-MDR was 5.346%. (IC_{95%}; 41.4-65.2%), with values of $p < 0.01$. Previously treatment associated with multiple logistic regression model (RM=30.0, IC_{95%}; 3.6-250.8, $p = 0.002$) and diagnostic and evolution years of TB (RM=1.18, IC_{95%}; 1.01-1.39, $p = 0.04$) has a relationship with secondary MDR among genre adjusted, economical income and age. The relationship with DM have a positive association, without significance statistic reach out.

Conclusion: The total prevalence of TB-MDR found it (30.3%), it is similar for Sifuentes-Osorio reported in 1995 (35%), over for CDC report to Baja California, Sinaloa and Oaxaca (20%). These results strongly suggest temporality for DM disease acquired first and TB-MDR subsequently after TBP-MDR. The MDR was associated with previously treatment , evolution years of TB. The DM result a positive variable associated with TB-MDR. Given these results for first time, we proposed create a prospective research line for accurate and precisely outcome determinations for temporality disease .

Keywords: Tuberculosis, Multidrug resistant, Diabetes, Risk factors, Prevalence.

ANTECEDENTES

En los últimos años se ha modificado el escenario optimista que prevalecía sobre el control de la tuberculosis: en 1993 la OMS declaró.....“La tuberculosis debe ser considerada como una emergencia mundial ya que en muchos países está fuera de control y amenaza la vida de una parte importante de la población. La drogoresistencia, la asociación con VIH, el acelerado crecimiento demográfico y la existencia de programas de control inadecuados, son causa del incremento de la incidencia y prevalencia en la población de adultos y jóvenes que hacen de la tuberculosis un problema de salud pública dramático en la década de los 90, por lo que es necesario una acción urgente prioritaria en todo el mundo...” En México se estima que más de 20 millones de habitantes, la cuarta parte de la población nacional se encuentra infectada.¹

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa generalmente crónica causada por las especies del género *Mycobacterium* ; *M. tuberculosis* y *M. bovis* que se transmite del enfermo al sujeto sano por la inhalación de material infectante o a través de la ingestión de leche de vaca contaminada respectivamente. La tuberculosis continúa representando un problema de salud pública de considerables proporciones que tiende a incrementarse en los próximos años. Es una de las infecciones más frecuentes en el mundo (1722 millones de personas están infectadas actualmente). Según estimaciones recientes, durante el decenio 1990-2000 se produjeron 90 millones de casos nuevos de tuberculosis en todo el mundo y se estima que fallecieron 30 millones de personas en el año 2000²⁻⁵.

El problema se creyó solucionado con la adopción de esquemas de medicamentos para el tratamiento exitoso de la tuberculosis, como en la actualidad es recomendada por la Norma oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis, basado esto en las ventajas de la administración de una sola dosis y la posibilidad que a continuación de la fase inicial, intensiva y diaria, se diese con ventajas operacionales y económicas una administración intermitente. 2 veces por semana, se pensó que se lograría la eficacia terapéutica cercana al 100% en el plazo inmediato y una reducción a menos del 3% de recaídas a largo plazo. Estos esquemas se acortaron a 6 meses

de duración, con un número variable del total de dosis de 62 a 90 entre dosis diarias e intermitentes bisemanales. Aun que no existen datos suficientes y continuos a nivel mundial sobre la tendencia del fenómeno de fármacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*, las cifras obtenidas en algunos países reflejan el incremento, sobre todo, de la resistencia adquirida, así como la multifármacorresistencia. Es prioridad indiscutible, prevenir la aparición de drogorresistencia mediante el uso de tratamiento adecuado y supervisado, que evite el incumplimiento o el abandono y que garantice al paciente alcanzar su curación y tener una expectativa de vida prolongada y útil. El tratamiento moderno de la tuberculosis técnicamente es muy próximo al ideal pero requiere investigaciones operacionales¹.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH induce una alteración en la inmunidad celular mediada por linfocitos CD4+, que son las mismas células de las que depende la inmunidad protectora frente a la tuberculosis, incrementándose entonces el riesgo de presentarla: ésta a su vez agrava el curso de la infección por VIH, lo que ha condicionado que desde el inicio de la epidemia de SIDA se incremento la TB⁶. La OMS ha estimado que actualmente hay a nivel mundial más de 4 millones de personas coinfectadas por el VIH-*M. tuberculosis*. De ellas entre 8-10% van a desarrollar TBP en un año, en comparación del 0.2% de las infectadas por *M. tuberculosis* VIH negativas. El riesgo acumulado de presentar la enfermedad durante toda la vida es de aproximadamente un 60% en los coinfectados, en comparación al 5-10% de los negativos a VIH⁷⁻⁸. La OPS ha estimado para 1992, el número de sujetos coinfectados con *M. tuberculosis* y VIH en América latina y el Caribe eran 300.000. Entonces la TBP es una de las enfermedades infecciosas oportunistas más frecuentes en los sujetos infectados por el VIH⁹.

En cuanto a la situación epidemiológica de la TB, en América Latina y Caribe, se considera que las tasas notificadas representan solo del 40-70% de las estimadas y se pueden dividir en 3 grupos según lo observado en los últimos años⁹.

1. Elevada Incidencia: Haití, Guatemala, Honduras, Nicaragua, República Dominicana, El Salvador, Perú, Bolivia y Ecuador.
2. Moderada Incidencia: México, Brasil, Argentina, Belice, Colombia, Panamá, Paraguay y Venezuela.

3. Baja Incidencia: Cuba, Chile, Costa Rica, Uruguay. Tasas muy similares a la de los países desarrollados como USA (10.5/100.000)¹⁰, Holanda (9.2/100.000) y Francia (16.1/100.000). En América las tasas más bajas de mortalidad por TBP, se registran en Canadá, Estados Unidos y Cuba, lo que refleja mayor disponibilidad de servicios de salud y éxito en actividades de prevención y control¹¹.

La incidencia y mortalidad notificada de TBP con baciloscopia confirmada en América Latina y el Caribe en 1992, es de acuerdo a la siguiente tabla. Tasa de Incidencia/100.000 habitantes.

PAIS	INCIDENCIA	MORTALIDAD
Perú	143.0	11.0
Bolivia	124.0	-
Haití	95.0	-
Honduras	49.0	3.1
Ecuador	44.7	9.6
Nicaragua	37.0	5.1
El Salvador	36.0	2.3
Panamá	28.4	4.7
Brasil	26.5	8.7
R. Dominicana	24.6	6.9
Colombia	23.4	4.7
Argentina	19.4	3.4
Paraguay	19.0	2.9
Chile	18.1	5.2
Guatemala	16.7	10.4
Venezuela	16.2	2.9
Uruguay	13.2	2.0
México	12.7	6.4
Costa Rica	5.6	2.4
Cuba	5.0	0.3

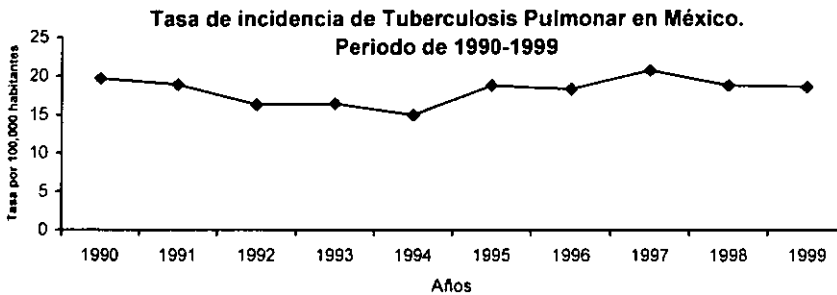
Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Bol. Of Sanit Panam 1994; 116:250-262.
World Health Statistics Anual. WHO. Geneve 1993⁹.

La OMS propone objetivos para el control de la TBP en el año 2000;

1. Curar al 85% de los casos de TB, bacilífera detectados.
2. Detectar el 70% de los casos de TB, vaciníferos, con rangos entre el 60-85% en los países en vías de desarrollo^{12, 13}.

TUBERCULOSIS EN MEXICO

En México, a pesar de los 21 años de la implementación del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, los resultados no han sido del todo satisfactorios. Las medidas de intervención fundamentales del Programa son: localización de los casos con baciloscopia positiva, tratamiento exitoso de todos en especial de los infectantes y vacunación con BCG principalmente a los recién nacidos y menores de un año. De 1961 a 1993 la mortalidad por TBP meningéa se ha reducido en más del 85% en los menores de 15 años, sin embargo la incidencia permanece estable desde hace 20 años.^{1,6} La tasa de incidencia para el periodo de 1990-1999 ha oscilado entre 14 y 20 por 100.000 habitantes.



Fuente SS-EPI-1-95 SUI para la Vigilancia Epidemiológica DGE/SSA

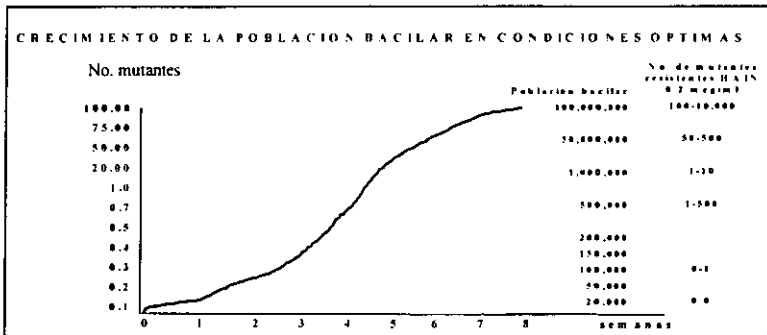
La TBP continua siendo una de las principales causas de hospitalización en México, como se observa en el Hospital General de México de SSA; de 1981-1990 fue responsable de 26.4% de los hospitalizados en el servicio de neumología, con una mortalidad del 5% en 1990¹⁴.

Los principales factores de riesgo asociados para la presencia de TBP y que se encuentran relacionados entre sí son de tipo socioeconómico (alto índice de pobreza, el hacinamiento, la desnutrición, el alcoholismo), sociodemográficos (inaccesibilidad a los programas de salud, migración).¹⁵⁻¹⁷

FACTORES BACTERIOLÓGICOS

El *M. tuberculosis* es una bacteria específica de la especie humana. sólo se multiplica naturalmente en ella. se transmite por vía aérea y aquellos infectados que lleguen a desarrollar la enfermedad, se caracterizada por extensas lesiones. donde se producen poblaciones de millones de bacilos. se convertirán en fuentes de infección. responsables de su transmisión a la comunidad. La transmisión se produce de persona a persona. a través de gotitas de Flügge y para el contagio. es necesario una exposición prolongada. Epidemiológicamente se acepta que cada individuo bacilífero puede infectar a 20 personas (virale tuberculínico), de las cuales el 10% van a desarrollar tuberculosis a lo largo de su vida. y en éstas la mitad van a ser bacilíferas cerrándose la cadena epidemiológica^{5,18}.

En condiciones óptimas llega a duplicarse cada 16 horas. y provoca por algunos días y semanas un crecimiento logarítmico de su población. pero las condiciones ambientales se modifican. particularmente en los cultivos "in Vitro", la relación entre la tensión parcial de O₂ y las capas profundas del cultivo. La multiplicación a ese nivel se hace más lenta. cada 33 horas. y el número de bacilos se estabiliza alrededor de 40.000,000 por ml.



Por razones al azar, cuanto mayor sea la población bacilar, mayor será la posibilidad de que en ella aparezcan mutantes. con características metabólicas que los pueden hacer resistentes a las dosis mínimas inhibitorias de los antifímicos.

Las condiciones ambientales, determinan la capacidad de multiplicación del bacilo, las cuales pueden permitir un crecimiento logarítmico, y si son adversas, es difícil la multiplicación, limitada o nula. Se pueden distinguir 4 poblaciones bacilares en diferentes condiciones¹⁹:

FACTORES FARMACOLÓGICOS

A raíz del descubrimiento de medicamentos contra la TBP, y su adecuada combinación en esquemas de tratamiento (eficacia cercana al 100%), se llegó a pensar que esta enfermedad no sería ya un problema. El tratamiento antituberculoso habitual incluye isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Se recomienda un cuarto fármaco cuando se sospecha de resistencia a la isoniacida.

Los medicamentos antituberculosos, son quimioterapéuticos o antibióticos con la capacidad de interferir o bloquear los procesos metabólicos vitales del bacilo. La acción será tanto más eficaz, cuanto mayor biodisponibilidad tenga el medicamento en relación a dosis tolerables, acción más profunda y definitiva sobre el metabolismo bacilar y mayor alcance sobre las diversas poblaciones¹⁹.

ISONIACIDA (H). Bloquea la formación de membrana celular. Actúa sobre la población extracelular y débilmente sobre la intracelular. Interfiere con la división celular al impedir la síntesis del ácido micólico, fundamental para la reconstrucción de la membrana celular. La concentración inhibitoria es de 0.2 mcg/ml. Los niveles séricos que obtienen con las dosis habituales diarias, exceden este nivel 30 a 50 veces y la dosis intermitente mucho más, durante 15 horas. Dosis 5-10 mg Kg./día, con máximo de 300 grs. vía oral. 2-3 tomas^{19,20}.

PIRAZINAMIDA (Z). Actúa sobre la población intracelular. Los niveles séricos que se obtienen con las dosis habituales son alrededor de 70 µg/ml a las 2 horas y se mantiene en 40 µg/ml por 24 horas. La concentración mínima inhibitoria es de 12.5 a 25 µg/ml en medio ácido. En medio neutro o alcalino, prácticamente la concentración mínima inhibitoria es mayor que el nivel sérico obtenible. Dosis de 20-30 mg/Kg. 3-4 tomas, dosis diaria máxima de 3 grs.^{19,20}.

RIFAMPICINA (R). Actúa específicamente inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico, al interferir la función de la enzima indispensable para su duplicación y formación de proteínas bacterianas. Con las dosis habituales de 600 mg diarios o intermitentes (10 mg x Kg.) se obtienen niveles séricos del orden de 5 a 7 mcg/ml, su actividad inhibitoria es posible para *M. tuberculosis* sensible, a niveles tan bajos como 0.06% mcg/ml, lo que permite una relación de actividad extraordinariamente favorable, que se mantiene durante 24 horas o más. Actúa intensamente sobre poblaciones extracelulares y sobre poblaciones bacilares persistentes, interfiere con la formación de RNA y con ello impide la duplicación celular^{19,20}.

ESTREPTOMICINA. Solo actúa sobre población extracelular y carece de acción sobre las poblaciones persistentes en dosis terapéuticas. Pese a su extraordinaria capacidad bactericida, no actúa a nivel intracelular ni sobre los bacilos del caseum. La dosis diaria varía de 1-2 g. (15-25 mg/Kg.), 500 mg. a 1 gr. cada 12 horas^{19,20}.

ETAMBUTOL. Altera la síntesis de proteínas del citoplasma y en consecuencia inhibe la multiplicación de los bacilos extracelular resistentes a la isoniacida y la estreptomicina. Los bacilos desarrollan resistencia cuando este se administra solo. La dosis diaria para adulto es de 1 a 25 mg/Kg 1 toma^{19,20}.

ACTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

Medicamento	Acción	Extracelular	Intracelular	Caseum
Rifampicina	Bactericida	+++	++	+
Isoniacida	Bactericida	+++	+	
Pirazinamida	Esterilizante	+	+++	
Estreptomicina	Bactericida	++		
Etambutol	Bacteriostático	++		

La monoterapia ejerce un efecto selectivo sobre la población bacilar, permitiendo la emergencia y multiplicación de cepas mutantes resistentes, que naturalmente se encuentran en ella. La eficacia

comprobada del tratamiento combinado recomendado lleva a la curación en más del 98% de todos los casos. El tratamiento debe ser totalmente supervisado, y para tener amplia cobertura debe ser aplicada en forma ambulatoria y estar integrado al trabajo habitual de cada unidad de salud^{21,22}.

La administración del Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) debe ser en aquellos pacientes en los que no se tenga la seguridad de administración correcta, debiendo estar a cargo por personal de salud capacitado. Se recomienda realizar 3 controles médicos, a los 2, 4 y 6 meses de iniciado el tratamiento. El 1º al finalizar la primera fase, consistente en examen físico, evaluación del peso, bioquímica sanguínea (pruebas hepáticas), control radiológico al 2º y 6º mes, así como estudio bacteriológico.^{1,6,20,24} El día 8 de junio del 2000 durante la revisión y modificación de la NOM-006-SSA2-1993, se aprobó la inclusión de 4o. fármaco al esquema de tratamiento primario, como esquema único (etambutol o estreptomycin).

MESES y DOSIS	MEDICAMENTOS	PESO/KGS		
		25-39	40-49	50 y más
	Finateramida			
Fase intensiva				
Gragea única 72 dosis	H 75 mg			
Diaria	R 150 mg	2	3	4
(+/- 3 meses)	Z 400 mg			
	*E 400 mg	1.5	2	3
	Finater			
Fase de sostén				
Gragea única 80 dosis	H 200 mg			
Lun-Mie-Vie	R 150 mg	2	3	4
(+/- 7 meses)	*E 400 mg	3	4	6

Fuente: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA-1993. Para la Prevención y Control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario oficial de la Federación 23 de marzo de 2000.

Se han realizado estudios con la finalidad de evaluar los tipos de tratamientos; Murray y colaboradores en Tanzania, en año de 1991, donde encontraron mejor costo efectividad del tratamiento corto ambulatorio, que el largo habitual en su momento⁶⁴.

Datta y colaboradores 1993 exploran 2 esquemas de tratamiento, el habitual de 36 meses y el acortado de 6 meses: el 43% del acortado si terminaron el esquema, comparado con 35% del habitual, se evidencia asociación entre fármacorresistencia y no apego al tratamiento⁶⁵. En 1996 se demostró que el tratamiento acortado bien llevado es efectivo en más de 100 mil tratamientos acortados y supervisados de 6 meses en pacientes chinos con una tasa de curación de 89.7% entre los casos incidentes y 81.9% para casos prevalentes⁶⁶. En 1997, Pablos-Méndez y colaboradores reportan resultados de estudio de cohorte de pacientes con tuberculosis de la Ciudad de Nueva York; definiendo la no adherencia al tratamiento como la ausencia a citas por 2 meses o más, encontrando la no adherencia en 48%, siendo mayor esta en pacientes de raza negra, sin hogar, alcohólicos, usuarios de drogas y coinfectados con VIH^{67,83}. En 1998 Álvarez-Gordillo y colaboradores evalúan en Chiapas, México la eficacia y eficiencia del tratamiento acortado estrictamente supervisado, comparado con el tratamiento auto administrado y semisupervisado, encontrando; una eficiencia de TAES de 88.52%, contra 68.9% del auto administrado y 77.58% del semisupervisado y una Eficacia de TAES de 100% contra 90.9% del auto administrado y 97.7% del semisupervisado⁶⁸.

FARMACORRESISTENCIA A ANTIFÍMICOS

El problema de la drogorresistencia en tuberculosis, se inició paralelamente al empleo de los medicamentos en el tratamiento. Poco después de la introducción de la estreptomina, se observó que cuando la droga se administraba sola, curaba las formas agudas de tuberculosis meningea y la miliar. Pero en TBP se presentaba una rápida mejoría clínica, una disminución en el número de bacilos en esputo; sin embargo, tiempo después, la cantidad de éstos aumentaba nuevamente y la condición del paciente se deterioraba. Youmans y cols.²⁵, comprobaron que los bacilos aislados de estos pacientes eran resistentes a la droga, porque "in vitro", continuaba su crecimiento aún en presencia de altas concentraciones del medicamento. Estos estudios se consideran pioneros en los problemas de la fármacorresistencia de las Micobacterias. Este estudio de la fármacorresistencia se ha favorecido con la implementación de técnicas rápidas y efectivas para determinarla^{26,27}, así mismo también en México se ha introducido el método radiométrico que reduce el tiempo para realizar pruebas de susceptibilidad a los medicamentos antituberculosos²⁶.

Las resistencias primarias se consideran un reflejo del impacto epidemiológico de los programas de tratamiento, mientras que las resistencias secundarias medirán la calidad de estos programas. En algunos países de América Latina y el Caribe se encuentran altos porcentajes de fármacorresistencia primaria global que oscilan entre 23 y 32%, porcentajes muy similares a los reportados en Asia y Africa^{28,29,30}.

Fármacorresistencia, es la habilidad de una bacteria para sobrevivir a la exposición a un medicamento, que en concentraciones habituales inhiben o matan a las células progenitoras, con la característica de que se transfiere a su descendencia. Hasta el momento, se conocen varios mecanismos por medio de los cuales las especies bacterianas eluden la acción de los quimioterapéuticos⁸⁷:

Adaptación

Permite al bacilo sobrevivir en un medio adverso (con medicamento) gracias a la producción de enzimas que contrarrestan la acción de la droga.

Factor de transferencia

Transferencia de episomas llevando marcadores de resistencia, de un germen resistente a uno sensible.

Mutación

Cambio genético espontáneo mediante el cual el bacilo adquiere la condición de resistir a un medicamento sin haber estado en contacto con él. Todas las evidencias disponibles indican que la fármacorresistencia de *M. tuberculosis* se origina por mutación independientemente de la exposición de las células a la droga. Estas mutaciones se producen por la intervención de los mismos factores generales que las condicionan en cualquier especie. Las mutaciones resistentes se presentan en las poblaciones bacilares en una proporción muy escasa y se les denomina "mutantes naturales resistentes". En la actualidad no existe medicamento antituberculoso para el cual no se encuentre este tipo de mutantes. Su proporción en las lesiones de un enfermo sin tratamiento previo, varía para los distintos medicamentos. David en el año de 1970, usando el análisis de fluctuación calculó las frecuencia de mutantes resistentes para muchas drogas³¹.

FRECUENCIA ESPERADA DE MUTANTES RESISTENTES EN CEPAS SALVAJES DE <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Droga	Probabilidad de resistencia
Rifampicina	1/10 ⁸
Isoniacida, estreptomicina, etambutol, kanamicina, PAS.	1/10 ⁶
Etionamida, capreomicina, viomicina, etionamida, cicloserina, tiacetazona	1/10 ³

Fuente: Balandrano y cols. Drogacorresistencia en Tuberculosis. *Enf infec y Micol* 1994;14(3):166-170³².

Algunas teorías, explican cómo las mutantes resistentes escapan a la acción de la droga, y de estas la más aceptada sugiere que la permeabilidad celular sufre alteraciones que interfieren o impiden la penetración de la droga al interior de la célula bacteria.³³

Mutación-selección. Por razones al azar, cuanto mayor es la población bacilar, existirá la posibilidad de que aparezcan mutantes, con características metabólicas que los hacen resistentes a las dosis inhibitorias de antifímicos. Los bacilos aberrantes, logran sobrevivir y multiplicarse cuando el ambiente los favorecen. El medicamento, estimula la multiplicación de los mutantes

resistentes y causa la muerte de los bacilos no mutados (los sensibles). Esta selección puede ocurrir solamente si la población bacilar es suficientemente numerosa como para que la variación bacteriana (mutación) se lleve a cabo antes de que la droga esté presente. Se han sugerido diferentes mecanismos de resistencia a nivel de alteraciones genéticas.^{91,92}

MECANISMOS DE FARMACORESISTENCIA

Mycobacterium tuberculosis

Antifímico	Mecanismo de acción	Genes involucrado	Frecuencia de mutaciones asociadas con resistencia	Mecanismos de resistencia
<u>Isoniacida</u>	Inhibición de biosíntesis de ácido micolítico	<i>KatG</i> ; enzima Peroxidasa-catalasa	47-58 %	Mutaciones en <i>KatG</i> Falla en activación de isoniacida.
		<i>InhA</i> ; enoil-ACP-reductasa	21-34 %	Mutaciones en <i>InhA</i> , que ocasiona disminución de la síntesis de ácido micolítico.
		<i>ahpC</i> ; alkil-hidroperoxido-reductasa	10-15 %	Mutaciones en <i>ahnC</i> , mayormente como marcador de lesión en <i>KatG</i>
<u>Rifampicina</u>	Inhibición de la transcripción	<i>rpoB</i> ; subunidad beta de la RNA polimerasa	96-98 %	Mutaciones en <i>rpoB</i> , impide la interacción con rifampicina.
<u>Estreptomicina</u>	Inhibición de la síntesis de proteínas	<i>rpsL</i> ; proteína S12 ribosomal	52-59 %	Mutaciones en <i>rpsL</i> , impiden la interacción con estreptomicina.
		<i>rrs</i> ; S16 rRNA	8-21 %	
<u>Etambutol</u>	Inhibición de síntesis de arabinogalactan y lipoarabinomana	<i>embAB</i> ; enzima arabinosil transferasa	50 %	Mutaciones en <i>embAB</i> , impiden la continuación de la síntesis de arabinan.
<u>Piracinamida</u>	Desconocido	<i>pcnA</i> ; enzima nicotinamidasa	72-97 %	Mutaciones en <i>pcnA</i> . Disminución en nicotinamida

.Heifets LB, Cangelos. IUATLD. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3(7):564-581.⁹¹
Talent A. Clinics in Chest Medicine 1997;18(1):55-63⁹²

EPIDEMIOLOGIA DE LA FARMACORRESISTENCIA

Desde el punto de vista epidemiológico, la drogorresistencia en tuberculosis se clasifica en tres tipos^{3,27,34}:

Resistencia secundaria o adquirida. Es consecuencia de la selección de los mutantes naturales resistentes hecha por el medicamento o la acción medicamentosa, ya sea por un tratamiento inadecuado, inapropiado o irregular, o por falta de cumplimiento en la ingesta de la droga por parte del paciente.

Resistencia primaria Es la que se observa en el enfermo recién diagnosticado que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, pero que ha sido infectado con una población ya resistente, a partir de un enfermo con resistencia adquirida.

En los casos nuevos y no tratados, en los pulmones se albergan en promedio cien millones de bacilos. A causa de la mutación, un pequeño número de estos bacilos pueden ser naturalmente resistentes. Cuando se utilizan en asociación estos fármacos, se destruyen todos los bacilos tuberculosos, con lo que se reduce el riesgo de que produzca resistencia a más de un medicamento. Sin embargo con la monoterapia o con tratamiento incompleto, algunos bacilos pueden sobrevivir y multiplicarse sin dificultad en gran número. Entonces si en este segundo episodio de la enfermedad, el tratamiento es irregular, algunos bacilos pueden desarrollar resistencia a otro fármaco. Existe el riesgo de que el paciente con tuberculosis pulmonar fármacorresistente transmita la infección a las personas con las que tiene mayor contacto, en cuyo caso toda persona infectada será fármacorresistente desde el inicio^{3,27,34}.

Como consecuencia de la fármacorresistencia la TBP es considerada como una enfermedad infecciosa emergente³⁵⁻³⁷, como un ejemplo basta citar que el Laboratorio de Vigilancia Nacional de Fármacorresistencia de *M. tuberculosis* en los Estados Unidos, fue discontinuado a la mitad de los 80s ante el decremento de la incidencia de tuberculosis^{38,39} y fue restablecido en 1990 ante la resurgencia de ésta y ante un incremento en su fármacorresistencia⁴⁰⁻⁴².

Recientemente se ha intensificado la atención a brotes de TBP multifármacorresistente en pacientes infectados por VIH en los Estados Unidos, brotes caracterizados por retraso en diagnósticos, tratamientos inapropiados, alta mortalidad y altas tasas de transmisión Nosocomial.^{43-45, 83, 86}

Hoy se sabe que las drogas más efectivas para prevenir la resistencia son la isoniacida y la rifampicina.⁸⁴ Es por ello que se le conoce como multifármacorresistencia a la presencia de resistencia a ambos medicamentos. La aparición de la fármacorresistencia secundaria al tratamiento obliga al cambio del esquema utilizado, por otro constituido por lo menos con 2 drogas a las cuales no existe resistencia. El agregar sólo un nuevo medicamento a la asociación que ha fracasado conduce, en un alto porcentaje de casos, a un fracaso que también significa resistencia al último medicamento empleado, es decir la llamada multifármacorresistencia. David en 1970 refiere que los mutantes resistentes en un enfermo sin tratamiento es de 1 en 10⁶⁰ para isoniacida y estreptomycinina; 1 en 10⁶⁵ para etambutol y 1 en 10⁶⁸ para rifampicina^{32,34,36,47}.

En México los estudios efectuados por la SSA en 1985 incluyeron 571 casos nuevos con una resistencia primaria de 10.3%, presentándose la mayor resistencia a la estreptomycinina con 8.6%, seguida de isoniacida con 3.7%. Del total de casos, la resistencia fue mayor a un solo medicamento (62.7%) que a dos (33.9%)⁴⁸.

Entre 1986 y 1990, la OPS/OMS realizó una encuesta sobre resistencia inicial en la región de América, incluyendo a 1000 sujetos de 10 países, incluido México: de 948 pacientes, presentaron resistencia a una o más drogas en 16.8%: a estreptomycinina fue de 11.5%, isoniacida 6.5% y a rifampicina 1.1%. El 12.2% de los sujetos presentó resistencia a una sola droga, 3.4% a dos y 1.2% a tres o más. En México fue la resistencia global de 19.1%⁴⁹.

De 1989 a 1993 el INDRE estudio 1811 cepas del país; la resistencia secundaria fue de 65.5%, una tendencia al incremento de 59.4% en 1989 y de 72% en 1993. La resistencia primaria permaneció estable, con 8.3%. La mayor resistencia se observa a 2 medicamentos con 31.2%.

En el INER se han realizado informes de prevalencia en los cuales se reportan resistencia general para 1990 y para 1993 a isoniacida de 57.7% a 66.7%, a estreptomycinina 39.4% a 40.0%.

rifampicina de 58.4% a 66.7%. etambutol de 28.5% a 13.3% siendo casos multitratados ⁸⁵. Durante el periodo de 1994-1997, reportan resultados de 613 cultivos, con una drogoresistencia secundaria a isoniacida 4.2%, rifampicina 3.3%, estreptomycin 6.2%, isoniacida y otras 4.9%, rifampicina y otras 6.8%, isoniacida y rifampicina 6.5% y a isoniacida y rifampicina más otras con 3.3% y únicamente sensibles a todas las drogas con 34.3%.

En 1995 Sifuentes-Osorio y cols. (INNSZ) reportan los resultados de 84 pacientes, de los cuales en 30% hubo resistencia y de estos resistentes, un 68% a 2 drogas: la resistencia global fue isoniacida 24%, rifampicina 19%, estreptomycin 12%, etambutol 10%, PAS 9%, etionamida 7% y kanamicina 6%. La tasa de resistencia primaria fue de 17% y de esta isoniacida 9%, rifampicina 6%, estreptomycin 2%, etambutol 2%, PAS 6% y multifármacorresistencia 6%. La tasa de resistencia secundaria fue 46% y de esta isoniacida 44%, rifampicina 35%, estreptomycin 24%, etambutol 19%, PAS 12% y multifármacorresistencia 35%, con el problema de que son solo especímenes y no se estudiaron factores asociados⁵⁰.

En 1996 Hernández-Tamayo y cols. analizan 35 muestras de población rural indígena, donde encontrando una resistencia primaria de 31% y 69% de resistencia secundaria. Reportan resistencia general a isoniacida 63%, rifampicina 40%, pirazinamida 31%, estreptomycin 46%, etambutol 48%, protionamida 17% y 4% a tiocetazona; con el inconveniente del estudio de ser una muestra pequeña, lo que dificulta la correcta determinación y evaluación⁵¹.

Al analizar a nivel mundial 83 investigaciones (MEDLINE y ARTEMISA) de resistencia a drogas antituberculosas en el periodo de 1985 a 1998, se encuentran promedios de tasas de resistencia primaria a isoniacida con rangos de 0.0-16.9% (media de 4.7%); a estreptomycin, 0.1-23.5% (media de 3.8%); para rifampicina 0.0-6.0% (media de 0.7%); y para etambutol 0.0-4.2% (media 0.3%). Las tasa de resistencia adquirida a estos fármacos, fueron más altas que para la resistencia primaria: isoniacida 0.0-53.7% (media de 13.86%); estreptomycin 0.0-29.0% (media 6.4%); rifampicina 0.0-35.0% (media de 3.9%); y para etambutol de 0.0-24.0% (media de 2.5%). En cuanto a Tuberculosis multifármacorresistente (isoniacida y rifampicina) se reportan rangos de 0.0- 24% (media de 2.5%). Las mayores tasa de tuberculosis multifármacorresistente se ubican en Nepal (48.0%), Guajarat, India (33.8%), CD. de Nueva York (30.1%), Haití (22%), Bolivia

(15.3%), Corea (14.5%), Chile (12.2%), Argentina (10.4%), y otros 10 países de Latinoamérica con 0.5% (México).^{49,52,53,60}

FARMACORRESISTENCIA

Resistencia primaria	Media	Rango	México 1995	1998
Isoniacida	4.7 %	0.0-16.9 %	9.0%	11.0%
Estreptomicina	3.8 %	0.1-23.5 %	2.0%	11.0%
Rifampicina	0.7 %	0.0- 6.0 %	6.0%	2.0%
Etambutol	0.3 %	0.0- 4.2 %	2.0%	3.0%
Resistencia adquirida	Media	Rango	México 1995	1998
Isoniacida	13.8 %	0.0-53.7 %	44.0%	41.0%
Estreptomicina	6.4 %	0.0-29.0 %	24.0%	28.0%
Rifampicina	3.9 %	0.0-35.0 %	35.0%	27.0%
Etambutol	2.5 %	0.0-19.0 %	19.0%	14.0%
MFR	2.5 %	0.0 - 24.0 %	35.0%	20.0%
		MEDLINE 1985-1998	INNSZ	BC, SIN, OAX CDC

Fuente: revisión sistematizada de MEDLINE y ARTEMISA 1990-2000.

En 1998 un reporte preliminar de la CDC-Atlanta de drogorresistencia de aislados de los Estados de Baja California, Oaxaca y Sinaloa; con un total de 440 cepas, en las que se encontró promedios de resistencia primaria de 11% para isoniácida, 11% para estreptomicina, 2% para rifampicina y 3% para etambutol muy por arriba de lo reportado en promedio por la literatura internacional. En cuanto a resistencia secundaria reportan 41% para isoniácida, 28% para estreptomicina, 27% para rifampicina y 14% para etambutol. Así mismo la MFR de 20%, que igualmente son cifras muy por arriba de lo señalado por trabajos internacionales; estos resultados debido a que son determinaciones de sensibilidad de muestras de sujetos que no han tenido una evolución satisfactoria hacia el tratamiento⁸².

Los factores que se han asociado con fármacorresistencia primaria como la adquirida en términos generales se relaciona con regímenes de tratamiento prescritos o proporcionados o a la no-adherencia por parte de los pacientes, por las diferentes causas de acuerdo a estudios realizados en todo el mundo, y de acuerdo a revisión bibliográfica del sistema Medline y Artemisa^{54-56,60}.

Estos factores propuestos que favorecen la drogorresistencia y son las causas más comunes observadas en México, aún sin ser claramente estudiadas son:^{32,57,82}

1.-Factores Biológicos: la edad productiva, el sexo masculino, sujetos no vacunados. Se han documentado factores relacionados a la población bacilar inicial, las concentraciones de los fármacos, así como patologías específicas como lo es la presencia de SIDA⁶⁹⁻⁸⁰, patologías crónico degenerativas como Diabetes Mellitus⁸⁸, por lo que de ser así y haciendo una analogía, entonces también sujetos con grados de inmunosupresión como cáncer, terapia con inmunosupresores, pero estos no se han investigado. También se pueden agrupar en este tipo de factores a el alcoholismo, la drogadicción y los desordenes psiquiátricos

2:-Factores Farmacéuticos y Farmacológicos: tales como la monoterapia, las dosis inadecuadas de fármacos, duración insuficiente del tratamiento, falta de supervisión del tratamiento, efectos adversos de los medicamentos, deficiente vigilancia epidemiológica de la adherencia a tratamiento, el agregar un sólo medicamento a un esquema que ha fallado, así como una deficiente vigilancia epidemiológica de la multifármacorresistencia.

3.-Factores Administrativos: como la problemática generada por la insuficiente capacitación del personal e salud que limitan la aplicación de la adecuada norma terapéutica, el abastecimiento inadecuado de drogas antifímicas, los trámites excesivos y burocráticos en la solicitud y surtimiento de las drogas.

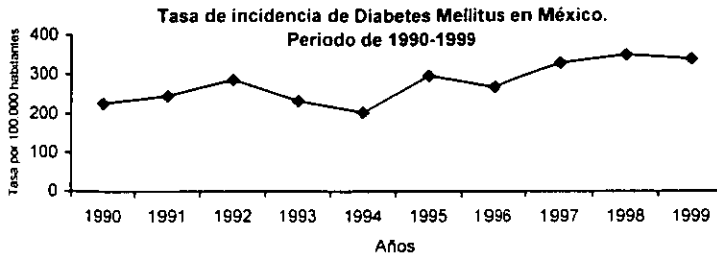
4.-Factores Sociológicos: una inapropiada o nula educación sanitaria del enfermo y su grupo familiar, la falta de educación para la salud a la comunidad y promoción de las actividades de control, inaccesibilidad a los servicios de salud⁸⁹⁻⁹⁰, la baja o nula escolaridad, la desintegración familiar con el consecuente abandono, así como los patrones de migración.

La significancia clínica que tiene el problema de la tuberculosis pulmonar fármacorresistente radica en que la resistencia primaria proviene de la resistencia secundaria; existe una relación entre la magnitud de una y otra en un país o región. Sin embargo, la resistencia primaria tiene una menor significación clínica que la resistencia secundaria o adquirida, como consecuencia del diferente comportamiento de la población bacilar resistente del enfermo que infecta y la que

posteriormente se encuentra en las lesiones del infectado. Gran parte tiene que ver la forma como reacciona uno y otro enfermo y la interacción que se desarrolla también de una manera diferente entre las drogas, bacilos y defensa orgánica.⁵⁸.

LA DIABETES MELLITUS

La Diabetes Mellitus es un padecimiento crónico degenerativo determinado genéticamente, de etiología diversa y multifactorial, en donde el sujeto que la padece presenta alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de las grasas, además de una absoluta o relativa deficiencia de secreción de la insulina, con grados variables de resistencia a ésta⁹³. La declaración de las Américas sobre Diabetes Mellitus, estima que actualmente hay en el mundo aproximadamente 135 millones de diabéticos y se espera que esta cifra se eleve a 300 millones en los próximos 25 años; con aumento de 40% en los países desarrollados y del 70% en los países en vías de desarrollo. Dentro de los 10 países con mayor número de diabéticos están: India (19 millones), China (16 millones), Estados Unidos (13.9 millones), Federación Rusa (8.9 millones), Japón (6.3 millones), Brasil (4.9 millones), Indonesia (4.5 millones), Pakistán (4.3 millones), y México con 3.8 millones de diabéticos⁹⁴⁻⁹⁵. Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC), en México la prevalencia de diabéticos tipo 2 fluctúa por localidad desde 0% en localidades indígenas sin mestizaje y de 3.27% en poblaciones rurales mestizas y comunidades urbanas de 9%, y se observa una tendencia ascendente de forma global en 2 años de 6.7% a 7.2%. Para el grupo de 20 a 69 años la prevalencia es de 8.2% y de éstos una tercera parte ignora su enfermedad y en mayores de 50 años de edad la prevalencia es de 25%.⁹⁶ Cada año en México se registran más de 180 mil casos nuevos de la enfermedad y es causa aproximada de 36 mil defunciones⁹⁷.



Fuente SS-EPI-1-95 SUI para la Vigilancia Epidemiológica DGE/SSA

Para el año de 1997 en el Instituto Mexicano del Seguro Social la Diabetes Mellitus ocupa el segundo lugar de motivos de demanda de consulta de medicina familiar y en el primer lugar de consulta de especialidad, es de las principales causas de internamiento y egreso hospitalario. en promedio fallecen 40 derechohabientes diariamente⁹⁸.

Son conocidas las complicaciones de la Diabetes Mellitus como lo son las agudas como el coma hiperosmolar, la cetoacidosis diabética y la hipoglucemia. Dentro de las complicaciones crónicas están el riesgo incrementado para desarrollar cataratas, retinopatía, glaucoma. Un incremento de 17 veces el riesgo de desarrollar daño renal. manifestado por nefropatía e insuficiencia renal crónica, comparado con no diabéticos. Se incrementa dos veces el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral e hipertensión arterial. Se incrementa la probabilidad de insuficiencia vascular periférica. que condiciona pie diabético y probablemente amputación. Se incrementa el riesgo de neuropatía autonómica en los sistemas cardiovascular, digestivo y genitourinario. En piel y mucosas favorece infecciones oportunistas piógenas y micóticas crónicas⁹⁹.

La asociación entre diabetes Mellitus y Tuberculosis pulmonar es bien reconocida desde los inicios del siglo XIX, era probable que los pacientes diabéticos que no muriera por coma, fallecían por tuberculosis, como se evidenció en un estudio post-mortem de diabéticos, donde se encontró 50% con evidencia de tuberculosis¹⁰⁰.

Desde la introducción de la terapia con hipoglucemiantes orales y la insulina, la tuberculosis pulmonar se observó más frecuentemente entre los diabéticos, como lo reportó Banyai en 1931.¹⁰¹ Root en 1934 señala que la prevalencia de tuberculosis pulmonar se incrementó de 1.6% a 2.8% en pacientes con Diabetes Mellitus y 10 veces más frecuentemente la tuberculosis pulmonar entre diabéticos en comparación con los no diabéticos¹⁰².

Después de la introducción de los antifímicos, la proporción de muertes atribuibles a tuberculosis entre los sujetos diabéticos disminuyó dramáticamente de 1920 a 1970, hasta ser una asociación rara, incluso no incluir a la Diabetes Mellitus dentro de los informes de los sistemas de vigilancia en los Estados Unidos.¹⁰³

Se ha reportado asociación entre Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar, con prevalencia de Diabetes Mellitus para pacientes con tuberculosis de 10.8%, en comparación con los no tuberculosos de 3.6%. Para Hispanos diabéticos un RM= 2.95; IC95% de 2.61 a 3.33. Para blancos no hispanos RM= 1.31; IC95% de 1.19 a 1.45. Para otros grupos étnicos RM= 2.55; IC95% de 2.15 a 3.01. Para los sujetos menores de 25 años RM= 7.84; IC95% de 4.72 a 13.02. Para el grupo de 25 a 54 años hispanos se observó RM= 6.45 y una proporción atribuible de 25.2%¹⁰⁴.

Dentro del Modelo de Atención Integral proporcionado al derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, se identifican¹⁶⁻¹⁷ tres grandes grupos de familias a) de acuerdo a desarrollo pudiendo ser moderna, tradicional y primitiva; b) de acuerdo a su integración pudiendo ser integrada y desintegrada; y c) de acuerdo a su composición pudiendo ser familia nuclear y familia extensa. La familia juega un papel importante tanto para el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes y de la tuberculosis pulmonar, ya que dependiendo del tipo de familia a la que pertenezca el sujeto, ésta se correlaciona con el grado de apoyo y apego al tratamiento específico. En la literatura nacional e internacional no existen datos del papel que juega la familia para presentar tuberculosis multifármacorresistente en sujetos con concomitancia de tuberculosis pulmonar y diabetes.

En la práctica médica diaria, se observa cada vez una mayor prevalencia de tuberculosis resistente a antifímicos en sujetos que simultáneamente padecen Diabetes Mellitus. No existe información en la literatura internacional de esta posible asociación. Se localizó un reporte de Arévalo y colaboradores⁸², quienes realizaron un estudio en Castilla la Mancha en España, donde reportan una RM cruda de 1.42, con IC95% de 0.31 a 5.62 y una vez que han ajustado RM de 0.38 con IC95% de 0.04 a 3.39, datos que son sumamente imprecisos. Por lo que evidencia que no se ha explorado la asociación entre Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar con *M. tuberculosis* resistente a antifímicos del tratamiento habitual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el panorama mundial la tuberculosis ha reemergido como un problema de salud pública. En México el 40% de la población está infectada y se notifican por año alrededor de 22.000 nuevos casos, es causa de 3.229 muertes, con una tasa de 3.3 por 100.000 habitantes y representa el 0.7% de la totalidad de mortalidad, para el año 1999. Las coberturas de vacunación de BCG son apenas del 80%, con la limitante de proteger únicamente contra formas graves como la meningitis tuberculosa. La tuberculosis se ha considerado como una enfermedad que refleja las condiciones socioeconómicas de una región o de un grupo determinado. Mientras no haya una distribución más equitativa de los bienes seguirán aumentando las enfermedades de la pobreza, no obstante el avance de los conocimientos científicos y tecnológicos.

La Diabetes Mellitus es la tercera causa de mortalidad en México con un total de 44.020 defunciones con tasa de 70.6 x 100.000 habitantes, representando el 15.6 de la totalidad de muertes para 1999.

La asociación entre Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar es bien reconocido. Es 10 veces más frecuente la tuberculosis pulmonar entre diabéticos en comparación con los no diabéticos.

En la práctica médica diaria, se observa mayor prevalencia de TBP fármacorresistente a en sujetos que padecen Diabetes Mellitus. La información de esta posible asociación es escasa y los resultados son muy imprecisos⁸².

No se ha explorado la asociación entre Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar con *M. tuberculosis* resistente a antifímicos del tratamiento habitual.

Por lo que surgen los cuestionamientos:

¿Cuál es la Prevalencia de Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente?

¿Cuál es su asociación con Diabetes Mellitus?

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Aún cuando existe un conocimiento profundo de las medidas para controlar la TBP, ésta continúa representando un problema de salud pública de considerables proporciones que tiende a incrementarse en el marco epidemiológico por la aparición de la coinfección con el VIH (8-37%) y drogoresistencia.

La tuberculosis es una de las infecciones más frecuentes en el mundo y un tercio de la población del planeta están infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año se presentan 8 millones de casos incidentes, aunado a los casos no resueltos determinan una prevalencia muy importante.

La mayoría de los estudios a nivel mundial se observa una tendencia ascendente de TBP fármacorresistente que refleja un incremento de la resistencia secundaria, por lo que debe ser prioridad indiscutible prevenir su aparición, mediante una mejor afrontación de este problema de salud, mediante la investigación de su magnitud y los factores condicionantes para su aparición.

A pesar de que se conoce el agente etiológico y de contar con tratamiento efectivo, los resultados no han sido del todo satisfactorios y la tuberculosis pulmonar continúa representando un problema de salud, por su magnitud y trascendencia que la acompaña.

Un problema grave resulta ser el que representa la resistencia adquirida que provoca la acumulación de casos crónicos, portadores de cepas multifármacorresistentes, que más tarde contaminan a sujetos sanos, desarrollándose en ellos la resistencia primaria.

En México, la tuberculosis es una de las principales causas de hospitalización, representa el 1% del total de las muertes, la edad promedio de muerte por esta causa es de 54 años, y es la principal causa de muerte por un agente infeccioso. Ocupa el 7º sitio como causa de años de vida con discapacidad. Representa una pérdida anual de aproximadamente 96,000 años de vida saludables perdidos (AVISAp). El costo mensual por tratamiento con medicamentos convencionales alrededor de \$ 19-20 dólares, mientras que para casos de drogoresistencia se eleva hasta en 35

veces (\$ 3.000 dólares), utilizando esquemas alternativos a base de fármacos caros, difícil de conseguir y de menor efectividad. No se conoce bien la situación actual de la farmacorresistencia de *M. tuberculosis*, aun que se intuye que la resistencia se esta incrementando, así como su asociación con VIH.

Es recomendable, dada su importancia epidemiológica, realizar estudios sobre la frecuencia de la drogorresistencia a antifímicos utilizados, tanto de la resistencia primaria como la resistencia secundaria, que proporcionen información para evaluar la calidad de los programas de control de la tuberculosis. Es necesario determinar la susceptibilidad a antifímicos del tratamiento habitual.

La Diabetes Mellitus para el Instituto Mexicano del Seguro Social, es la segunda causa de demanda de consulta de medicina familiar, ocupa el primer lugar de consulta de especialidad, es de las principales causas de internamiento y egreso hospitalario⁹⁸.

No se ha explorado la asociación entre Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar con *M. tuberculosis* farmacorresistente a antifímicos del tratamiento habitual

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la Prevalencia de Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente (TBP-MFR) a antifímicos del tratamiento habitual y su asociación con Diabetes Mellitus.

ESPECIFICOS:

Determinar la Prevalencia de TBP-MFR general y específica a cada antifímico de tratamiento habitual.

Determinar la Prevalencia de TBP-MFR, secundaria, general y específica a cada antifímico del tratamiento habitual.

HIPOTESIS

La mayor Prevalencia de Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente se asocia con la concomitancia con Diabetes Mellitus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Observacional

Diseño de estudio:

Transversal

Población:

Derechohabientes del IMSS, casos incidentes y prevalentes (tratados y no tratados) de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en el periodo de enero de 1996 a diciembre de 1999, en la "Clínica de Tuberculosis", del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza".

Criterios de selección:**Inclusión:**

Sujetos de ambos géneros, casos incidentes y prevalentes de TBP, diagnosticados por baciloscopia y Cultivo de enero de 1996 a diciembre de 1999, (periodo de estudio), que cuenten con pruebas de susceptibilidad a antifímicos del tratamiento habitual, que aceptaron participar, y contestaron el cuestionario.

No Inclusión o exclusión:

Sujetos quienes no aceptaron participar, quienes no contaron con resultados de susceptibilidad a antifímicos y/o, con información de estado de concomitancia o no de Diabetes Mellitus.

Eliminación:

Sujetos con información incompleta de susceptibilidad a antifímicos.

Tamaño mínimo de muestra:

Tamaño poblacional 120 pacientes atendidos en la "Clínica de Tuberculosis"

Prevalencia esperada de TBP-MFR de 30%

Peor resultado aceptado de TBP-MFR de 29%

Tamaño de muestra al 95% de 118 sujetos

Complementaria:

Razón de no expuestos (sin Diabetes Mellitus): expuesto 1 (con Diabetes Mellitus)

TBP-MFR esperada en expuestos (con Diabetes Mellitus) de 40 %

TBP-MFR esperada en no expuestos (sin Diabetes Mellitus) de 15%

RR esperado = 2.67

Poder de la prueba (1-B) del 80%

Significancia = 0.05

Tamaño mínimo de muestra es de 57 expuestos y 57 no expuestos = 114 sujetos.

Ref. Fleiss "Statistical Methods for Rates and Proportions" 1981; pag 38-45

Muestreo: muestreo no probabilístico, con técnica consecutiva, reclutando a los sujetos que cumplan con los criterios de selección durante el periodo de estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

DEPENDIENTE

Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente (TBP-MFR) : Como sujeto, quien presenta Tuberculosis Pulmonar y *M. tuberculosis* con patrón de resistencia a isoniacida-rifampicina, a través de estudio de susceptibilidad a antifímicos a través del sistema BACTEC 460, pudiendo ser multifármacorresistencia primaria (sin tratamiento previo) y en secundaria (con tratamiento previo).

INDEPENDIENTE

1.-Concomitancia con Diabetes Mellitus: Como la evidencia de Diabetes Mellitus, corroborado por laboratorio, y/o la indicación de hipoglucemiantes orales y/o insulina. Los criterios utilizados fueron los recomendados por la OMS: glucosa plasmática casual > 200 mg/dL, elevación de la concentración plasmática de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL en más de una ocasión. Glicemia en ayuno menor de valor diagnóstico de diabetes, pero con una concentración de glucosa ≥ 200 mg/dL en plasma venoso 2 horas después de la carga oral de 75 gramos de glucosa, en más de una ocasión.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Se utilizó un cuestionario estructurado conteniendo información de:

Edad

Género

Residencia

Años de estudio

Estado civil

Ocupación

Ingreso económico mensual

Tipo de familia

Antecedente BCG

Patologías concomitantes

Fecha de Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar

Fecha de inicio de tratamiento

Tipo tratamiento

Ingesta de etílicos durante el tratamiento:

Fecha de Siembra en Cultivo

Fecha de lectura de Cultivo positivo

Fecha de lectura de Cultivo negativo

Patrón de susceptibilidad a antifímicos: Fármacorresistencia primaria o secundaria.

Motivo de alta

METODOLOGIA OPERACIONAL

Bajo estudio observacional, con diseño transversal, comparativo y analítico se incluyó a población derechohabientes del IMSS, casos de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en el periodo de enero de 1996 a diciembre de 1999, en la "Clínica de Tuberculosis", del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", que cumplieron los criterios de selección: los criterios de inclusión fueron Sujetos de ambos géneros, casos incidentes y prevalentes de TBP diagnosticados por baciloscopia y Cultivo de enero de 1996 a diciembre de 1999, (periodo de estudio), que contaran con pruebas de susceptibilidad a antifímicos del tratamiento habitual, que aceptaron participar, y contestaron el cuestionario conteniendo características demográficas, y clínicas. Los criterios de no inclusión consistieron : en sujetos quienes no aceptaron participar, quienes no contaron con resultados de susceptibilidad a antifímicos y quienes no contaron con información de estado de concomitancia o no de Diabetes Mellitus. Se eliminaron del análisis a sujetos con información incompleta de susceptibilidad a antifímicos. Se incluyó el 100% de sujetos atendidos en la "Clínica de Tuberculosis" (n=120).

PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

Las muestras de esputo se procesaron en el Laboratorio de Referencias de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del IMSS. Estos procedimientos fueron por parte de un Microbiólogo especializado ajeno al objetivo del estudio, mediante técnica sistematizada. Antes de cultivar se llevo a cabo el proceso de descontaminación a través del método de Petrof, que permitió la eliminación de flora asociada, que se multiplica más rápidamente que el bacilo. Se Incubo con N-acetil cisteína durante 10 min. a 37 °C y posteriormente se agrego NaOH al 4%, incubándose este material por 15 min. a temperatura ambiente. Posteriormente la muestra se neutralizo con HCl a una concentración final de 1.25 N. El material fue centrifugado durante 15-20 min. a 4°C a 3000 RPM en una centrifuga Sorvall refrigerada (Dupont Instrumentes, USA), y el sobrenadante fue eliminado por decantación. Las pastillas obtenidas fueron utilizadas para cultivo siempre cuando mostraran tinción positiva para

bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) por el método de Ziehl Neelsen (Revisado en Roberts y col. 1991).

Cepas de referencia.- Con el objeto de tener un grupo de cepas de referencia. se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC) las cepas: *M. tuberculosis* ATCC 25177. *M. avium* ATCC 19074, *M. bovis* ATCC 19210. *M. fortuitum* ATCC 19698. *M. smegmatis* ATCC 19420 y *M. xenopy* ATCC 19250.

Cultivo de cepas de *M. tuberculosis* e identificación de *M. tuberculosis* usando el sistema BACTEC 460. - Las cepas de referencia fueron cultivadas de acuerdo a las indicaciones de la ATCC (Rockville, MD). Las pastillas obtenidas de los aislados de pacientes con prueba de tinción positiva de BAAR y tinción positiva de Ziehl Neelsen. se cultivaron considerando las indicaciones del manual de los Center for Disease Control (Kent y cols 1985). Para el crecimiento e identificación de *M. tuberculosis* en las muestras obtenidas de pacientes. éstas se incubaron en medio de agar Middlebrook 7H12 (BACTEC 12B), suplementado con solución conteniendo polimixina B, anfotericina B, ácido nalidíxico, trimetroprim y azoclicina (Suplemento PANTA, Becton Dickinson, cat. 04764), a 37°C y atmósfera de CO₂ al 5%. midiendo los índices de crecimiento en el sistema radiométrico automatizado BACTEC 460 (Becton Dickinson Diagnostic Inst. Systems), hasta lograr un índice de crecimiento de 50 a 100 en la escala del aparato. Para la identificación de *M. tuberculosis*, se tomó 1 ml del cultivo de crecimiento obtenido y se mezcló con p-nitro-alfa-acetil- aminohidroxipropiofenona (NAP, Becton Dickinson). Ambos frascos se incubaron a 37°C comparando los índices de crecimiento por un mínimo de 4 días (Manual de operaciones, BACTEC 460). Los cultivos de muestras positivas a *M. tuberculosis* fueron expandidos para la obtención de DNA, de acuerdo a los protocolos definidos en el manual de los CDC (Keent y cols, 1985).

Análisis de Sensibilidad por el Método de BACTEC.- El procedimiento de susceptibilidad a las drogas antituberculosas tradicionales usando el sistema BACTEC 460, esta basado en el crecimiento en medio de cultivo líquido monitoreando radiométricamente el crecimiento de cultivos positivos de Micobacterias durante 4 a 5 días (Manual de procedimientos BACTEC 460, 1989). Para las pruebas de sensibilidad se utilizó el Kit SIRE (Becton Dickinson, cat. 44022), el

cual contiene soluciones concentradas de los siguientes antibióticos, los cuales fueron disueltos en medio 12 B a las concentraciones finales descritas: estreptomina mg/ml final: isoniacida a 4 mg/ml final; rifampicina a 2 mg/ml final etambutol a 7.5 mg/ml final. La proporción crítica para la resistencia fue tomada como el 1% de todas las drogas antifímicas: esto significa que si el 1% ó más de la población de Micobacterias es resistente, el cultivo es considerado resistente. La resistencia será determinada al comparar los índices de crecimiento de las cepas en los medios de cultivo 12 B, con respecto a la velocidad de crecimiento en cepas control de resistencia definida (Manual de procedimientos BACTEC 460). Todos los frascos en los que se detecto índices de crecimiento mayores a los controles se cultivaron en agar sangre y agar chocolate por 96 h para descartar casos de contaminación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Durante el desarrollo de la presente investigación, los principios éticos, en cuanto a la conducta a seguir, se aplicaron eficazmente los fundamentos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, rectificada en 1975 en Tokio y en 1989 en Hong Kong, siendo esta investigación bajo consentimiento informado y no implicó riesgos mayores para los sujetos de estudio que los inherentes al tratamiento habitual. Fue puesto a consideración del Comité Local de Investigación y aprobado.

ANALISIS ESTADISTICO

Exploratorio de datos: Distribuciones de observaciones

Univariado: Frecuencia absolutas y relativas.

Medias

Bivariado: Frecuencias absolutas y relativas

Prevalencia de TBP-MFR

Análisis estratificado

Razón de Momios de Prevalencias

χ^2 e IC95%.

Multivariado: Regresión logística múltiple.

Análisis de confusión sin interacción

Prueba de hipótesis de Wald

Análisis de interacción

Análisis de dosis respuesta

Epi-Info ver6.04b SPSS ver10.0 STATA ver6.0

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR
TBP-MFR	<p>Tuberculosis Pulmonar es aquella en la cual <i>M. tuberculosis</i> no es susceptible a la acción de isoniacida ni de rifampicina de forma simultanea (NOM-006-SSA2-1993). determinada a través de estudio de susceptibilidad a antifímicos. por la técnica de BACTEC 460. pudiendo ser multifármacorresistencia primaria (sin tratamiento previo) y en secundaria (con tratamiento previo).</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>1= sensible 2= resistente</p> <p>1.- primaria 2.-secundaria</p>

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR
Concomitancia con Diabetes Mellitus	<p>Como la evidencia de Diabetes Mellitus, corroborado por laboratorio, y/o la indicación de hipoglucemiantes orales y/o insulina. Los criterios utilizados fueron los recomendados por la OMS y la NOM-015-SSA2-1994: glucosa plasmática casual > 200 mg/dL. elevación de la concentración plasmática de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL en más de una ocasión. Glicemia en ayuno menor de valor diagnóstico de diabetes, pero con una concentración d glucosa ≥ 200 mg/dL en plasma venoso 2 horas después de la carga oral de 75 gramos de glucosa. en más de una ocasión.</p>	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>	<p>1= presente 2= ausente</p>

VARIABLES ANTECEDENTES

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa Continua	Numero de años cumplidos
Género	Distinción socialmente entre hombre y mujer	Cualitativa Nominal	1= masculino 2= femenino
Estado civil	Condición civil ante la sociedad	Cualitativa Nominal	1.-Soltero, 2.- Casado, 3.-Viudo, 4.- Unión libre, 5.-Divorciado
Migración	Como el cambio de lugar de residencia en los últimos 5 años previos al diagnóstico de TBP.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lugar de residencia en los últimos y años. previos al diagnóstico. 1= inmigrantes. 2= no inmigrantes.
Escolaridad	Número de años de asistencia a planteles educativos	Cuantitativa Discreta Absoluta	No. de años de estudio. 0= ninguna 1=prim. incompleta. 2=prim. completa. 3=sec. incompleta. 4=sec.completa. 5=técnica/preparatoria.. 6=profesional.
Ocupación	Actividad que tiene como recompensa un salario, sustento del sujeto y su familia	Cualitativa Nominal	1=escolar, 2=hogar, 3=obrero, 4=comerciante, 5=oficina, 6=personal de salud, 7=pensionado, 8=Jornalero, 9=Agricultura, 10=Artesano, 11=Albañil, 12=Carpintero 13=otro.
Ingreso económico mensual	Ingreso monetario expresado en pesos al mes como recompensa a sus actividades laborales	Cuantitativo Continua Razón y dicotómica	Ingreso mensual en pesos 1.- Menor de \$ 2000. 2.- Mayor de \$ 2000
Tipo de familia	Características de la familia a la que pertenece el sujeto pudiendo ser: De acuerdo a desarrollo	Cualitativo Discreta Nominal Familia moderna Familia tradicional Familia primitiva	1.-La madre trabaja fuera del hogar. en iguales condiciones que el padre. 2.-El subsistema proveedor, está constituido por el padre y excepcionalmente puede colaborar la madre o uno de los hijos. 3.-La familia campesina, sostenimiento exclusivo por productos de la tierra 1.-Los cónyuges viven juntos y cumplen sus funciones.

	De acuerdo a su integración	Familia integrada	2.-Ausencia de uno de los cónyuges, bien sea por muerte, divorcio, separación, abandono.
	De acuerdo a su composición	Familia desintegrada	1.-Formada por padre, madre e hijos.
		Familia nuclear	2.-Formada por padre, madre, hijos y otros miembros que comparten lazos consanguíneos, de adopción o bien de afinidad.
		Familia extensa	
Coinfección VIH	Evidencia por laboratorio de VIH por Elisa, corroborado por W.Blot	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= presencia 2= ausencia
Antecedente BCG	Antecedente vacunal y presencia de cicatriz atribuible a vacunación por BCG.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= presencia 2= ausencia
Antecedentes de ingesta de etílicos.	Antecedente de ingesta de etílicos, 1 año previo al Dx. medido en mililitros / por día / por semana y convertidos en gramos de etanol.	Cualitativa Continua Razón	Consumo de ml. transformado en gramos de etanol / semana
Tratamiento previo.	Antecedentes de administración de fármacos antifímicos.	Cualitativa Nominal	1.-isoniacida, 2.-rifampicina, 3.-pirazinamida, 4.-estreptomina, 5.-etambutol.

RESULTADOS

El total de sujetos de estudio fueron 119 casos incidentes y prevalentes de Tuberculosis Pulmonar, atendidos, durante el periodo de enero de 1996 a diciembre de 1999, de un total de 137 sujetos elegibles, que representa al 86.9%, de los cuales el 13.1%, no fueron incluidos, por no contar con resultados de susceptibilidad a antifímicos, los cuales mostraron características sociodemográficas similares a los participantes. El promedio de edad del grupo participante fue de 46 años, con una edad mínima de 18 y máxima de 81. Con promedio de años de residencia en su domicilio actual de 33.7 años. El promedio en tiempo en meses, de diagnóstico al momento ser ingresados al estudio fue de 38.7 meses (3.2 años), con un mínimo de tiempo de 2 y máximo de 363 meses. Participaron 25 sujetos (21%) con diagnóstico concomitante de VIH, con promedio 2.5 años desde el diagnóstico de seropositividad, con mínimo de 1 y máximo de 7 años. Así mismo a la población de estudio se le realizó determinación de dermoreacción a PPD, por técnica de Montoux, observándose en promedio una reacción de 10.4 mm (mínimo cero y máximo de 25 mm). La prevalencia de Diabetes Mellitus concomitante en pacientes diagnosticados con Tuberculosis Pulmonar fue de 30.3%, (IC_{95%} de 22.0% a 38.5%); el promedio en años de diagnóstico fue de 14 años, con un mínimo de 3 y máximo de 35 años (tabla No.1). Las características demográficas y clínicas de los sujetos no incluidos en el estudio por no contar con determinaciones de susceptibilidad a antifímicos, fueron muy similares a los sujetos de estudio ($p > 0.15$).

Al estratificar por estado de concomitancia de Diabetes Mellitus, se puede observar que participaron 77 sujetos del género femenino y 42 del masculino. El género femenino predominó en el grupo de no diabéticos. Por grupo de edad, se observa que en el grupo de diabéticos, la mayoría se concentra en edades mayores de 35 años, mientras que en el grupo de no diabéticos, la distribución es similar por grupos de edad.

En cuanto a lugar de residencia, en ambos grupos (diabéticos y no diabéticos), predomina los residentes en el área metropolitana del Distrito Federal, con cifras muy similares, observándose residencia en el Distrito Federal 73 (60.8%), del Estado de México 30 (25%), y 17 (15%) de los estados de Hidalgo, Chiapas, Puebla, Querétaro y Veracruz, Michoacán, Morelos y San Luis

Potosí. Las frecuencias relativas en cuanto a movimientos migratorios son muy similares en ambos grupos (tabla No.2).

Al analizar el grado de escolaridad de la muestra de estudio, se observa que en el grupo de diabéticos predomina los grupos con 6 y menos años escolares cursados con 86.1%, mientras que en el grupo de no diabéticos es de 53%. En relación a ocupación, en ambos grupos la distribución es muy similar, destacándose que 10 sujetos son trabajadores de la salud entre ambos grupos. El Ingreso mensual menor a \$ 3000, predomina en los diabéticos con 92%, en comparación con los no diabéticos de 73.5%.

En el grupo de diabéticos predomina los tipos de familia tradicional con 88.9%, la desintegrada con 66.7%, y la extensa con 69.4%, en comparación con el grupo de no diabéticos con 63.9%, 55.4% y 41.0% respectivamente. En cuanto a el nivel de hacinamiento la distribución fue muy similar entre ambos grupos (tabla No.3).

En cuanto a las características clínicas de los sujetos de estudio, estratificando por estado de concomitancia con Diabetes Mellitus, se observa que en el grupo de diabéticos existe el antecedente de vacunación con BCG el 8 (22.2%), comparado con 28 (33.7%) para los no diabéticos. Al investigar el estudio de Combe, se observa que la distribución por grupos es muy similar, siendo positivo en el 27.8% de los diabéticos y 30.1% para los no diabéticos.

El antecedente de consumo de bebidas alcohólicas, predominó en el grupo de los no diabéticos con 62.7%, en comparación con los diabéticos de 41.7%. En cuanto al antecedente de usuarios de drogas solo se documentó en 2 (5.6%) casos de diabéticos y en 4 (4.8%) de los no diabéticos. Se documentó la concomitancia de seropositividad para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en 24 (28.9%) de no diabéticos, mientras que para los diabéticos fue de solo 1 caso (2.8%).

En cuanto a tiempo de evolución de la Tuberculosis Pulmonar para ambos grupos, las frecuencias relativas son muy similares, observándose para el grupo de diabéticos de 1 a 2 años de evolución con 47.2%, para 3 a 4 años con 19.4% y para 5 años y más de evolución 33.4%, mientras que para el grupo de no diabéticos frecuencias relativas de 61.4%, 18.1% y 20.5% respectivamente.

Se documentó tratamiento antifímico previo a su ingreso a la "Clínica de Tuberculosis" del Hospital de Infectología. en 28 (77.8%) en el grupo de diabéticos. en comparación con 45 (54.2%) para el grupo de no diabéticos. El tratamiento auto administrado se observó mayormente en el grupo de no diabéticos con 36.1%. en comparación con el grupo de diabéticos de 13.9%. y el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado fue similar en ambos grupos y en cuanto a tratamiento reforzado, este predominó en el grupo de diabéticos con 94.4%. en comparación con el grupo de no diabéticos con 78.3%.

El diagnóstico final de los sujetos de estudio fue en el grupo de diabéticos 33.9% de curación. 50% de fracaso terapéutico, 8.3% en tratamiento, 5.6% con abandono de tratamiento, 2.8% traslados a otras unidades y cero defunciones, mientras que para el grupo de no diabéticos, 49.4%, 30.1%, 16.9%, cero %, 2.4% y 1.2% respectivamente.

Las Prevalencias Globales encontradas de Tuberculosis Pulmonar con *M. Tuberculosis* fármacorresistente a antifímicos específicos fueron: para isoniacida 45.4%. para rifampicina 38.7%, para pirazinamida 4.2%, para etambutol 9.2%, para estreptomycinina 9.2% y Multifármacorresistencia de 33.6% (tabla No4).

Al estratificar y realizar análisis de los patrones de susceptibilidad por antecedente de tratamiento previo, se observó en los sujetos sin antecedente de tratamiento (n= 46) prevalencias de resistencia a primaria a isoniacida en 6.5%, a rifampicina 4.4%. y 2.18% para Multifármacorresistencia. mientras que para pirazinamida , etambutol y estreptomycinina no se observo resistencia. Para los sujetos con antecedente de tratamiento previo (n= 73) se observaron altas prevalencias de resistencia secundaria consistentes en 69.9% para isoniacida. 60.3% para rifampicina, Multifármacorresistencia de 53.4%, mientras que para pirazinamida fue de 6.9%, y para etambutol y para estreptomycinina de 15.1% respectivamente. Se evidencio una diferencia estadísticamente significativa en los diferentes antifímicos analizados (tabla No.5).

Al estratificar por estado de concomitancia de Diabetes Mellitus, se puede observar que las Prevalencias de resistencia a antifímicos predominan en el grupo de diabéticos. Para el grupo de diabéticos la prevalencia de resistencia a isoniacida es de 69.4%, para rifampicina 55.6%, para pirazinamida 5.6%, para etambutol 5.6%, para estreptomycinina 11.1% y Multifármacorresistente en 52.8%, mientras que para el grupo de no diabéticos las prevalencia de resistencia fueron 34.9% para isoniacida, 31.3% para rifampicina, 3.6% para pirazinamida, 10.8% para etambutol, 8.4% para estreptomycinina y 25.3% para Multifármacorresistente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en los antifímicos isoniacida, rifampicina, etambutol y Multifármacorresistencia (tabla No.6).

Al realizar el análisis bivariado, utilizando los factores sociodemográficos y su asociación con Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente, se observa un gradiente biológico para la edad con $p= 0.03$, a través de la $X^2_{\text{tend MIH}}$. Se observó para el grupo de 35 a 49 años una RMP= 3.21 ($p= 0.05$) y para el grupo de 50 años y más una RMP= 4.67 ($p= 0.01$), tomando para ambos casos como grupo de referencia a los menores de 35 años.

Para los sujetos con residencia en provincia vs. los que radican en el área metropolitana del Distrito Federal con RMP= 3.35, IC_{95%} de 1.17 - 8.95, $p= 0.01$. Para la escolaridad se observa para el grupo con cero años de estudio con RMP= 7.13, IC_{95%} de 1.79 -30.04, $p= 0.001$ y para el grupo de 1 a 6 años cursados con RMP= 2.05, IC_{95%} de 0.79 - 5.64, $p= 0.12$, en ambos casos tomando como grupo de referencia a los que tienen 7 o más años de estudio cursados, es decir para escolaridad se observó un gradiente biológico con valor de $p= 0.004$. Para el grupo de estudio con ingreso menor a \$3000, se observó RMP=3.26, IC_{95%} de 0.95 - 12.26, $p= 0.03$.

Para los diferentes tipos de familia a los que pertenece paciente se observó que el pertenecer a una familia tradicional en comparación con la moderna, se tiene RMP= 12.94, IC_{95%} de 2.75 - 83.49, $p= 0.01$. Para la familia extensa en comparación con el pertenecer a la familia nuclear se observó RMP= 3.61, IC_{95%} de 1.49 - 8.87, $p= 0.001$. El género, la migración, la ocupación, la familia desintegrada, el hacinamiento, el consumo de bebidas alcohólicas y el uso de drogas no mostraron asociación en el análisis bivariado (tabla 7).

Al cruzar las variables clínicas, para estimar la asociación con Tuberculosis Pulmonar multifármacorresistente, se observó que el ser portador de Diabetes Mellitus se tiene una RMP= 3.30, IC_{95%} de 1.35 - 8.15, $p= 0.003$, en comparación con el grupo de no diabéticos. El ser portador de el Virus de la Inmunodeficiencia Humana no mostró asociación para presentar TBP-MFR.

En cuanto al tiempo de evolución de diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, se observó que el tener de 3 a 4 años de diagnóstico, tiene una RMP= 2.18, IC_{95%} de 0.64 - 7.30, $p= 0.20$ y para el grupo de 5 y más años de evolución una RMP= 12.25, IC_{95%} de 3.96 - 39.46, $p= 0.0001$, por lo que se observó gradiente biológico entre mayor tiempo de evolución de tuberculosis Pulmonar, para presentar Multifármacorresistencia, con valor de $p= 0.00001$, observándose primordialmente en sujetos con tratamiento previo.

El antecedente de tratamiento antifímico previo se asoció con la presencia de TBP-MFR, con RMP= 51.62, IC_{95%} de 7.0 - 106, $p=0.00001$, en comparación con los sujetos que no recibieron tratamiento previamente. El no recibir tratamiento acertado mostró, en comparación con los sujetos que si los recibieron una RMP= 2.20, IC_{95%} de 0.93 - 5.23, $p= 0.04$. El recibir tratamiento reforzado, mostró RMP= 5.61, IC_{95%} de 1.15 - 37.12, $p= 0.01$, en comparación con los sujetos que no recibieron tratamiento reforzado.

No mostraron asociación para presentar Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente: el antecedente de aplicación de vacuna BCG, el presentar Combe positivo, el recibir o no tratamiento auto administrado y semisupervisado, comparado con el tratamiento acertado estrictamente supervisado, así como el recibir o no medicamentos separados o en presentación fija y el problema de sufrir falta de medicamentos para su administración (tabla No.8).

Al llevar las variables que fueron asociadas a la prevalencia de TBP-MFR al análisis multivariado a través de regresión logística (variables concomitancia de Diabetes Mellitus, tratamiento previo, años de diagnóstico de TBP, género, ingreso, edad); se observó que la concomitancia con Diabetes Mellitus tiene una RMP = 2.06, IC_{95%} de 0.71 - 5.99, $p = 0.18$. Para el antecedente de tratamiento previo se observó una RMP = 30.02, IC_{95%} de 3.59 - 250.83, $p = 0.002$. Para cada

incremento en los años transcurridos desde el momento del diagnóstico de TBP se observó una $RMP = 1.18$, $IC_{95\%}$ de 1.01- 1.39. $p= 0.04$. Para el género masculino vs género femenino $RMP = 1.70$, $IC_{95\%}$ de 0.57 – 5.12, $p= 0.34$. Las variables ingreso económico, y la edad no mostraron asociación. El modelo explicó el 81.5% de la Multifármacorresistencia general. (tabla 9).

Al considerar que la variable tratamiento previo esta asociada con la Multifármacorresistencia secundaria, se realizó análisis por separado en los sujetos con este antecedente y sin este antecedente previo. De los 73 sujetos con antecedente de tratamiento antifímico previo se observó un comportamiento muy similar que el modelo general. Para la concomitancia de diabetes una $RMP= 1.73$, $IC_{95\%}$ de 0.58 – 5.17, $p= 0.32$. Para cada incremento en los años transcurridos desde el momento del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se observó una $RMP = 1.19$, $IC_{95\%}$ de 1.01 – 1.39, $p= 0.03$. Para el género masculino $RMP = 1.52$, $IC_{95\%}$ de 0.49 – 4.73, $p= 0.47$. Para ingreso y edad en años no se observó asociación. El modelo explicó el 68.5% de la Multifármacorresistencia secundaria. (tabla No. 10)

No fue posible diseñar un modelo explicativo para TBP-MFR primaria entre los sujetos sin antecedente de tratamiento antifímico previo, debido a que en este grupo de individuos solo se presento una prevalencia de Multifármacorresistencia en 2.18% ($n=1$), lo cual limito su análisis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existen evidencias que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas y de estas la tuberculosis, como lo evidenció Nichols¹⁰⁸ en 1957, quien realizó un estudio de autopsias, encontrando alta prevalencia de Tuberculosis Pulmonar en pacientes con Diabetes. En nuestro trabajo se observó alta prevalencia de Diabetes (30.3%) entre pacientes con TBP, que comparada con la prevalencia referida por La Encuesta Nacional en México de forma general (8-10%), resulta una RMP= 3.03, para los pacientes con tuberculosis, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.0001$). Al comparar la prevalencia de DM en pacientes con TBP encontrada en nuestro estudio vs. la prevalencia de DM de la misma Encuesta Nacional para sujetos mayores de 50 años con 25%, se obtiene una RMP= 1.21 ($p = 0.01$) para nuestra población estudiada. Por lo que se puede concluir que la Prevalencia de DM es más frecuente en los sujetos con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar¹⁰², situación que se ha venido presentando de forma más habitual desde el momento de la introducción de hipoglucemiantes orales y insulina.¹⁰¹ En la búsqueda de la asociación de Tuberculosis Pulmonar también Mugusi y cols. reportaron su trabajo en Tanzania donde estudiaron a 27,000 pacientes con Tuberculosis Pulmonar de reciente diagnóstico reportaron una prevalencia de DM de 3.7%, siendo esta muy por debajo de lo encontrado por nosotros en el presente trabajo ($p = 0.0001$), con la limitante de reporte Tanzania de haber estudiado patrones de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis*. Hoy en día se observa en la práctica médica esta asociación, por lo que los sujetos con DM deberán ser candidatos para indicar búsqueda intencionada de Tuberculosis Pulmonar (por ejemplo realización de PPD). Los sujetos diabéticos presentan inmunosupresión, como consecuencia de las complicaciones de la diabetes, básicamente a nivel de inmunidad celular anormal, disminución de actividad granulocítica, de los linfocitos T supresores y alteración de la función receptora de FC de macrófagos.

En el presente trabajo el promedio en años de diagnóstico de Diabetes Mellitus fue de 14.11 , mientras que para años de diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar el promedio fue de 3.2 años. lo que sugiere la hipótesis de temporalidad; de que primero se presentó Diabetes Mellitus y posteriormente la Tuberculosis Pulmonar y subsecuentemente la Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente. Sin embargo, queda la incertidumbre en relación a temporalidad ante la

dificultad de poder seguir cohortes de pacientes con tuberculosis, cohortes de diabéticos y poder cuantificar su asociación, controlando factores potenciales de confusión.¹⁰⁷

La Prevalencia de TBP-MFR encontrada (33.6%), es similar a la reportada por Sifuentes-Osorio en 1995 (35%, $p=0.56$, INNSZ), así mismo esta muy por arriba de la reportada por la CDC para los Estados de Baja California, Sinaloa y Oaxaca (20%, $p=0.01$). La Prevalencia por antifímico específico resultó por arriba de lo reportado en promedio en la literatura internacional, destacándose isoniácida con 45.4% y rifampicina de 38.7%.

Debemos de tener en cuenta que los sujetos que se atienden en nuestro hospital, son en su mayoría casos con tratamiento previo (61.3%) y casos multitratados (33%), casos complicados que presentan un pronóstico desfavorable al tratamiento, en quienes se incrementa la probabilidad de presentar fármacorresistencia.

Las prevalencia de TBP-MFR secundaria global fue de 53.4% para el grupo con antecedente de tratamiento previo, mientras que la Prevalencia de Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente primaria en el grupo de sujetos sin antecedente de tratamiento previo fue de solo 1 caso de 46 (2.18%). Estos patrones de susceptibilidad a antifímicos (isoniácida y rifampicina) de fármacorresistencia secundaria es un indicador de la efectividad de la quimioterapia, que refleja una serie de errores en el tratamiento a los cuales los pacientes han sido sometidos anteriormente, como lo es el caso de nuestros sujetos de estudio, los cuales son multitratados en un alto porcentaje.

Los patrones de susceptibilidad al estratificar por estatus metabólico de glucosa de diabetes, mostraron que la prevalencia de TBP-MFR fue mayor en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos (52.8% vs. 25.3%, $p=0.001$), siendo este comportamiento similar para los tipos de antifímicos por separado.

Los principales factores explicativos y de predicción para presentar TBP-MFR fueron el tratamiento previo, que no solamente habla de errores médicos, sino de abandono de tratamiento, apoyado en nuestra población de estudio por ser en su mayoría pacientes multitratados y

portadores por lo tanto de cepas multifármacorresistentes. Un hallazgo encontrado fue el pertenecer a la familia tradicional para presentar TBP-MFR ($RM_c = 12.94$ y $RMP_a = 18.95$), siendo la característica de éste tipo de familia (de acuerdo al desarrollo) el que el subsistema proveedor lo constituye el padre. El tipo de familia tradicional puede estar asociada a multifármacorresistencia por el hecho de que en este tipo de familias tienen "costumbres tradicionales", asociada a un menor grado de escolaridad de la familia en conjunto, y esto se lleva a una mayor probabilidad de recaídas como consecuencia de abandonos de tratamientos y pobre apoyo familiar para su adecuado tratamiento. Además se vio que el pertenecer a la familia tradicional fue más probable que fueran del género femenino, mayor número de años de evolución de Tuberculosis Pulmonar, y mayor concomitancia con Diabetes Mellitus. No se evidenció asociación para la concomitancia de Infección por VIH para presentar Tuberculosis Pulmonar Multifármacorresistente, ni para antifímicos específicos, esto explicado en los sujetos de estudio, que por ser su patología de gran relevancia y se tiene un adecuado control del paciente infectado por parte de "La Clínica de VIH/SIDA, lo que garantiza así mismo un adecuado seguimiento de los casos de tuberculosis pulmonar de forma integral a su tratamiento de base.

La asociación encontrada para la concomitancia con Diabetes Mellitus como predictor para presentar TBP-MFR, tanto en el análisis crudo con $RMP_c = 3.30$ y ajustado de $RMP_a = 1.73$, es verdaderamente nuevo, ya que no existen reportes en la literatura sobre esta relación. Motivo por lo cual, proponemos crear una línea de investigación para futuras investigaciones, para explorar esta asociación, idealmente en estudios de tipo seguimiento y poder evaluar la temporalidad, ya que por el comportamiento en nuestro análisis, la Diabetes Mellitus se comporta como una variable confusora ($RMP_c = 3.30$ vs. $RMP_a = 1.82$) para presentar Tuberculosis Pulmonar. Aun que esta asociación puede estar presente por el hecho de que la población estudiada es en general de bajos recursos económicos, nivel de escolaridad bajo y de una edad promedio de 45.9 años de edad; situaciones en las que en población mexicana se observa una alta prevalencia de Diabetes Mellitus así como de tuberculosis pulmonar; por lo que los resultados encontrados podrían tratarse de una asociación espuria.

La relación de estas dos entidades nosológicas nos permiten considerar las siguientes hipótesis: a) el sujeto diabético no controlado metabólicamente o mal tratado se acompaña más

frecuentemente de tuberculosis: b) cualquier forma de diabetes puede complicarse con tuberculosis: c) las diabetes graves y juveniles predisponen más a la tuberculización: d) la tuberculosis es un elemento de agravación de la diabetes, puesto que tiende a desequilibrarla.

El Tratamiento Autoadministrado Estrictamente Supervisado (TAES), ha demostrado una eficacia de hasta 100% y una eficiencia de 88.5- 96%, por lo que se deben de intensificar acciones a fin de garantizar esta estrategia, de forma especial en el paciente donde exista concomitancia con Diabetes Mellitus y Tuberculosis Pulmonar, con la finalidad de cortar el mecanismo de transmisión de la enfermedad. De no ser así se elevara el costo mensual por tratamiento habitual para la tuberculosis pulmonar de \$20 dólares, mientras para TBP-MFR se eleva hasta en \$ 3.000 dólares. Así mismo el tratamiento de TBP-MFR debe basarse en estudio de susceptibilidad.

El tamaño de muestra planeado previo al estudio se estimó considerando como poder de la prueba de 80% y la potencia posprueba resultó 71%, situación que se vio motivada por la dificultad para obtener un mayor tamaño de muestra, ya que a pesar de que se programó incluir al 100% de los sujetos elegibles, el 13.6% (n=18) de la población no se incluyó debido a que no se contó con resultados de susceptibilidad a antifímicos, lo que no nos permite tener la precisión deseada de las medidas de asociación, en los intervalos de confianza, así como en las pruebas de significancia estadísticas al explorar los factores de riesgo estudiados.

En resumen las altas tasas de resistencia antifímica de *Mycobacterium tuberculosis* en nuestro estudio tienen proporciones alarmantes, que amenaza en incrementarse si no se toma en cuenta los factores predisponentes para su desarrollo. Es prioridad detectar a enfermos con tuberculosis activa y tratarlos con las drogas antifímicas que han demostrado su efectividad con especial cuidado de garantizar que el sujeto tome sus medicamentos, con lo cual se cortaría la cadena de transmisión de la enfermedad a otras personas en el hogar, en el trabajo y la comunidad. La vigilancia y supervisión de los tratamientos es lo fundamental. Proponemos homogeneizar los criterios de tratamiento y procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis en el Sistema nacional de Salud, así como la valoración de antifímicos de segunda y tercer línea. Se deberá de realizar seguimiento de los impactos de la modificación de la NOM-006-SSA2-1993; donde se acordó la inclusión de un cuarto fármaco al esquema de tratamiento primario, como

esquema único, así como la operación de los comités estatales de fármacorresistencia. Indudablemente que se deberá de individualizar cada caso de Tuberculosis Pulmonar y garantizar a cada caso el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado y cuando se presente falla terapéutica, se deberá de reajustar el tratamiento, para evitar recaídas. Así mismo se deben de implementar la vigilancia epidemiológica activa para evaluar y dar seguimiento a las tasas de Tuberculosis Pulmonar Fármacorresistente, de forma permanente y metodológicamente a través de estudios de investigación.

TABLAS DE RESUMEN DE RESULTADOS

Tabla 1.- Características Demográficas y clínicas de 119 sujetos de estudio, con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	Media	D.E.	Mínima	Máxima
Edad en años	45.92	14.93	18	81
Años de residencia	33.65	18.67	1	81
Numero de años de estudio	6.68	5.39	0	24
Meses desde el diagnóstico	38.66	60.39	2	363
Años de diagnóstico de HIV	2.56	1.73	1	7
Años de diagnóstico de DM	14.11	7.40	3	35
PPD diámetro mm	10.43	7.14	0	25

Tabla 2.-Características demográficas de 119 sujetos de estudio, con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	Concomitancia		No concomitancia	
	Diabetes Mellitus		Diabetes Mellitus	
	No.(n=36)	%	No. (n=83)	%
Genero				
Femenino	18	50.0	59	71.1
Masculino	18	50.0	24	28.9
Edad				
< 35 años	0	0.0	28	33.7
35 a 49 años	10	27.8	33	39.8
> = 50 años	26	72.2	22	26.5
Estado Marital				
Casado/ con pareja	31	86.1	53	63.9
Soltero/ sin pareja	5	13.9	30	36.1
Lugar de residencia				
Área Metropolitana	29	80.6	63	75.9
No Área Metropolitana	7	19.4	20	24.1
Migración				
Emigrantes	15	41.7	38	45.8
No emigrantes	21	58.3	45	54.2

Tabla 3.-Características demográficas de 119 sujetos de estudio, con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	Concomitancia		No concomitancia	
	Diabetes Mellitus		Diabetes Mellitus	
	No.(n=36)	%	No. (n=83)	%
Grupo de escolaridad				
0 años	7	19.4	10	12.0
1 a 6 años	24	66.7	34	41.0
7 y más años	5	13.9	39	47.0
Ocupación				
Personal de salud	2	5.6	8	9.6
No personal de salud	34	94.4	75	90.4
Ingreso mensual				
Menos de \$ 3000	33	91.7	61	73.5
Mas de \$ 3000	3	8.3	22	26.5
Tipo de familia				
Moderna	4	11.1	30	36.1
Tradicional	32	88.9	53	63.9
Integrada	12	33.3	37	44.6
Desintegrada	24	66.7	46	55.4
Extensa	25	69.4	34	41.0
Nuclear	11	30.6	49	59.0
Hacinamiento				
Si	21	58.3	45	54.2
No	15	41.7	38	45.8

Tabla 4.- Prevalencias globales de resistencia por antifímico y Multifármacorresistencia de 119 sujetos de estudio, con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

	n=119 sujetos		
	Prevalencia (%)	IC _{95%}	
Isoniacida	45.4	36.4	54.3
Rifampicina	38.7	29.9	47.4
Pirazinamida	4.2	1.4	9.5
Etambutol	9.2	4.7	15.9
Estreptomicina	9.2	4.7	15.9
MFR	33.6	25.1	42.1

IC_{95%}., intervalos de confianza al 95%

Tabla 5.- Prevalencias globales de resistencia por antifímico y Multifármacorresistencia de 119 sujetos de estudio, estratificado por antecedente de tratamiento previo, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

	n= 119 sujetos						
	Sin tratamiento previo n=46			Con tratamiento previo n=73			
	MFR primaria		MFR secundaria				p*
Prevalencia %	IC _{95%}	Prevalencia %	IC _{95%}				
Isoniacida	6.5	1.4	17.9	69.9	58.0	80.1	0.00001
Rifampicina	4.4	0.5	14.8	60.3	48.1	71.6	0.0001
Pirazinamida	0.0	0.0	7.7	6.9	2.3	15.3	0.01
Etambutol	0.0	0.0	7.7	15.1	7.8	25.4	0.0001
Estreptomicina	0.0	0.0	7.7	15.1	7.8	25.4	0.0001
MFR	2.18	0.1	11.5	53.4	41.4	65.2	0.00001

MFR: Multifármacorresistente, IC_{95%}., intervalos de confianza al 95%, * Prueba X² para proporciones de 2 muestras independientes.

Tabla 6.- Prevalencia global de resistencia por antifímico y Multifármacorresistencia de 119 sujetos de estudio, de acuerdo a concomitancia con Diabetes Mellitus, en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

	n= 119 sujetos						
	Pacientes Diabéticos (n=36)			Pacientes no Diabéticos (n=83)			
	MFR global			MFR global			
	Prevalencia %	IC _{95%}		Prevalencia %	IC _{95%}		p*
Isoniacida	69.4	51.9	83.6	34.9	24.8	46.2	0.00001
Rifampicina	55.6	38.1	72.1	31.3	21.6	42.4	0.006
Pirazinamida	5.6	0.7	18.7	3.6	0.8	10.2	0.35
Etambutol	5.6	0.7	18.7	10.8	5.1	19.6	0.0001
Estreptomicina	11.1	3.1	26.1	8.4	3.5	16.6	0.43
MFR	52.8	35.5	69.6	25.3	16.4	36.0	0.002

MFR: Multifármacorresistente, IC_{95%}: intervalos de confianza al 95%. * Prueba X² para proporciones de 2 muestras independientes.

Tabla 7.- Análisis bivariado, cruzando los factores sociodemográficos para presentar Multifarmacorresistencia, en 119 sujetos de estudio, en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable		RMP	IC _{95%}		p
Genero	Femenino	1.36	0.57	3.21	0.44*
	Masculino	1.00			
Edad	< de 35 años	1.00			0.03&
	35 a 49 años	3.21	0.83	13.36	0.05*
	>= 50 años	4.67	1.17	8.02	0.01*
Residencia	Provincia	3.35	1.27	8.95	0.01*
	Área Metropolitana D.F.	1.00			
Migración	No inmigrante	1.54	0.66	3.62	0.27*
	Inmigrante	1.00			
Estado Marital	Con pareja	2.08	0.78	5.68	0.11*
	Sin pareja	1.00			
Escolaridad	0 años	7.13	1.79	30.04	0.001*
	1 a 6 años	2.05	0.79	5.64	0.121*
	7 y más años	1.00			0.004 &
Ocupación	No personal de salud	2.14	0.39	15.42	0.49 ‡
	Personal de salud	1.00			
Ingreso	Menor a \$ 3000	3.26	0.95	12.26	0.03 ‡
	Mayor a \$ 3000	1.00			
Familia	Tradicional	12.94	2.75	83.49	0.01‡
	Moderna	1.00			
	Desintegrada	1.26	0.54	2.96	0.56 *
	Integrada	1.00			
	Extensa	3.61	1.49	8.87	0.001*
Hacinamiento	Nuclear	1.00			
	Si	1.81	0.77	4.29	0.13 *
Consumo de bebidas alcohólicas	No	1.00			
	Si	0.68	0.29	1.57	0.96*
Usuario de drogas	No	1.00			
	Si	0.38	0.02	3.55	0.66‡

* X² de Mantel y Haenszel. ‡ Prueba exacta de Fisher. & X² de tendencias.

IC_{95%} Intervalo de confianza al 95%.

Tabla 8.- Análisis bivariado, cruzando los factores clínicos para presentar Multifármacorresistencia, en 119 sujetos de estudio, en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar, atendidos en "La clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	RMP	IC _{95%}		P
Concomitancia DM				
Si	3.30	1.35	8.15	0.003*
No	1.00			
Concomitancia con VIH/SIDA				
Si	0.1	0.06	0.44	0.001‡
No	1.00			
Años de diagnóstico de TBP				
1 a 2 años	1.00			0.00001&
3 a 4 años	2.18	0.64	7.38	0.20*
5 y más años	12.25	3.96	39.46	0.00001*
Antecedente de BCG				
Si	1.00			
No	2.20	0.83	5.99	0.08*
Combe				
Positivo	1.25	0.50	3.07	0.60*
Negativo	1.00			
Tratamiento previo				
Si	51.62	7.0	106.00	0.00001‡
No	1.00			
Tratamiento acortado				
Si	1.00	0.93	5.23	0.04*
No	2.20			
Tratamiento				
Supervisado	1.00			
Semisupervisado	2.24	0.61	4.50	0.27*
Autoadministrado	1.65	0.77	6.55	0.09*
Tratamiento reforzado				
Si	5.61	1.15	37.12	0.01*
No	1.00			
Medicamentos				
Separados	1.47	0.51	4.20	0.42*
Combinados	1.00			
Falta de medicamentos				
Si	2.57	0.76	8.76	0.08
No	1.00			

* χ^2 de Mantel y Haenzel. ‡ Prueba exacta de Fisher. & χ^2 de tendencias.
 IC_{95%}. Intervalo de confianza al 95%.

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

Tabla 9. Análisis de Regresión Logística Múltiple, incluyendo las variables predictoras de TBP-MFR, en 110 sujetos de estudio de "La Clínica de Tuberculosis" independientemente de antecedente de tratamiento previo, durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	Wald	gl	p	RMP	IC _{95%}	
DM. concomitante	1.74	1	0.18	2.06	0.71	5.99
Tratamiento previo	9.87	1	0.002	30.02	3.59	250.83
Años de diagnóstico TBP ^o	4.24	1	0.04	1.18	1.01	1.39
Género masculino vs. femenino	0.89	1	0.34	1.70	0.57	5.12
Ingreso menor de \$3000	1.56	1	0.21	0.38	0.09	1.73
Edad en años ^o	0.17	1	0.68	1.01	0.97	1.04
Constante	12.10	1	0.001			

^oVariable continua. Explicación #1.5%. IC_{95%}: intervalos de confianza al 95%.

Tabla 10. Análisis de Regresión Logística Múltiple, incluyendo las variables predictoras de TBP-MFR secundaria, en 73 sujetos de estudio con antecedente de tratamiento previo de "La Clínica de Tuberculosis", durante 1996 a 1999, en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza".

Variable	Wald	gl	p	RMP	IC _{95%}	
DM. concomitante	0.97	1	0.32	1.73	0.58	5.17
Años de diagnóstico TBP ^o	4.31	1	0.03	1.19	1.01	1.39
Género masculino vs. femenino	0.52	1	0.47	1.52	0.49	4.73
Ingreso menor de \$3000	1.14	1	0.28	0.44	0.09	2.01
Edad en años ^o	0.41	1	0.52	1.01	0.98	1.05
Constante	1.71	1	0.19			

^oVariable continua. Explicación 68.5%. IC_{95%}: intervalos de confianza al 95%.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE TRABAJO

<i>Prevalencia de TBP-MDR y su asociación con DM"</i> Población de DH del IMSS	INICIO			TERMINACION		
	Año	Mes	Día	Año	Mes	Día
	1998	03	15	2000	02	15

1998	1999	2000
------	------	------

ACTIVIDAD	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC		
Inicio de anteproyecto	15																							
1a. revisión			15																					
2a. revisión				15																				
1a. presentación					15																			
Reunión con asesor		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
3a. revisión					30																			
Validación de instrumentos de medición								15	15	15	15													
Corrección final										30														
Entrega al Comité Local de investigación									30	01														
Conseguir recursos											30													
Prueba piloto											15													
Tiraje de cuestionarios											30													
Inicio real de estudio											01													
Recolección de datos y muestras											15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
Captura de datos											30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
Análisis de datos											30	30	28	30	30	30	30	30	30	28	30	30		
Resultados preliminares																				30	30			
Conclusiones y recomendaciones																						28		
Informe final																						28		
Presentación en jornadas de residentes																					30			
Presentación en eventos de académicos																						15	15	15



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"Tuberculosis Multifarmacorresistente y factores asociados"

Las siguientes preguntas son confidenciales. Servirán para evaluar su enfermedad, y la atención que se le otorgada por esta unidad de salud.

Folio/	/	/	/	/	UMF adscripción /	/	/	/	Fecha	/	/	/
Nombre				Edad			Género	masc <input type="checkbox"/>	fem <input type="checkbox"/>			
Residencia				Teléfono /		/	/	/				
Años de Residencia actual			Residencia anterior									
ESTADO CIVIL	1.-Soltero <input type="checkbox"/>	2.-Casado <input type="checkbox"/>	3.-Unión libre <input type="checkbox"/>	4.-Divorciado <input type="checkbox"/>								
	5.-Viudo <input type="checkbox"/>	6.-Otro <input type="checkbox"/>	Mencione									
ESCOLARIDAD	Numero de años estudiados											
	1.- Ninguna <input type="checkbox"/>	2.-Sabe leer y escribir <input type="checkbox"/>	3.- Primaria incompleta <input type="checkbox"/>									
	4.- Prim. completa <input type="checkbox"/>	5.- Sec. incompleta <input type="checkbox"/>	6.- Sec. completa <input type="checkbox"/>									
	7.- Técnica ó preparatoria <input type="checkbox"/>	8.- Profesional <input type="checkbox"/>										
OCCUPACION	1.- Hogar <input type="checkbox"/>	2.- Escolar <input type="checkbox"/>	3.- Agricultura <input type="checkbox"/>	4.- Ganadería <input type="checkbox"/>								
	5.- Comerciante <input type="checkbox"/>	6.- Obrero <input type="checkbox"/>	7.- Oficina <input type="checkbox"/>	8.- Personal de salud <input type="checkbox"/>								
	9.- Pensionado <input type="checkbox"/>	¿de qué?										
	10. Jornalero <input type="checkbox"/>	11.- Artesano <input type="checkbox"/>	12.- Albañil <input type="checkbox"/>	13.- Carpintero <input type="checkbox"/>								
	14.-Otro <input type="checkbox"/>	¿de qué?										
	Ingreso mensual familiar \$											
TIPO DE FAMILIA	1.-Moderna <input type="checkbox"/>	2.-Tradicional <input type="checkbox"/>	3.-Primitiva <input type="checkbox"/>									
	1.-Integrada <input type="checkbox"/>	2.-Semi-integrada <input type="checkbox"/>	3.-Desintegrada <input type="checkbox"/>									
	1.-Nuclear <input type="checkbox"/>	2.-Extensa <input type="checkbox"/>	3.-Ext.compuesta <input type="checkbox"/>									
	Hacinamiento	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>									
Fecha de Dx. /	/	/	/									
Por:	1.-Baciloscopia <input type="checkbox"/>	2.-Cultivo <input type="checkbox"/>	3.-Biopsia <input type="checkbox"/>	4.-Otro <input type="checkbox"/>								
Antecedente BCG:	1.-Si <input type="checkbox"/>	2.-No <input type="checkbox"/>										
Combe	Positivo <input type="checkbox"/>	Negativo <input type="checkbox"/>										
PPD	1.- Si <input type="checkbox"/>	2.-No <input type="checkbox"/>	Diámetro									
Rayos X hallazgos	Positivo <input type="checkbox"/>	Negativo <input type="checkbox"/>										
Enfermedades concomitantes	VIH/SIDA <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución										
	DM <input type="checkbox"/>	Tiempo de evolución										
	Otra	Tiempo de evolución										
Fecha de inicio de tratamiento /	/	/	/									
Tipo tratamiento:	1.-Supervisado <input type="checkbox"/>	2.-Semisupervisado <input type="checkbox"/>	3.-Autoadministrado <input type="checkbox"/>									
	1.-Acortado <input type="checkbox"/>	2.-Reforzado <input type="checkbox"/>										
Fase:	1.-Intensiva <input type="checkbox"/>	2.-Sostén <input type="checkbox"/>										
Medicamentos:	1.-Separados <input type="checkbox"/>	Combinación fija <input type="checkbox"/>										

Persona que administra el tratamiento

- 1.-Médico 2.- Enfermera 3.- Asistente de Salud
 4.- P.S.V. 5.- Familiar 6.-Autoadministrado

___/___/___

Artifimicos convicción fija

Rifater Rifinah Finateramida Finater

Dosis _____
 Frecuencia _____
 Tiempo _____

___/___/___

Artifimicos separados

Isoniacida Rifampicina Pirazinamida Estreptomcina Etambutol otro
 Dosis _____
 Frecuencia _____
 Tiempo _____

___/___/___

Meses

Existe o existió falta de medicamento 1.-Si 2.-No
 Control bacteriológico cada mes: 1.-Si 2.-No
 Control radiográfico: 1.-Si 2.-No

___/___/___

Historial de ingesta de etílicos

1.-Si 2.-No

Ingesta durante el tratamiento 1.-Si 2.-No

___/___/___

Edad de inicio ___ C / mes ___ C/días ___ Tipo ___

Cantidad ___ ml Fecha última ingesta ___ Cant Etanol grs. _____

___/___/___

Historial de uso de drogas

1.-Si 2.-No

Uso durante el tratamiento 1.-Si 2.-No

Edad de inicio ___ C/mes ___ Tipo ___ Fecha último uso _____

___/___/___

Motivo de alta 1.- Curación 2.- Fracaso 3.-Traslado 4.- Abandono 5.- Defunción
 6.- En tratamiento 7.- Otro

___/___/___

RESULTADOS DE LABORATORIO

Fechas:

1^{er} BAAR positivo / ___/___/___/ Siembra 1^{er} Cultivo / ___/___/___/ Lectura 1^{er} Cultivo / ___/___/___/

___/___/___

Resultados: _____

Mycobacterium _____

RESULTADOS DE CULTIVOS

	Isoniacida	Rifampicina	Pirazinamida	Estreptomcina	Etambutol	Ciprofloxa	Amikacina	Otro
Resistencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

___/___/___/___

Resistencia Primaria Secundaria

Observaciones: _____

___/___/___

BIBLIOGRAFIA

1. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA"-1993. Para la Prevención y Control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario oficial de la Federación jueves 23 de marzo de 2000.
2. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-220.
3. Raviglione MC, Snider DE Jr., Kochi A. Epidemiología global de la tuberculosis. Morbilidad y mortalidad de una epidemia mundial. *JAMA* 1995;273:220-226.
4. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s *Ann Intern Med* 1993;119:400-401.
5. Ramos-Amador JT, Cela de Julián ME, Galiano-Segovia MJ, Ruiz-Contreras J. *Tuberculosis en la infancia*. *Medicine* 1995;6:3713-23.
6. Manual de Procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis. México 1996:2-6
7. XXXVI Reunión del Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la salud. Asociación de VIH y Tuberculosis: Guía Técnica. *Bol Of Sanit Panam* 1993;115:356-367.
8. Grupo de trabajo mixto OMS/UICTER. Declaración sobre el SIDA y la Tuberculosis. Ginebra 1989. Tuberculosis y SIDA. *Bol Union Int Tuberc* 1989;64:7-11.
9. Zacarias F, González R, Cuchi P, Yáñez A, Peruga A, et al. El SIDA y su interacción con la tuberculosis en América Latina y el Caribe. *Bol Of Sanit* 1994;116:250-262.
10. From the Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Morbidity-United States 1992. *JAMA* 1993;270:1525.
11. Raviglione M, Sudre P, Rieder H, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe: Epidemiological situation in 14 countries. *WHO/TB/1992*;170.
12. Kochi A. The global Tuberculosis situation and the new control: strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:1-6.
13. Tuberculosis Programme. World Health Organization. Tuberculosis Notification Update: December 1993. Ginebra: World Health Organization. 1994. Publication WHO/TB/94:175.
14. Lugo-Pérez E, Viramontes-Madrid JL, Cicero-Sabido R, Chay-Esquivel LE, Peña-Valencia MH. Tuberculosis pulmonar. Problema hospitalario vigente. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1994;7(2):131-136.
15. McKeganey NP. Prostitution and HIV: what do we know and where might research be targeted in the future? *AIDS* 1994;8:1215-1226.
16. Amezcua-Aguirre R, y cols. *Fundamentos de Medicina Familiar 4ª Edición internacional* 1996.
17. Irigoyen-Coria A, y cols. *Diagnóstico familiar 5ª Edición* 1996.
18. Ponce de León RS, Soto HJL. Infecciones intrahospitalarias. Control de la tuberculosis. UNAM, primera edición Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores. México 1996:235-233.
19. Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edi. Panamericana 5ª ed. 1978:1007-1019.
20. Módulo de bases farmacológicas del tratamiento de la tuberculosis. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. México 1996:1-15
21. Acocella G. El uso de combinaciones a dosis fijas en la quimioterapia antituberculosa. justificación para su aplicación en los regímenes diarios, intermitentes y pediátricos. *Bol Union Int Tuberc* 1990;65:86-92.
22. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 1991;5:vol No. 3.
23. Tuberculosis Control: A manual on Methods and Procedures for Integrated programs. Pan American Health Organization 1986. Scientific Publication No.498.
24. Iseman M, Cohn D, Sibbarbo J. Directly Observed treatment of tuberculosis. *N Eng Med* 1993;328:576-578.
25. Youmans GP, Williston EH, Felman WH, Hinshaw CH. Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin. A preliminary report. *Proc Mayo Clin* 1946;21:126.
26. Manual de Procedimientos de laboratorio INDRE/SAGAR No 18 Tuberculosis. 1ª Edición 1996 México.
27. Mitchison DA. Sensivity testing. In: *Recent advances in respiratory tuberculosis*. Edi. Heaf and NL Rusby J & A Churchill, London p. 160.
28. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, Pejovic Y, Cole C, Snider DE. The Prevalence of tuberculosis and drug resistance among haitians. *N Engl J Med* 1982;307:162-165.
29. Block W, Ganter B, Gryzbowski S, Sanchez-Hernandez M, Hpewell P. Prevalence of initial bacillary resistance to antituberculosis drugs in peruvian patients with newly discovered tuberculosis. *Am Rev Respi Dis* 1985;131(2):172.
30. Caminero-Luna JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. *Med clin (Barc)* 1989;93:30-36.

31. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970;20:810-814.
32. Balandrano CS, Blancarte ML, Anzoldo FG, García GL, Valdespino GJL. Drogoresistencia en Tuberculosis. *Enfermedades infecciosas y Micología* 1994;14(3):166-170.
33. Yovet J. A review of the action of isomiasid. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:729-749.
34. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. La fármacorresistencia de la Tuberculosis en México. 1997;14:1-3
35. Edlin BR, Tinkers JJ, Grieco MH, et al. An Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1514-21.
36. Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis* 1991;163:1185-94.
37. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antibiotic era. *Science* 1992;257:1050-5.
38. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly DG, Bloch AB, Snider DE Jr. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989;262:385-9
39. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
40. Hughes JM, Tenover FC. Approaches to Limiting Emergence of Antimicrobial resistance in Bacteria in Human Populations. *Clin Infect Dis* 1997;24:S131-5.
41. Kumate J. *Infectious Diseases in the 21st Century*. *Arch Med Res* 1997;28:155-161.
42. Snider GL. Tuberculosis: una perspectiva personal en los últimos 50 años. *Ann Intern Med* 1997;126:237-43.
43. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-Infected persons-Florida and New York, 1988-1991. *MMWR*.1991;326:1514-21.
44. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:83.
45. Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE jr. Multidrug-resistant tuberculosis (editorial). *Ann Intern Med* 1992;117:257-9.
46. Snider DE jr, Cauthen GM, Farer LS, et al. Drug-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:732.
47. Jacobs RF. Multiple-drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994;19:1-10
48. Blancarte L, Olvera R, Anzaldo G. Resistencia Primaria del *M. tuberculosis* en la República Mexicana. *Neumol y Cir Torax* 1947;46.
49. Laszlo A, De Kantor IN. A Random Sample Survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. *Bull World Health Organ* 1994;72:603-10.
50. Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon LA, Camacho-Mezquita FE, Bobadilla-del-Valle JM, Infante-Suárez ML, Ramírez-Fernández N. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Invest Clin* 1995;47:273-81.
51. Hernández-Tamayo D, González-García A, Balandrano-Campos S, Anzaldo-Flores G. Panorama epidemiológico de la tuberculosis pulmonar y drogorresistencia en la zona de servicios médicos de Zongolica Veracruz.
52. Cohn DL, Bustreco F, Raviglione MC. Drug-Resistant Tuberculosis: Review of the Worldwide Situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. *Clin Infect Dis* 1997;24:S121-30.
53. Scalcini M, Carre G, Jean-Baptiste M, Hershfield E, Parker S, Wolfe J, et al. Antituberculous Drug Resistance in Central Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:508-511.
54. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993;270:65-8.
55. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993;328:521-6.
56. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, USPHS Tuberculosis Short-Course Chrmotherapy Trial 21: effectiveness, Toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
57. Gangadharam PRJ. Drug resistance in tuberculosis. *Tuberculosis* 1966;293-328.
58. OPS/OMS Manual de Bacteriología de la Tuberculosis 1973:105-116.
59. Bird BR, Denniston MM, Huebner RE, Good RC. Practicas cambiantes en Microbiología: una continuación de inspección del estado de laboratorios de salud publica. *J clin Microbiol* 1996;34:554-9.
60. Driver CR, Frieden TR, Bloch AB, Onorato IM. Drug Resistance Among Tuberculosis Patients, New York City, 1991 and 1992. *Public Health Rep* 1994;109:632-636.

61. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden Of Disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. WHO, Harvard School of Public Health and World Bank 1996.
62. McKeown T. El papel de la medicina ¿Sueño, Espejismo o Némesis? México. Siglo XXI 1988:87-133.
63. Sistema Único Activo de Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Informe de casos nuevos e enfermedades Sistema Nacional de Salud, SSA.1998.
64. Murray CJL, Chum EDH, Nyangulo DS, Salamao A, Styblo K, et al. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet* 1991;338:1005-08.
65. Datta M, Radhamani MP, Selvaraj R, Paramasivan CN, et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary TB patients after chemotherapy under the district TB. programme. *Tuber Lung Dis* 1993;74:180-6.
66. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive TB. *Lancet* 1996;347:358-62.
67. Pablos-Mendez A, Knirsch CA, Barr RG, Lerner BH, Frieden TR. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *Am J Med* 1997;102:164-70.
68. Álvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jiménez JE. Tratamiento acortado estrictamente supervisado para TB pulmonar. *Salud Pública Méx.* 1998;40:272-275.
69. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, et al. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with TB. in an area endemic for AIDS. *AIDS* 1991;5:399-405
70. Busillo CP, Lessnau KD, Sanjana V, Soumakis S, et al. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with HIV infection. *Chest* 1992;102:797-801.
71. Esteban J, Gegúndez MI, García-Corbeira P, Soriano F. Incidence of Tuberculostatic-resistant *M. tuberculosis*. Clinical aspects and impact on therapy and clinical course. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993;11:415-9.
72. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant TB. in the United States. *Med Clin North AM* 1993;77:1391-409.
73. Hongthiamthong P, Chuchottaworn M. Prevalence of drug resistance in Thai human immunodeficiency virus seropositive tuberculosis pulmonar. *J Med Assoc Thai* 1994;77:363-7.
74. Dupon M, Texier-Maungein J, Leroy V, Sentilhes A, Pellegrin JL. Tuberculosis and HIV infection a cohort study of incidence and susceptibility to antituberculous drugs Bordeaux, 1985-1993. *AIDS* 1995;9:577-83.
75. Cabie A, Matheron S, Valle E, Coulaud JP. TB in Africans hospitalized in Paris. Impact of infection by the HIV. *Presse Med* 1995;24:601-5.
76. Ausina V, Riutort N, Vinado B, Manterola JM, Ruiz-Manzano J, et. Prospective study of drug-resistant TB. in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur Respir J* 1995;14:105-10.
77. Miralles-Martin P, Moreno-Guillen S, et al. Drug-resistant tuberculosis at a general hospital. *Rev Clin Esp* 1996;196:21-3.
78. Gordin FM, Nelson ET, Matts JP, Cohn DL, Ernst J, Benator D, et al. El Impacto de HIV infection on drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1478-83.
79. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An Epidemiology study of TB. and HIV infection in Tanzania 1991-1993. *AIDS* 1996;10:299-400.
80. Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, Schecter GF, Hopewell PC, Small PM. The changing epidemiology of acquired drug-resistant TB. in San Francisco, USA.. *Lancet* 1996;348:928-31.
81. CDC Population-based survey for Drug Resistance of TB México 1997. *MMWR* 1998;47:3253-257.
82. Arevalo M, Solera J, Cebrian D, Bartolome J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant *M. tuberculosis* in Castilla la Mancha, Spain. *Eur Respir J* 1996;9:274-8.
83. Pinto WP, Haddad DJ, Palhares MC, Ferrozoli-L, Telles MA, Ueki ST, et al. Drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from patients with HIV infection seen at an AIDS Reference Center in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996;38:15-21.
84. Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzade th A, Frieden TR. Rifampin-mono-resistant tuberculosis in New York City, 1993-1994. *Clin Infect Dis* 1997;25:1465-7.
85. Olvera-Castillo R, Pérez-González LE. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1993;6:185-190.
86. Richard FC. Multiple-Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin infect Dis* 1994;19:1-10
87. Schluger NW, Rom WN. The Host Immune Response to Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-691.
88. Rodríguez-Noriega E, Castro-Melchor P, Morfin-Otero R, cols. Tuberculosis en Pacientes con Diabetes Mellitus. Una evaluación de casos y controles. *Enf Infecc Microbiol* 1998;18:s28.
89. Frenk J. El concepto y la medición de accesibilidad". *Salud Pública Méx.* 1985;27:438-453.

90. Donabedian A. Los espacios de la salud: aspectos fundamentales de la organización de la atención médica. México. D.F. Fondo de Cultura Económica 1988.
91. Heifets LB. Cangelosis. IUATLD. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3(7):564-581.
92. Talenti A. Clinics in Chest Medicine 1997;18(1):55-63.
93. Fajans SS. Clasificación and diagnosis of diabetes. En Ellenberg, Rifkin. Eds. Diabetes Mellitus. 4ª. Edition. Elsevier Science publishing Co. inc 1990:346.
94. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. 39ª. Reunión del Consejo Directivo OPS/OMS Washington, DC.: OPS/OMS, 1996.
95. Pan American Health Organization/world Health Organization. Celebrating 95 years:1902-1997-Protecting Americas' Health. Diabetes cases in the Americas expected to jump from 30 million to 45 million. Washington, D.C.:PAHO/WHO. 1997.
96. Tapia-Conyer R. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México: Secretaría de Salud:1993:25-28.
97. Secretaría de Salud. Boletín estadístico anual. D.F., México: Secretaría de Salud: 1993.
98. Instituto Mexicano del Seguro Social. Boletín epidemiológico anual 1986-1996. D.F., México: Coordinación de Salud Comunitaria. Dirección de Prestaciones Médicas: 1997.
99. Guía diagnóstica-terapéutica; Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Med IMSS (Mex)1997;35(5):353-368.
100. Windle BCA. The morbid anatomy of Diabetes. Dublin J Med Sci 1985;76:112.
101. Banyai AL. Diabetes and pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1931;24:650-667.
102. Root HF. The association of diabetes and pulmonary tuberculosis. New Engl J Med 1934; 210:1-13, 78-92.
103. Division of Tuberculosis Elimination. National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control. Tuberculosis morbidity -United States, 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:365-370.
104. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. The Role of diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. Am J Public Health 1997;87:574-579.
105. Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, Binkin NJ, Castro KG, Anzaldo G, et al. Survey of Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican States, 1997. Arch Inter Med 2000;160:639-644.
106. Garcia-García ML, Ponce-de Leon A, Jiménez-Corona ME, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Balandrano-Campos S, et al. Clinical Consequences and Transmissibility of Drug-Resistant Tuberculosis in Southern México. Arch Intern Med 2000;160:630-636.
107. Mugusi F, Sway ABM, Alberti KGMM, McCarty DG. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. Tubercle 1990; 71:271-276.
108. Nichols GP. Diabetes among young tuberculous patients: A review of the association of the two diseases. Am Rev Tuberc 1957; 1016-1030
109. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. 28 de febrero 2000.