



Universidad Nacional Autónoma de México



SECRETARIA DE SALUD

SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Estudio Piloto de la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en Tuberculosis.

Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Epidemiología

Presenta

Dr. Héctor Alonso Téllez Medina

Director:

Dra. Patricia Cravioto Quintana

Asesores:

Dr. Carlos A. Pantoja Meléndez
Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

México, D. F. 23 de octubre de 2006





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Nothing you can know that isn't known

Nothing you can see that isn't shown

Nowhere you can be that isn't where you're meant to be

It's easy

All you need is love

Lennon/McCartney

Eloisa:
Tuyo y amándote por siempre.

Héctor E.:
Aunque nuestros destinos sean diferentes,
espero llevarte por el mejor de los caminos. Te amo hijo.

Chela:
Gracias mamá, por impulsarme hasta este mi segundo gran paso.

Armando:
Gracias papá, por iniciarme en el camino del aprendizaje.

Mando, Sof:
Por que sin mis hermanos, no sería lo que soy ahora,
el *Doctor Tetovsky*, agradezco sus enseñanzas y consejos,
el simple hecho de “estar ahí”...

Cata, Katy, Cecy, Javier, Samara, Ricardo y Miguel:
Gracias por aceptarme como parte de esta gran familia,
por su ayuda e invaluable apoyo en los momentos más difíciles...

Víctor y Susana:
Por que cuando necesité un consejo, hubo un regaño
y cuando necesité un regaño, hubo dos...
Gracias por confiarme su confianza y su amistad.

A todos mis compañeros **Residentes:**
Espero, no haber sido un buen jefe de residentes; sino un buen compañero.
Gracias, por que con lo bueno y lo malo, aprendimos juntos...

A todos mis maestros:
Especialmente a **Pablo, Adán, Fortino, Arturo, Pepe Cruz.**
Por que el conocimiento no solo lo encontramos en las aulas...

Dra. Patricia Cravioto:
Agradezco su confianza en mí para este proyecto,
la experiencia y conocimientos que compartió conmigo,
aunque no siempre estuvimos de acuerdo.

Dr. Rogelio Pineda, M. en C. **Armando** Martínez,
Dra. Ivonne Orejel, **Dr. Jesús** Pech:
Gracias por su importante colaboración en este trabajo.

A todas las personas involucradas
en el desarrollo de esta tesis:
Muchas gracias.

Dr. Carlos Alberto Pantoja Meléndez:
Contigo mi gratitud, admiración, respeto y amistad.

Índice

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES.....	2
II.1	TUBERCULOSIS.....	2
II.1.1	Agente Etiológico	3
II.1.2	Mecanismo de Transmisión	3
II.1.3	Cuadro Clínico	4
II.1.4	Patogenia y Anatomía Patológica	6
II.1.5	Tuberculosis Farmacorresistente	8
II.1.6	Diagnóstico.....	13
II.1.7	Tratamiento	19
II.1.8	Panorama Epidemiológico	25
II.1.9	Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Fármacos Antituberculosis	27
II.2	ESTUDIOS PILOTO	29
II.2.1	Definición de Estudio piloto	30
II.2.2	Características Principales.....	31
II.2.3	Usos de un Estudio Piloto.....	32
II.2.4	Cuestionario.....	33
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
IV	JUSTIFICACIÓN.....	35
V	OBJETIVOS.....	36
V.1	OBJETIVO GENERAL	36
V.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
VI	HIPÓTESIS.....	37
VII	METODOLOGÍA	38
VII.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
VII.1.1	Operación y flujos de campo	39
VII.1.2	Operación y flujos de laboratorio.....	44
VII.1.3	Capacitación del personal participante en el estudio piloto	48
VII.2	MARCO CONCEPTUAL.....	50
VII.3	VARIABLES	51
VII.4	MUESTRA	52
VII.5	PLAN DE ANÁLISIS	53
VIII	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54
IX	RESULTADOS	55
IX.1	COMPONENTE OPERATIVO	57
IX.2	COMPONENTE ADMINISTRATIVO/FINANCIERO	59
X	DISCUSIÓN	61
XI	CONCLUSIONES	63
XI.1	COMPONENTE OPERATIVO/TECNICO	63
XI.2	COMPONENTE ADMINISTRATIVO/FINANCIERO	64
XII	RECOMENDACIONES.....	65
XIII	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	69

RESUMEN

TITULO:

Estudio Piloto de la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en Tuberculosis

ALUMNO: Héctor Alonso Téllez Medina

DIRECTOR: Dra. Patricia Cravioto Quintana.
Directora de Investigación Operativa Epidemiológica, DGE, SSA

TUTOR: Dr. Carlos Alberto Pantoja Meléndez.
Médico Especialista A, DGE, SSA.

ASESOR: Fis. Mat. Fernando Galván Castillo.
Subdirector de Diagnóstico y Análisis Epidemiológico, DGE, SSA.

RESUMEN FINAL DE TESIS

Objetivo: Identificar las áreas de oportunidad e inconsistencias en la operación del diseño de la Encuesta Nacional, que permitan adecuar procedimientos y evaluar metodología.

Material y métodos: Para validar los instrumentos de recolección de la información, flujos de información, logísticas de manejo de muestras, periodos de tiempo estimados para la integración de la muestra, así como la de evaluar la capacitación de los entrevistadores y de los evaluadores que participarán en la encuesta nacional de farmacorresistencia en Tuberculosis, será realizada una Prueba Piloto del cuatro de septiembre al cuatro de octubre de 2006, en el estado de Tabasco, en 10 jurisdicciones sanitarias, 25 unidades de salud de dos instituciones, Secretaría de Salud (SSA) e Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Para su realización se propuso un diagrama de flujo de las actividades en campo, en laboratorio y de supervisión en campo, esperamos obtener resultados, tanto de la funcionalidad de los instrumentos (cuestionario, formatos de laboratorio, informes del evaluador, bitácoras de incidencia) así como observaciones de los operativos y sus actividades.

Resultados: La capacitación proporcionó información sobre el funcionamiento del Estudio Piloto, así como las primeras modificaciones al cuestionario. Se encontraron diversos factores que facilitaron y limitaron la implementación del estudio en sus componentes técnico y operativo, así como en el componente administrativo y financiero. Del cuatro de septiembre al cuatro de octubre, periodo en el que se realizó el estudio, se encontraron 104 pacientes sintomáticos respiratorios, de los cuales solo se confirmaron cuatro casos positivos, un caso en Balancán, un caso en Huimanguillo y dos casos en Comalcalco.

Conclusiones: Es necesario llevar a cabo las modificaciones en el protocolo de investigación de la encuesta nacional, con el fin de aprovechar las áreas de oportunidad encontradas durante la realización del estudio piloto.

I. INTRODUCCIÓN

Dado que será aplicada una encuesta nacional que nos permitirá conocer la magnitud del problema de la farmacorresistencia en tuberculosis y debido a las implicaciones operativas de gran complejidad que esto significa, es necesario apoyarse en metodologías que nos permitan conocer la diferentes áreas de oportunidad, así como la validación de instrumentos de recolección y logísticas de campo y laboratorio.

Una de las metodologías que permiten este acercamiento es la realización de un estudio piloto, el cual fue aplicado previo a la realización de la encuesta nacional.

El presente trabajo tiene la finalidad de conocer los hallazgos encontrados en la implementación del estudio piloto en el estado de Tabasco, el cual nos permitió dilucidar puntos críticos en la implementación operativa, logística y administrativa.

Una de las más importantes aportaciones de este estudio piloto fue que no solo permitió corregir metodología y logística sino que además puso de manifiesto diferentes puntos operativos que no estaban considerados de manera inicial.

Los resultados de este Estudio Piloto serán base para la reformulación de estrategias para la implementación de la encuesta nacional.

II. ANTECEDENTES

En el mundo actual, al mejorar las condiciones de vida de la población y los avances científicos han contribuido a disminuir el número de casos de tuberculosis, sobre todo en los países desarrollados. Las condiciones de pobreza, el hacinamiento y la falta de estrategias de control contra la tuberculosis han permitido que en los países subdesarrollados esta enfermedad sea un problema grave de salud.

La tuberculosis ha sido un padecimiento habitualmente subestimado por los sistemas de salud, pues erróneamente se pensó que había sido erradicado de los países desarrollados, limitándose las estrategias de control a los países en vías de desarrollo. Sin embargo con la aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se incrementó el número de casos de Tuberculosis tanto en países desarrollados como en subdesarrollados, en los cuales existe un mayor número de pacientes resistentes a los tratamientos convencionales.

II.1 ***Tuberculosis***

Es una enfermedad infecto-contagiosa aguda o crónica que es producida en el hombre, principalmente por dos especies de *micobacterias*: *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium Bovis* (Restrepo A. 2004).

La tuberculosis puede tener diferentes localizaciones en el cuerpo, produciendo infección en distintos aparatos y sistemas, siendo la forma más frecuente de localización la tuberculosis pulmonar. El desarrollo de microorganismos es determinado tanto por el estado inmunológico del paciente como por la cantidad del inóculo, lo que finalmente determinará el desarrollo de enfermedad pulmonar.

II.1.1 Agente Etiológico

Los agentes infecciosos causantes de la tuberculosis se agrupan en el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis* y *M. africanum*, principalmente en los seres humanos y *M. bovis* en particular en el ganado vacuno (Heymann DL, 2005).

El *M. tuberculosis*, cuyo único reservorio es el hombre, es un bacilo curvo de 0.3-0.6 μm de ancho y de 1-4 μm de largo, aeróbico obligado, no formador de esporas, móvil, con una pared celular rica en lípidos de alto peso molecular. Su crecimiento es lento comparado con el de otras bacterias patógenas. Las micobacterias no se tiñen fácilmente con la tinción de Gram, no obstante, una vez que se han teñido, los bacilos no pueden cambiar de color con ácido-alcohol, una característica que justifica su clasificación como bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). Esta resistencia se debe principalmente al elevado contenido de los microorganismos en ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, así como otros lípidos de la pared celular. En la pared celular de las micobacterias los lípidos están unidos a arabinogalactan y peptidoglicanos. Esta estructura es responsable de la muy escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia de la mayor parte de los antibióticos frente a estos microorganismos (Fauci AS, et al. 1998).

II.1.2 Mecanismo de Transmisión

La transmisión se da mediante la exposición al bacilo tuberculoso en gotitas suspendidas en el aire, expulsadas por personas con tuberculosis pulmonar o laríngea durante los esfuerzos respiratorios como la tos, el canto o el estornudo. La exposición prolongada y cercana a un caso infeccioso puede producir la infección en los contactos. Puede haber invasión directa a través de las membranas mucosas o de heridas de la piel, pero es muy rara. Salvo en situaciones raras en que existe una fístula con secreción, la tuberculosis extrapulmonar (excepto la laríngea) por lo común no es transmisible.

La tuberculosis por la variedad bovina es consecuencia de la exposición a ganado tuberculoso, usualmente por la ingestión de leche cruda o productos lácteos no pasteurizados.

El periodo de transmisibilidad, en teoría, abarca todo el tiempo durante el que se expulsan en el esputo bacilos tuberculosos viables. Algunos pacientes no tratados o tratados inadecuadamente pueden expulsar bacilos de manera intermitente durante años. Los niños con tuberculosis primaria por lo común no son infectantes.

El grado de transmisibilidad depende del número de bacilos expulsados y su virulencia, calidad de la ventilación, de la exposición de los bacilos al sol o la luz ultravioleta y de las oportunidades de que se dispersen en aerosol por la tos, el estornudo, el habla o el canto, o durante métodos clínicos muy riesgosos como las necropsias, intubaciones o broncoscopías.

II.1.3 Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis son de dos categorías: sistémicas relacionadas con la infección por si misma y locales determinadas por el órgano o sistema comprometido.

Entre las manifestaciones sistémicas están la fiebre, malestar general, pérdida de peso, diaforesis nocturna, anorexia, adinamia y una variedad de alteraciones hematológicas como anemia, leucocitosis o leucopenia, anormalidades metabólicas como hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética y anormalidades neuropsicológicas como la depresión.

La tuberculosis pulmonar temprana es en general asintomática. La tos es el síntoma más común, inicialmente es no productiva y cuando aparece esputo indica enfermedad avanzada con inflamación y necrosis tisular.

El esputo mucopurulento es inespecífico en sus características y puede tornarse hemoptoico por vaciamiento de una caverna o erosión endobronquial. La hemoptisis es debida a la erosión de una arteria pulmonar en la pared de una caverna (aneurisma de Rasmussen) y puede ser fatal.

Los signos a la auscultación de tórax, crépitos, sibilancias, signos de consolidación o derrame pleural van a depender del tipo y extensión de la enfermedad y son inespecíficos, pudiendo estar ausentes en enfermedad avanzada.

La tuberculosis pulmonar se puede clasificar en primaria y posprimaria (secundaria). La tuberculosis pulmonar primaria se debe a la infección inicial por el bacilo tuberculoso (Historia Natural de la Tuberculosis Pulmonar, Anexo I). En áreas de elevada prevalencia de tuberculosis esta forma de enfermedad se observa con frecuencia en niños y se localiza a menudo en los lóbulos pulmonares medios e inferiores. La enfermedad posprimaria, también denominada tuberculosis de tipo adulto, de reactivación o secundaria; la enfermedad posprimaria se debe a la reactivación endógena de la infección latente y se suele localizar en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde la elevada concentración de oxígeno favorece el crecimiento de las micobacterias. Además, también se afectan con frecuencia los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

Actualmente no es válido el concepto de tuberculosis inactiva y activa. Los conceptos correctos son tuberculosis infección y tuberculosis enfermedad. La primera se define como la presencia de bacilos tuberculosos virulentos en las células y tejidos del huésped, viables, no necesariamente en reproducción activa, y la segunda se define como la misma presencia de bacilos viables, pero reproducidos activamente y con manifestaciones clínicas.

Por último, se debe señalar que la infección, por si sola, no es causante de los signos y síntomas locales o generales. Las manifestaciones clínicas aparecen con el desarrollo de la sensibilidad a las proteínas del *Mycobacterium* y a la extensión de un foco primario, y con la evolución, de adenitis regional o la diseminación hematogena (González-Saldaña N, 1996).

II.1.4 Patogenia y Anatomía Patológica

La interacción de *M. tuberculosis* con el huésped humano se inicia cuando las pequeñas gotas respiratorias que contienen microorganismos y que proceden de un paciente infeccioso son inhaladas por otra persona. Aunque la mayor parte de los bacilos inhalados quedan atrapados en las vías respiratorias superiores y son eliminados por las células mucosas ciliadas, una parte de los mismos (habitualmente menos del 10 %) alcanza los alvéolos. En esta localización, los macrófagos alveolares activados por mecanismos inespecíficos ingieren los bacilos. El equilibrio entre la actividad bactericida del macrófago y la virulencia del bacilo probablemente guarde relación con la pared bacteriana rica en lípidos y con su cápsula de glucolípidos que le confieren resistencia frente a la acción del complemento y los radicales libres del fagocito. También es importante el número de bacilos que invaden el tejido.

En la fase inicial de la interacción huésped-bacteria los macrófagos impiden la multiplicación de los bacilos mediante la producción de enzimas proteolíticas y citosinas, o bien los bacilos empiezan a multiplicarse; su crecimiento destruye los macrófagos no activados que contienen bacilos en fase de multiplicación. La respuesta de activación de macrófagos es un fenómeno mediado por células que da lugar a la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir los bacilos tuberculosos. Aunque ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento micobacteriano es el equilibrio entre ambas lo que determina la forma de tuberculosis que aparecerá con posterioridad.

En presencia de una efectiva respuesta inmune mediada por células, la lesión cura espontáneamente con calcificación del foco parenquimatoso (foco de Gohn) y puede acompañarse de calcificación en nódulos hiliares, constituyendo las dos lesiones del complejo de Ranke.

Durante la fase de invasión celular el transporte de microorganismos por el macrófago a través de la pared alveolar, permite el acceso del bacilo a la sangre por vía linfática. Este periodo de bacilemia le proporciona al microorganismo la posibilidad de permanecer en el sistema mononuclear fagocítico y sitios que proveen un ambiente favorable, generalmente con presión de oxígeno alta, como lo es el ápice pulmonar y sitios con alto flujo sanguíneo como los nódulos linfáticos, riñones, epífisis óseas, cuerpos vertebrales y meninges.

Las lesiones fundamentales de la enfermedad tuberculosa son de dos clases: exudativas y productivas. La lesión exudativa es una manifestación de hipersensibilidad que se presenta en sujetos que por primera vez son infectados con el bacilo o en aquellos con inmunodepresión. Es una lesión extensa que llena los alvéolos de exudado, los vasos sanguíneos de los *septum* intraalveolares se encuentran ingurgitados, evoluciona hasta la reabsorción completa como sucede en la primoinfección tuberculosa o hacia la formación de necrosis caseosa, como pasa en la neumonía caseosa y en la tuberculosis fibrocáseosa.

La lesión productiva es aquella que se identifica por la formación de nuevas células; así se encuentra el folículo de Koster que está constituido por una célula central grande, conocida por el nombre de célula gigante de Langhans, rodeada de células epitelioides y en la periferia de un halo de células linfoides; aunque el folículo de Koster no es exclusivo de la tuberculosis es fuertemente indicativo de que la infección existe.

II.1.5 Tuberculosis Farmacorresistente

II.1.5.1 Resistencia a fármacos antituberculosis

La amplia utilización de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones en humanos y animales ejerce una presión de selección sobre microorganismos, provocando que sobrevivan los que tengan más capacidad para resistir su acción (Neu HC, 1992).

Hace unos 50 años que se empezó a disponer de medicamentos para curar la tuberculosis. Hoy, sin embargo, las investigaciones realizadas en algunos países han comprobado la aparición de cepas resistentes a un medicamento, e incluso han aparecido cepas resistentes a los principales fármacos antituberculosos. La tuberculosis farmacorresistente tiene su origen en el tratamiento irregular o parcial, es decir, cuando el enfermo no toma todos los medicamentos prescritos de manera regular durante el periodo fijado porque empieza a sentirse mejor, porque el tratamiento prescrito por el médico o el agente de salud es incorrecto, o bien porque el suministro de medicamentos no es fiable. Una forma particularmente peligrosa de tuberculosis farmacorresistente es la tuberculosis multifarmacorresistente, definida como la enfermedad provocada por bacilos de tuberculosis resistentes a la isoniazida y la rifampicina, los dos fármacos antituberculosos más eficaces. Esta forma multirresistente de tuberculosis, que ha adquirido grandes proporciones en algunos países, especialmente en la ex Unión Soviética, amenaza con malograr los esfuerzos de lucha contra la enfermedad.

La tuberculosis multifarmacorresistente puede ser tratada, pero necesita una quimioterapia de larga duración (hasta dos años) cuyo precio suele ser prohibitivo (a menudo más de 100 veces superior al del tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos); además, se trata de una quimioterapia más tóxica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha elaborado nuevas directrices sobre la gestión programática de la tuberculosis farmacorresistente. Se dispone de medicamentos antituberculosos de segunda línea de calidad garantizada (Nota descriptiva OMS, 2006).

Las mutaciones espontáneas que originan el desarrollo de resistencia a fármacos antituberculosis por parte de *Mycobacterium tuberculosis* son raras. El desarrollo de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los medicamentos antituberculosis es un fenómeno resultante, en la mayor parte de los casos, de un uso inadecuado de tales medicamentos.

La resistencia adquirida, mucho más frecuente que la espontánea, es el resultado de la utilización inadecuada de fármacos antituberculosis, bien porque se utilizan menos medicamentos antituberculosis de los necesarios, porque no se completan los esquemas de tratamiento o porque la calidad de los medicamentos es pobre (Kochi A. et al, 1993). La ulterior transmisión de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a otros individuos que eventualmente desarrollan la enfermedad clínica da lugar a casos resistentes al tratamiento desde el principio de la enfermedad, fenómeno conocido como resistencia primaria.

Al analizar el problema de la farmacorresistencia es importante distinguir entre la resistencia primaria, existente antes del inicio de tratamiento, de la adquirida como consecuencia del mal manejo de su enfermedad. Indirectamente, la resistencia primaria refleja el funcionamiento de los programas de control de la tuberculosis en décadas anteriores, mientras que la resistencia adquirida refleja su funcionamiento actual. No obstante, la distinción entre resistencia primaria y adquirida enfrenta algunos problemas prácticos. Para comprobar la existencia de resistencia antes de iniciar el tratamiento (resistencia primaria) es necesario determinar el patrón de susceptibilidad antes de iniciar el tratamiento y compararlo con el patrón encontrado en una etapa posterior, cercana al término del tratamiento.

En la mayoría de los países la prueba inicial y subsecuente de la sensibilidad a fármacos antituberculosis a los pacientes en control, representaría costos fuera del alcance de los programas de tuberculosis. Lo mismo sucedería al plantear encuestas de farmacorresistencia que implicarían el seguimiento de los casos de tuberculosis y dos pruebas de sensibilidad, uno antes del inicio del tratamiento y otro cercano al final del mismo. Esto ha llevado a generar definiciones operacionales que permitan la caracterización de los casos de tuberculosis en dos grupos, uno que refleja la frecuencia de la farmacorresistencia “primaria” y otro que refleja la prevalencia de la farmacorresistencia “adquirida”.

II.1.5.2 **Farmacorresistencia Adquirida**

Los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar que inician tratamiento antituberculosis y presentan resistencia a uno o más de los medicamentos usados en el tratamiento se dice que han desarrollado “farmacorresistencia adquirida”. Esto se puede asegurar solo si el patrón de susceptibilidad se determina antes del inicio, durante y al final del tratamiento. La farmacorresistencia adquirida es entonces, un indicador sensible al apego, tanto del médico como del paciente, a los regímenes de tratamiento recomendados internacionalmente. Este acercamiento solo es posible en los países con los recursos para realizar las pruebas de susceptibilidad. En la mayor parte del mundo, la evaluación sistemática no es factible usualmente, por lo que se requiere un acercamiento práctico para estimar la resistencia adquirida.

II.1.5.2.1 Aproximación (Proxy) para la farmacorresistencia adquirida: resistencia entre los pacientes con tratamiento previo.

Dado que la farmacorresistencia adquirida está íntimamente ligada al uso de fármacos antituberculosis, pacientes con historia de tratamiento previo, con duración mínima de 30 días pueden ser agrupados como “pacientes previamente tratados”.

Este grupo incluye a los pacientes en cualquiera de las siguientes cuatro categorías, que deberán ser reportadas por separada cuando sea viable (WHO, 2003):

- Fracaso de tratamiento: la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmada por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el tratamiento, tiene baciloscopía positiva confirmada por cultivo.
- Recaídas: Presencia de signos y síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, después de haber egresado del tratamiento por curación.
- Regreso después de incumplimiento: Pacientes que interrumpieron su tratamiento por más de dos meses después de haber recibido al menos, 30 días de tratamiento contra la tuberculosis y que reingresan con baciloscopía positiva.
- Crónicos: Pacientes que continúan con baciloscopía positiva después del término de un retratamiento.

Definición de caso con tratamiento previo:

Para el propósito de la vigilancia, la resistencia en un paciente tratado previamente se define como la presencia de cepas de *M. tuberculosis* en un paciente que, mediante interrogatorio directo, admite haber recibido tratamiento para la tuberculosis por al menos durante un 30 días, o, en países donde se dispone de los registros necesarios, un paciente en quien existe evidencia de tratamiento previo.

II.1.5.3 **Farmacorresistencia Primaria:**

Existe farmacorresistencia primaria en aquellos pacientes en quienes se hace el diagnóstico de tuberculosis y las micobacterias son resistentes a uno o más de los fármacos antituberculosis, pero no han sido tratados previamente o han recibido tratamiento antituberculosis por menos de 30 días. La farmacorresistencia primaria es un concepto teórico, ya que la historia de tratamiento previo no puede ser precisada por completo. La “farmacorresistencia inicial” ha sido propuesta para los pacientes con microorganismos resistentes a cualquiera de los medicamentos antituberculosis antes del inicio del tratamiento. Sin embargo, el uso sistemático de este término puede discontinuarse a lo largo del estudio si se comprueba la administración de tratamiento previo. Dada la importancia de distinguir entre la farmacorresistencia primaria y adquirida, la determinación de farmacorresistencia primaria debe ser lo más factible y precisa posible.

II.1.5.3.1 Aproximación (Proxy) para la farmacorresistencia primaria: Resistencia entre los casos nuevos.

Los pacientes deberán entrevistarse de manera estandarizada para descartar la historia de tratamiento previo de más de 30 días de duración con fármacos antituberculosis. Aquellos que nieguen haber recibido tratamiento previo (lo cual se deberá verificar revisando el expediente y otros registros de tuberculosis) se considerarán como pacientes que no han sido tratados previamente (WHO, 2003).

Definición de “Caso nuevo”:

Para el propósito de vigilancia, la resistencia entre los casos nuevos se define como la presencia de *M. tuberculosis* resistentes en un paciente que, mediante interrogatorio directo, niega haber recibido tratamiento antituberculosis previo (de duración mayor a 30 días) y, en países donde se disponga de la documentación adecuada, en los pacientes en quienes no exista evidencia del tratamiento previo.

En resumen, la resistencia a fármacos antituberculosis resulta de la ausencia de un sistema propiamente organizado que asegure un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado dentro de una estrategia bien implementada de control de la tuberculosis (WHO, 2003).

II.1.6 Diagnóstico

Los métodos diagnósticos para la tuberculosis son conocidos de tiempo atrás y han facilitado el control de este padecimiento, de entre ellos el más utilizado es la baciloscopía, la cual permite en poco tiempo determinar si el paciente tiene tuberculosis. El Derivado Proteico Purificado (PPD) determina si el paciente tuvo la infección. El cultivo del bacilo en medio de Lowenstein-Jensen, se utiliza en menor proporción y casi siempre es con fines de confirmación de la micobacteria. La Reacción de la Cadena de la Polimerasa (PCR) es utilizada frecuentemente para la clasificación del bacilo. La importancia de los diferentes métodos de diagnósticos radica fundamentalmente en el tipo de pacientes en los que se utiliza, de ahí podemos ejemplificar que el uso de la PCR en pacientes con VIH y Tuberculosis es útil para definir la variedad de *Mycobacterium*.

Para la salud pública es de suma importancia la disponibilidad de pruebas diagnósticas, operativas y confiables para la detección oportuna que permita iniciar el control del padecimiento.

La confirmación de la presencia de *M. tuberculosis* se llevará a cabo mediante bacteriología, principalmente por baciloscopía o cultivo, mediante cultivo de fragmentos de tejidos, fluidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad. De toda muestra de tejido u órgano de pacientes para examen histopatológico, además de someterse a este estudio, una fracción deberá enviarse al servicio de bacteriología para el aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* mediante cultivo (NOM-006-SSA2-1993).

II.1.6.1 **Baciloscopía**

El método para realizar las baciloscopías ha variado poco desde su aparición en el siglo XIX y consiste en la tinción de una muestra del esputo con la observación de bacilos Acido Alcohol Resistentes (BAAR) mediante el Método de Ziehl – Neelsen en un número de campos determinados. La baciloscopía ha sido el único método viable para el diagnóstico masivo de tuberculosis. Esto se debe a la alta sensibilidad y especificidad y bajo costo de la prueba. A pesar de que es un procedimiento relativamente sencillo, requiere de la obtención de una muestra adecuada, personal capacitado y medios de diagnóstico, que no siempre están disponibles en áreas primarias de atención médica.

La baciloscopía debe realizarse en cualquier muestra clínica excepto orina. En caso de expectoración se debe realizar en tres muestras sucesivas. Debe asegurarse la toma y el envío de muestras adecuadas al laboratorio. No se debe procesar o fijar frotis fuera del laboratorio, salvo en situaciones excepcionales (ejemplo, brotes), previa capacitación por el nivel correspondiente (NOM-006-SSA2-1993).

La Tuberculosis Pulmonar confirmada por baciloscopía es la fuente de infección más frecuente y constituye el objetivo fundamental de las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento, para el control de la enfermedad.

II.1.6.2 **Cultivo**

Existen diferentes métodos de cultivo para el diagnóstico de la tuberculosis:

II.1.6.2.1 Método tradicional:

Utiliza medios de cultivo sólido a base de huevo como Lowestein–Jensen y Stonebrink. En estas dos últimas décadas se ha considerado como “estándar de oro” para la detección de Micobacterias, al cultivo combinado Medio sólido más Medio líquido, siendo la microscopía y cultivo una herramienta bacteriológica indispensable para el diagnóstico de una enfermedad Micobacteriana.

Las muestras son incubadas a 37 °C durante ocho semanas, con observaciones diarias las primeras 48 hrs. y luego con observaciones semanales hasta completar el cultivo. Si al cabo de las ocho semanas no se observa desarrollo en los tubos, las muestras son consideradas negativas.

II.1.6.2.2 Método semiautomatizado:

Es un método Radiométrico que utiliza medio de cultivo a base de caldo Middlebrook enriquecido, rico en ácido palmítico marcado con carbono 14 (C14), que es un isótopo radiactivo natural. El sistema BACTEC 460 TB es una técnica que mide cuantitativamente el CO₂ marcado con C14 producido por el metabolismo de las Micobacterias presentes en la muestra.

El sistema BACTEC aspira el CO₂ marcado presente en la atmósfera del frasco y determina un valor de radiactividad (Índice de crecimiento) que es directamente proporcional a la cantidad de crecimiento en el medio.

Se trata de un método semiautomatizado de alta sensibilidad y especificad que en forma simple permite hacer el diagnóstico de tuberculosis en menos de una semana en alrededor del 95% de los casos.

Este método permite también a partir de la muestra positiva realizar una prueba de identificación: prueba del NAP (p-nitro-alfa-acetil-beta-hidroxi-propiofenona) compuesto que permite diferenciar entre *M. tuberculosis* de otras Micobacterias.

Por último, también por sistema BACTEC se realiza la prueba de sensibilidad a las 5 drogas de primera línea, Estreptomycin, Etambutol, Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida.

II.1.6.2.3 Método automatizado:

Utilizan medios de cultivo a base de caldo Middlebrook. Están constituidos por estufas de cultivo continuo, con sensores capaces de detectar el CO₂ producido por el metabolismo de las Micobacterias presentes en la muestra. Los métodos de lectura pueden ser colorimétrico o fluorométrico.

Normalmente están conectados a una computadora que detecta la señal positiva, realiza los registros y el análisis de la información. Los sistemas con los que se cuanta actualmente son: BACTEC 9000, BACTEC MGIT 960 y MB/BACT.

Los resultados de cultivo obtenidos por estos métodos son comparables a los del sistema BACTEC 460, pero aún no han sido evaluados suficientemente los métodos de identificación y las pruebas de sensibilidad se encuentran en estudio en centros especializados.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana, el cultivo se debe solicitar en las siguientes situaciones:

- Para el diagnóstico, en caso de sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar con resultado negativo de seis baciloscopías de expectoración.
- Para el diagnóstico, en los casos de sospecha de tuberculosis de localización extrapulmonar.
- En todo caso en el que se sospeche tuberculosis renal o genitourinaria.
- Para el diagnóstico en caso de sospecha de tuberculosis y VIH/SIDA.
- En caso de sospecha de tuberculosis en niños.
- En pacientes sujetos a tratamiento estrictamente supervisado, en quienes al cuarto mes persiste la baciloscopía positiva.
- Para confirmar el fracaso del tratamiento.
- Para el diagnóstico, en los casos de sospecha de tuberculosis farmacorresistente, o con motivo de investigaciones epidemiológicas, terapéuticas y bacteriológicas.

Se debe sospechar farmacorresistencia en todo paciente con tuberculosis que curse con recaída, múltiples abandonos y fracaso a un esquema de retratamiento primario. En todos los casos se debe realizar el llenado del cronograma farmacológico de los tratamientos previos. En la tuberculosis Multifarmacorresistente se debe demostrar por cultivo la presencia de bacterias resistentes a Isoniacida y Rifampicina en forma simultánea, independientemente de la resistencia concomitante a otros fármacos (NOM-006-SSA2-1993).

II.1.6.3 Otros métodos auxiliares

Telerradiografía de tórax

La sospecha inicial de tuberculosis pulmonar suele estar basada en la observación de alteraciones radiológicas en un paciente con sintomatología respiratoria. Aunque el “cuadro clásico” es la afectación del lóbulo superior con infiltrados y cavidades, se puede observar prácticamente cualquier patrón radiológico, desde un estudio normal o con un nódulo pulmonar solitario hasta infiltrados alveolares difusos en un paciente con síndrome de dificultad respiratoria. En la era del SIDA, ningún patrón radiológico se puede considerar patognomónico.

Prueba de la Tuberculina

El Derivado Proteico Purificado (PPD) es una de las pruebas de apoyo diagnóstico más usadas, principalmente en niños. El PPD pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad tipo IV frente a proteínas del *Mycobacterium bovis*, en la mayoría de los casos es reactiva cuando hay infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*, pero puede serlo cuando hay vacunación previa por BCG o por infección producida por otras micobacterias.

De acuerdo a la OMS el uso de PPD está indicado en individuos para el diagnóstico de infección, pero no indica si el individuo es portador de la enfermedad. En México de acuerdo a la NOM-006-SSA2-1993 nos dice que debe utilizarse para el estudio de contactos, el apoyo al diagnóstico diferencial de tuberculosis y para estudios epidemiológicos.

La prueba de la Tuberculina consiste en la aplicación intradérmica en el antebrazo de PPD, la lectura de la reacción se realiza midiendo el diámetro de la induración en un plazo de 48 a 72 horas después de la inyección. Un resultado positivo solo indica infección micobacteriana previa o hipersensibilidad a la tuberculina consecuente de exposición a micobacterias ambientales.

Métodos nuevos

La búsqueda de nuevas técnicas de diagnóstico que permitan mejorar la detección oportuna, han permitido la aparición de pruebas inmunológicas encaminadas a facilitar la detección y dando la posibilidad a que sean realizadas por personal médico o paramédico menos especializado.

El diagnóstico rápido se basa en el reconocimiento de los anticuerpos del tipo IgG, mediante la técnica de Inmunoabsorción Ligada a Enzimas (ELISA), o por el método de amplificación genética mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); estos estudios tienen importancia en aquellas situaciones en las que no se pueden obtener muestras de esputo o en tuberculosis extrapulmonar, en donde el microorganismo nunca se identificará a través de secreciones respiratorias.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de las técnicas de laboratorio más utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis y farmacorresistencia:

Tabla 1. Técnicas a emplear de acuerdo a los estándares propuestos por la OMS y la UICTER

Baciloscopía:	Método de Ziehl – Neelsen
Cultivo:	Descontaminación por el método de Petroff Siembra en medio BACTEC 12B y medio Lowenstein – Jensen
Prueba de sensibilidad	Método BACTEC 460. A los 5 medicamentos esenciales Isoniacida Rifampicina Estreptomicina Etambutol. Pirazinamida
Pruebas de identificación de especie:	Pruebas enzimáticas Producción de niacina. Reducción de nitratos. Catalasa a 68° C y temperatura ambiente PCR-RFLP y Cromatografía de gas de alta presión (HPLC)

Fuente: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud.

II.1.7 Tratamiento

Los fármacos que se utilizan para tratar la tuberculosis se agrupan como tuberculostáticos de primera o de segunda línea. Los tuberculostáticos de primera línea son los más eficaces y resultan esenciales en todo tratamiento de corta duración. Los dos preparados de esta categoría son la isionazida y la rifampicina. Los fármacos suplementarios de primera línea permiten acortar la quimioterapia (p. ej., pirazinamida) o son muy eficaces, pero con toxicidad ocasional (etambutol y estreptomina). Los tuberculostáticos de segunda línea son mucho menos eficaces en la práctica clínica y se asocian a una incidencia mucho mayor de reacciones adversas graves. Estos fármacos rara vez se utilizan en el tratamiento y deben ser administrados únicamente por médicos expertos. Entre ellos se

encuentran la etionamida, la kanamicina, la amikacina, la capreomicina. Los más recientes tuberculostáticos las quinolonas, especialmente ciprofloxacino y ofloxacino (Fauci AS, et al. 1998).

Un adecuado tratamiento de la enfermedad mediante combinaciones de tres o cuatro medicamentos antituberculosis, como lo estableció Cohn desde 1959, previene la aparición de cepas resistentes.

La distinción entre pacientes con o sin tratamiento previo con fármacos antituberculosis de por lo menos 30 días de duración, no solo tiene implicaciones para la clasificación de los pacientes con propósitos de vigilancia de farmacorresistencia, también tiene relevancia programática para la decisión del tratamiento que debe recibir un paciente.

El tratamiento se prescribe por el personal de salud, se administra en cualquier localización de la enfermedad. Se distingue en primario acortado, retratamiento primario, retratamiento estandarizado y retratamiento individualizado, los dos últimos deben ser prescritos por el personal de salud experto en farmacorresistencia, autorizado por el Grupo Nacional Asesor en Tuberculosis Farmacorresistente. Todos los tratamientos deben ser estrictamente supervisados por personal de salud o personal comunitario capacitado.

Los fármacos de primera línea que se utilizan en el tratamiento primario de la tuberculosis son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E), cuyas presentaciones, dosis y reacciones adversas se señalan en la tabla 1 del anexo II.

El tratamiento primario acortado, de la tuberculosis, incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E), se instituye a todo caso nuevo que nunca ha recibido tratamiento.

El esquema de tratamiento primario acordado se debe administrar aproximadamente durante 25 semanas, hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: fase intensiva, 60 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 45 dosis (intermitente, 3 veces a la semana, con HR), según se indica en la tabla 2 del anexo II.

Cuando un paciente abandona el tratamiento, recae o fracasa a un tratamiento primario acordado, deberá recibir un retratamiento primario, el cuál debe administrarse como se indica en la tabla 3 del anexo II.

Todos los enfermos que fracasaron, abandonaron o recayeron a un retratamiento primario, deberán ser evaluados por el grupo de expertos en tuberculosis farmacorresistente en los estados (Comités Estatales), quienes definirán el manejo, seguimiento de casos y establecerán las acciones de prevención y control. El control del tratamiento primario debe realizarse de conformidad con la Norma Oficial Mexicana: Control clínico, bacteriológico y radiológico.

En la evaluación del tratamiento, al completar el esquema, el caso debe clasificarse como:

- Curación: al caso de tuberculosis que termina su tratamiento, desaparecen los signos clínicos y presenta baciloscopía negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento.
- Término de tratamiento: al caso de tuberculosis que ha completado el esquema de tratamiento, han desaparecido los signos clínicos y no se realizó baciloscopía o cultivo al finalizar el tratamiento.
- Fracaso de tratamiento: a la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término del tratamiento confirmada por cultivo, o a quien

después de un periodo de negativización durante el tratamiento, tiene baciloscopía positiva confirmada por cultivo.

Los casos que no terminan tratamiento se clasifican como:

- Defunción por tuberculosis: a la defunción en la que la tuberculosis inicia la serie de acontecimientos que llevan a la muerte.
- Traslado: es el proceso para enviar al paciente para tratamiento y control a otra unidad de salud.
- Abandono: a la interrupción del tratamiento contra la tuberculosis, durante 30 días o más.

El tratamiento de la TB farmacorresistente aún presenta deficiencias en muchos países. En algunos, el diagnóstico de laboratorio es de escasa calidad; otros carecen de políticas nacionales sobre la gestión de la TB multirresistente; pueden encontrarse fácilmente en muchos lugares medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea de dudosa calidad, y gran número de pacientes de TB multirresistente son sometidos a procedimientos inapropiados de diagnóstico y tratamiento. Parte de la solución consistirá en aplicar de modo generalizado las nuevas directrices de la OMS sobre la gestión de la TB multirresistente (WHO report 2006).

Retratamiento con medicamentos de segunda línea: Todos los casos deben ser evaluados por el Comité Estatal de Farmacorresistencia (COEFAR). Los fármacos de segunda línea que se utilizan en el retratamiento estandarizado y retratamiento individualizado se especifican en la tabla 4 del anexo II.

El tratamiento recomendado para TB-MFR es un esquema de retratamiento estandarizado y un individualizado, los cuales se especifican en las tablas 5 y 6 del Anexo II.

El retratamiento individualizado se debe indicar a un enfermo con TB-MFR multitratado o con fracaso a un esquema de retratamiento estandarizado, fundamentado en el resultado del estudio de susceptibilidad antimicrobiana, comprende la administración de un tratamiento con fármacos de segunda línea. La recomendación para la combinación y dosificación de estos fármacos será definido por el Centro Nacional de Referencia para TB-MFR del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (NOM-006-SSA2-1993).

La evaluación del tratamiento debe realizarse con los criterios clínico y bacteriológico, realizando estudio clínico y baciloscopía mensual y cultivos al 3er., 6o., 9o., 12 y 18 meses.

Los enfermos que fracasan, abandonan o recaen a un retratamiento con fármacos de segunda línea deberán ser enviados al Centro Nacional de Referencia para TBMFR del INER, en donde se evaluará y recomendará una estrategia de tratamiento.

Al completar el esquema de tratamiento, el caso se clasificará como: curación, término de tratamiento o fracaso. Al caso que no completa el esquema de tratamiento, se clasificará como: defunción, traslado o abandono.

II.1.7.1 Costos del tratamiento

El costo total de la lucha contra la TB, que incluye al personal del sistema de salud general y la infraestructura utilizada para combatir la enfermedad además de las necesidades presupuestarias de los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT), se eleva a una cifra proyectada de US \$1,600 millones en los 22 Países con Alta Carga de Tuberculosis (PACT) en 2006, frente a US \$876 millones en 2002. La Federación de Rusia y Sudáfrica son los que tienen mayores costos; el total combinado asciende a US \$810 millones. Suponiendo que los sistemas de salud tengan la capacidad necesaria para atender a un número cada vez mayor de pacientes de TB en 2006, el déficit de financiación en el costo total de lucha contra la TB en 2006 es el mismo que el correspondiente a los presupuestos de los PNT, es decir, US \$141 millones. Los costos totales aumentan hasta US \$2,000 millones, y el déficit de financiación se eleva a US \$180 millones cuando se incluye todos los 74 países que presentaron datos. Esos 74 países representan el 89% de los casos de TB en el mundo, entre los cuales se incluye México. Con esta información podemos decir que ya en este momento existe un déficit considerable para la atención de los casos de tuberculosis.

La continuación de la labor en materia de financiamiento de la lucha contra la TB tiene cuatro prioridades: a) garantizar que los presupuestos y planes de los países desde 2006 en adelante estén basados en la nueva Estrategia Alto a la Tuberculosis y en consonancia con el Plan Mundial; b) realizar estimaciones financieras sobre la forma de movilizar los recursos suplementarios que se necesitan para aplicar esos planes; c) llevar a cabo evaluaciones más precisas de la inversión que es necesario hacer en los sistemas de salud para apoyar la expansión de las actividades de control de la TB y otras enfermedades; y d) mejorar los datos financieros correspondientes a Sudáfrica y la Región de Europa (WHO report 2006).

II.1.8 Panorama Epidemiológico

Según las estimaciones de la OMS, en 2004 el mayor número de nuevos casos de tuberculosis se registró en la Región de Asia Sudoriental, a la que correspondió el 33% de la incidencia mundial. Sin embargo, la incidencia estimada por habitante en el África subsahariana - casi 400 casos por 100 000 habitantes - es casi el doble que en la Región de Asia Sudoriental.

Se calcula que en 2004 hubo 1,7 millones de defunciones por tuberculosis. El mayor número de defunciones y la tasa de mortalidad por habitante más alta se registraron en la Región de África, donde el VIH ha provocado un rápido incremento de la epidemia de tuberculosis, con el consiguiente aumento de la probabilidad de que se produzcan defunciones por esta enfermedad.

Si bien se estima que en 2004 la incidencia por habitante de la tuberculosis se mantuvo estable o se redujo en cinco de las seis regiones de la OMS, la tasa mundial registró un incremento del 0,6%. La excepción es la Región de África, donde la incidencia de tuberculosis siguió aumentando debido a la propagación del VIH. Sin embargo, el número de casos notificados en la Región de África aumenta menos cada año, probablemente porque también es más lenta la propagación de la epidemia de VIH en los países de África.

En Europa oriental (principalmente en los países de la ex Unión Soviética) la incidencia por habitante aumentó durante los años noventa pero, después de alcanzar un nivel máximo alrededor de 2001, ha ido disminuyendo.

En México, durante el año 2005 se registraron un total de 15,249 casos (14.33/100,000 habitantes) de Tuberculosis en su forma respiratoria. El grupo de edad más afectado fue el de mayores de 75 años, que presentaron una tasa de 46.76/100,000 habitantes, tasa que disminuye en los grupos de edad más jóvenes.

En lo que respecta a institución notificante, la Secretaría de Salud reportó el 67% (10,254 casos). El estado con la mayor incidencia en el año fue Baja California con una tasa de 44.37, seguido de Guerrero con una tasa de 34.56 y de Tamaulipas con una tasa de 33.16/100,000 habitantes (SSA/DGE, 2006).

II.1.8.1 Tuberculosis Fármaco-resistente

En México, entre 1986 y 1990 en una encuesta coordinada por la OMS/OPS, se encontró 19.1% de resistencia primaria (Laszlo A. *et al*, 1994). Entre 1989 y 1993 el InDRE evaluó la sensibilidad de 1,811 aislamientos en diversos estados, encontrando una resistencia primaria de 8.3% (García-García ML. *et al*, 1995). Sifuentes y colaboradores en 1995, reportaron la experiencia en el Instituto Nacional de Nutrición, con resultados que mostraron tasas de resistencia primaria a isoniacida de 9%, rifampicina 6%, y multifarmacorresistencia 6%; así como tasas elevadas de resistencia secundaria: isoniacida (44%), rifampicina (35%), multifarmacorresistencia (35%) (Sifuentes OJ. *et al*, 1995). En 1997, en una encuesta realizada en tres Estados de la República, con los lineamientos de la OMS, se encontraron niveles de resistencia en casos nuevos de 12.9% y casos de tuberculosis con tratamiento anterior de 50%, a uno o más medicamentos de primera línea como isoniacida, rifampicina y pirazinamida; y niveles de multifarmacorresistencia de 2.4% y 22.4% respectivamente (Granich MR. *et al*, 2000). En 1998, Peter y colaboradores encontraron 17% de multirresistencia en 427 aislamientos hechos en Baja California (Peter CR. *et al*, 1998). En 2001 el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reportó una tendencia ascendente en resistencia secundaria entre los períodos 1994-1997 (13%) y 1997-2000 (15.8%), en los enfermos atendidos con tuberculosis (Olvera CR. *et al*, 2001).

II.1.9 Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Fármacos Antituberculosis

La magnitud del problema de resistencia a medicamentos antituberculosis en el ámbito mundial apenas se está conociendo.

La revisión de la literatura muestra que existen niveles altos de resistencia en algunas áreas. Sin embargo, muchos de estos estudios no se basaron en muestras representativas o sus definiciones operacionales no permiten distinguir entre pacientes que habían recibido el tratamiento anterior para la tuberculosis y aquellos que no. Además de que sus procedimientos de laboratorio no se estandarizaron (Tsogt G. et al, 2002; Demissie M. et al, 1997; Dosso M. et al, 1999; Trébuck A. et al, 1999; Tounggousova OS. et al, 2002; Espinal MA. et al, 1998; Chanteau S. et al, 1997; El Baghdadadi. et al, 1997; Kim SJ. et al, 1997). Estas limitaciones impedían una valoración adecuada de la magnitud del problema al interior de los países y a lo largo del mundo, además de que obstaculizaban comparaciones apropiadas entre los países.

Con objeto de estimar la prevalencia de resistencia a medicamentos antituberculosis en los países en el mundo, utilizando métodos estandarizados y para hacer comparables sus resultados, la Organización Mundial de la Salud a través del Programa Global de Tuberculosis y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, a partir de 1994 implementaron el Proyecto Global de Vigilancia de la Resistencia a Fármacos Antituberculosis (WHO/IUATLD, 2000).

En su primera etapa, en la que participaron 35 países y regiones, de 1994 a 1997, entre pacientes sin tratamiento previo, se encontró 9.9% de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que fueron resistentes al menos a un fármaco (rango, 2 a 41%); la resistencia a isoniacida (7.3%) o estreptomina (6.5%) fue más común que la resistencia a rifampicina (1.8%) o etambutol (1.0%). La prevalencia de farmacorresistencia primaria fue de 1.4% (rango 0 a 14.4%).

Entre los pacientes con historia de tratamiento durante un mes o más, la prevalencia de resistencia a cualquiera de los cuatro fármacos fue de 36.0% (rango 5.3 a 100%), y la prevalencia de multifarmacorresistencia fue de 13% (rango 0 a 54%). La prevalencia global fue de 12.6% para la resistencia a un solo fármaco (rango 2.3 a 42.4%) y 2.2% para la multifarmacorresistencia (0 a 22.1%).

Se encontraron prevalencias particularmente altas de multifarmacorresistencia en la Unión Soviética, Asia, República Dominicana y Argentina; y se concluyó que la resistencia a medicamentos antituberculosis sugería que era un problema global (Pablos-Méndez A. et al, 1998).

En la siguiente etapa, el proyecto se extendió a 58 sitios geográficos y se modificaron las definiciones para resistencia primaria y adquirida, utilizando los términos de caso nuevo y pacientes tratados previamente. En este reporte, que comprende de 1996 a 1999, para los pacientes con tuberculosis recientemente diagnosticada la frecuencia de resistencia al menos a un fármaco antituberculosis se encontró alrededor del 1.7%. En Uruguay de 36.9%, en Estonia hubo un incremento de la prevalencia de 28.2 en 1994 a 36.9% en 1998 ($p = 0.01$) y en Dinamarca de 9.9 en 1995 a 13.1% en 1998 ($p = 0.04$).

Con respecto a la metodología, en la revisión de la literatura se identifican estudios que desarrollaron encuestas con las guías de la OMS y otros sin procedimientos estandarizados. En general, para cada estudio la población blanco comprendió todas las personas registradas en el área de estudio con baciloscopía positiva. En encuestas sin el protocolo de la OMS el estudio se realizó en donde había información disponible en centros de salud y hospitales. En la mayoría de los países el área del estudio fue el país entero.

El cálculo del tamaño de la muestra requerido para los estudios siguió las guías estandarizadas para la vigilancia de farmacorresistencia de la tuberculosis. En algunos países, el tamaño de la muestra requerido se calculó basándose en la

prevalencia esperada de resistencia a la rifampicina entre los nuevos casos de tuberculosis que a su vez se estimó basándose en los datos de estudios anteriores o de los programas nacionales de tuberculosis. En países con un sistema de vigilancia de resistencias a medicamentos, se incorporaron todos los pacientes registrados con tuberculosis.

En la mayoría de los estudios el tipo de muestreo fue por conglomerados proporcional a la población, o se incluyó a todos los casos. Otros sitios obtuvieron datos de dos o más momentos en el tiempo, otros estudios implementaron su vigilancia en poblaciones similares de pacientes con casos nuevos de tuberculosis y los muestrearon con el tiempo. En la mayoría de los estudios, se utilizaron protocolos, técnicas de muestreo y poblaciones similares, para asegurar la comparación entre poblaciones (WHO, 2000).

II.2 Estudios Piloto

El estudio piloto permite ver las deficiencias existentes con relación al diseño metodológico y lleva a la realización de los ajustes necesarios tanto en la elaboración de los instrumentos como en cuestiones logísticas. De los resultados del estudio piloto deberá definirse la construcción final de las preguntas del cuestionario en cuanto a su orden y redacción con el propósito de corregir posibles errores en las respuestas e interpretación. Podría ocurrir que fuera necesario, por improcedentes, agregar algunas y eliminar cierto tipo de preguntas. También los resultados de esta etapa son fundamentales para corregir y adecuar algunos procedimientos del estudio.

La capacitación del entrevistador y los supervisores no siempre garantiza la destreza en campo, es por ello que al realizar el estudio piloto y estar observando su desempeño se podrá saber como están aplicando la entrevista y que tanto compromiso tienen con el estudio.

En el campo de la salud pública, siempre que no exista otra fuente, las encuestas son una forma efectiva de obtener información que permita definir políticas, estrategias y procesos en los sistemas de salud. Por lo que antes de llevar a cabo la encuesta es conveniente -para la efectividad de la misma- cuestionar la calidad de los instrumentos que se han diseñado, ya sea mediante entrevistas autoaplicables o por medio de un entrevistador (Tapia, 2006).

Existen diversas definiciones y conceptos de las fases previas a la realización un estudio, para los fines de esta tesis consideraremos tres: Prepruebas, estudios a escala y estudios piloto.

Las prepruebas se refieren a pruebas iniciales de uno o más aspectos del diseño del estudio: el cuestionario, el diseño de muestreo, un programa de computadora para análisis, etc. Los estudios pilotos se refieren a corridos miniaturizados de todo el diseño del estudio (Babbie, 1993). Los estudios a escala pretender probar una hipótesis pero con un tamaño de muestra menor, su principal utilidad es generar hipótesis. A continuación se profundiza en los aspectos relacionados a los Estudios Pilotos.

II.2.1 Definición de Estudio piloto

El término estudio piloto es usado de dos formas distintas en las investigaciones sociales. Se pueden referir a los llamados estudios fácticos (de factibilidad) que son “versiones a pequeña escala, corrida de prueba, hechas en preparación para el estudio principal”. Sin embargo un estudio piloto puede ser la pre-prueba o el *‘trying out’* de un instrumento de investigación en particular. Una de las ventajas de realizar un estudio piloto es que es posible anticiparse a identificar posibles fallas del estudio principal, donde no pueden ser seguidos los protocolos o que los instrumentos o métodos propuestos sean inapropiados o muy complicados (Van Teijlingen, 2001).

Un estudio piloto es un ensayo a escala de un estudio principal más grande y es el paso que debe seguirse después de haber elaborado el protocolo. El propósito del estudio piloto es también aprender más sobre el proceso de recolección de la información en menor tiempo y recursos (Short TH, 1998).

La principal razón para realizar una preprueba o un estudio piloto es guiar las decisiones acerca de cómo diseñar el reclutamiento, medición e intervenciones durante el estudio principal. Los estudios piloto de los métodos de recolección de sujetos pueden proveer estimaciones del número de sujetos que pueden estar disponibles para participar en el estudio y, a la vez, evaluar la eficiencia de diferentes métodos de recolección (Hulley 2001).

Debe reconocerse que los estudios piloto pueden tener ciertas limitaciones y que aún cuando se lleven a cabo de manera adecuada, un estudio piloto no es siempre garantía del éxito de un estudio a gran escala.

II.2.2 Características Principales.

Una característica esencial del estudio piloto (dependiendo del tipo de estudio que se trate) es que los resultados no tienen que cumplir con los requisitos para probar una hipótesis y los datos del estudio piloto no deben ser incluidos en el reporte final del estudio a gran escala.

El mejor método para asegurar la interrelación de todos los aspectos del protocolo es efectuar un estudio piloto: un recorrido miniaturizado de todo el estudio, desde el inicio hasta el informe final.

II.2.3 Usos de un Estudio Piloto.

Los usos que pueden darse a los resultados de un estudio piloto se enlistan a continuación (Van Teijlingen, 2001):

- Desarrollar y adecuar los instrumentos de investigación.
- Avalar la viabilidad (factibilidad) de un estudio o una encuesta a gran escala.
- Diseñar un protocolo de estudio.
- Validar si el protocolo del estudio es realista y factible.
- Establecer si el marco muestral y la técnica de muestreo son efectivas.
- Evaluar el éxito probable del reclutamiento.
- Identificar problemas de logística que pueden ocurrir usando los métodos propuestos.
- Estimar variabilidad en los resultados que ayuden a determinar el tamaño de la muestra
- Recolectar datos preliminares.
- Determinar que recursos (financieros, personales) se necesitan para el estudio.
- Evaluar las técnicas de análisis propuestas para identificar problemas potenciales.
- Desarrollar una pregunta de investigación y plan de investigación.
- Capacitar al investigador en elementos del proceso de investigación.
- Convencer a los patrocinadores que el equipo de investigación es competente y está preparado.
- Convencer a los patrocinadores que el estudio es factible y está bien fundamentado.

II.2.4 Cuestionario.

El cuestionario de un estudio o una investigación es el vínculo entre la fuente de información, el diseño conceptual y los objetivos, por lo que si el cuestionario tiene fallas –aunque se disponga de muestreo adecuado, un plan de análisis bien elaborado, un procesamiento de datos impecable, etc., los resultados lo reflejarán. En la elaboración de un cuestionario, debe considerarse algunos principios relacionados con la secuencia de las preguntas, por ejemplo, ir de lo general a lo particular; de lo simple a lo complejo; de lo público a lo privado. Lo anterior con el propósito de que el entrevistado adquiera confianza y el ambiente de la entrevista sea confortable.

En el caso de instrumentos usados en estudios previos en otros países se debe asegurar que la adecuación de estos no solo es la traducción de idioma o modismos, sino que se requiere todo un proceso de validación para usarlos, es decir, que requiere aplicar varias veces el cuestionario a poblaciones conocidas para asegurar que las respuestas que se obtienen sean las esperadas (Tapia, 2006).

El investigador que no pre-pruebe la ejecución del envío del cuestionario correrá un riesgo considerable (Babbie, 1993). Por ejemplo en el caso que los cuestionarios no quepan en los sobres que se planea utilizar para su envío solo puede ser puesto de manifiesto mediante una prueba en campo.

III Planteamiento del Problema

Dadas las condiciones existentes para la reemergencia de la Tuberculosis y la aparición de variedades resistentes, costos y toxicidad del tratamiento, resulta indispensable conocer la magnitud de casos de tuberculosis farmacorresistentes, así como los medicamentos a los que ha dejado de ser sensible la micobacteria. Estas consideraciones deben ser conocidas a nivel nacional, para que puedan ser información utilizable en todo el país, sin embargo, la complejidad de operar un estudio de este tipo es grande.

La obtención de la prevalencia de farmacorresistencia requiere la implementación en entidades de diversa geografía, condiciones de salud y funcionamiento de los programas, lo que exigirá un importante grado de flexibilidad que, sin afectar la metodología del estudio, que nos permita tener estrategias de laboratorio y logísticas confiables.

Se requiere de instrumentos y metodologías confiables y funcionales en la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en Tuberculosis, por ser este un estudio muy complejo y extenso, cuya implementación directa puede repercutir en el desarrollo y éxito del mismo.

Cuando se realiza una encuesta sin pre-probar los instrumentos o la realización de una prueba piloto, frecuentemente los errores o inconsistencias se detectarán hasta la realización del estudio, lo que conlleva a la obtención de información inadecuada o poco confiable, o bien, puede generar gastos que no se tenían contemplados para intentar corregir o adecuar el desarrollo de la investigación.

Dado lo anterior, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Es adecuada la operación propuesta para la encuesta nacional?

¿Los flujos de información planteados son correctos?

¿Los instrumentos son los adecuados para la encuesta?

IV Justificación

La realización del estudio piloto permitirá:

- Preprobar los instrumentos.
- Evaluar la logística del entrevistado, entrevistador y evaluador.
- Evaluar los procedimientos del Laboratorio (Toma, manejo y envío de la muestra al laboratorio).
- Evaluar la recolección de la información (Oportunidad, veracidad, confiabilidad).

Si se publicarán más resultados de estudios piloto, no solo en relación al objetivo de la investigación, si no del piloto en sí, sería más fácil el diseño de otras investigaciones. Es decir, la divulgación de errores metodológicos ayudaría a otros investigadores a no cometer, o al menos considerar, los mismos errores.

V Objetivos

V.1 *Objetivo General*

- Identificar las áreas de oportunidad e inconsistencias en la operación del diseño de la Encuesta Nacional, que permitan adecuar procedimientos y evaluar metodología.

V.2 *Objetivos Específicos*

- Evaluar la logística de operación (flujos de información).
- Evaluar el cuestionario y otros instrumentos (formato de laboratorio, bitácoras de incidencia e informes del supervisor).
- Identificar costos de operación.

VI Hipótesis

En estudios de esta naturaleza no se requiere de la formulación de una hipótesis, dado que la Universidad Nacional Autónoma de México lo solicita como requisito indispensable en una tesis, formulamos la siguiente hipótesis de trabajo:

Si la dinámica de trabajo de la encuesta nacional de farmacorresistencia en México y los instrumentos no son los adecuados, con el estudio piloto se pondrán de manifiesto las áreas de oportunidad e inconsistencias en el diseño de los mismos. Lo que permitirá adecuar procedimientos de planeación y operación.

VII Metodología

VII.1 *Diseño del Estudio*

Con el fin de validar los instrumentos de recolección de la información, flujos de información, logísticas de manejo de muestras, periodos de tiempo estimados para la integración de la muestra, así como la de evaluar la capacitación de los entrevistadores y de los evaluadores que participarán en el estudio, será realizada una Prueba Piloto del 4 de septiembre al 4 de octubre de 2006, en el estado de Tabasco, en 10 jurisdicciones sanitarias, 25 unidades de salud de dos instituciones, Secretaría de Salud (SSA) e Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Para su realización se propuso un diagrama de flujo de las actividades en campo, en laboratorio y de supervisión en campo, esperamos obtener resultados, tanto de la funcionalidad de los instrumentos (cuestionario, formatos de laboratorio, informes del evaluador, bitácoras de incidencia) así como observaciones de los operativos y sus actividades.

La elección del estado de Estado de Tabasco fue realizada debido a las siguientes consideraciones:

- Acercamiento a las logísticas operativas del proyecto
- Orientación sobre tipo de negociación con otras instituciones
- Riesgo mínimo en la presentación de conflictos
- Posibilidad de seguimiento de casos probables
- Facilidades otorgadas por las autoridades de salud estatales
- Buenas comunicaciones terrestres intraestatales
- Las unidades contempladas para el Estudio Piloto son distintas a las seleccionadas en el estudio nacional
- Estructura de atención primaria con integración de personal de epidemiología, Centros Avanzados de Atención a la Población (CAAP's).
- Programa de Tuberculosis manejado exitosamente (1° lugar en Caminando a la Excelencia)

La información agregada que se obtenga en el Estudio Piloto permitirá un acercamiento al periodo de tiempo que se requiere para que la muestra de la Encuesta Nacional sea completada.

VII.1.1 Operación y flujos de campo

Durante el Trabajo de campo se realizarán una serie de acciones que permitan facilitar los flujos de información, el envío y manejo de muestras, de los cuestionarios, así como de información generada. Estas acciones se encuentran representadas y esquematizadas en el siguiente diagrama de flujo (Figura No1).

A continuación se revisan los pasos propuestos por el diagrama de flujo:

A: Los pacientes acudirán de manera habitual al centro de salud, ya sea a consulta médica, cita de control o subsecuente, o a una revisión programada; cuando el motivo de la consulta sea enfermedad respiratoria con síntomas compatibles con tuberculosis pulmonar será considerado como sintomático respiratorio, cuando el médico lo considere necesario se le solicitarán al paciente las tres muestras necesarias para su estudio por baciloscopía (ya estipulado programáticamente).

1.- El primer paso se realiza en el laboratorio local, donde se confirma el caso de tuberculosis pulmonar por medio de baciloscopía.

2.- La muestra utilizada para la baciloscopía se denominará “Muestra **A**”, la cual es enviada del laboratorio local al Laboratorio Estatal, (observado los criterios de manejo y envío de muestras), el Laboratorio Estatal concentrará las muestras, en caso de que el diagnóstico sea realizado directamente en el Laboratorio Estatal este paso será omitido.

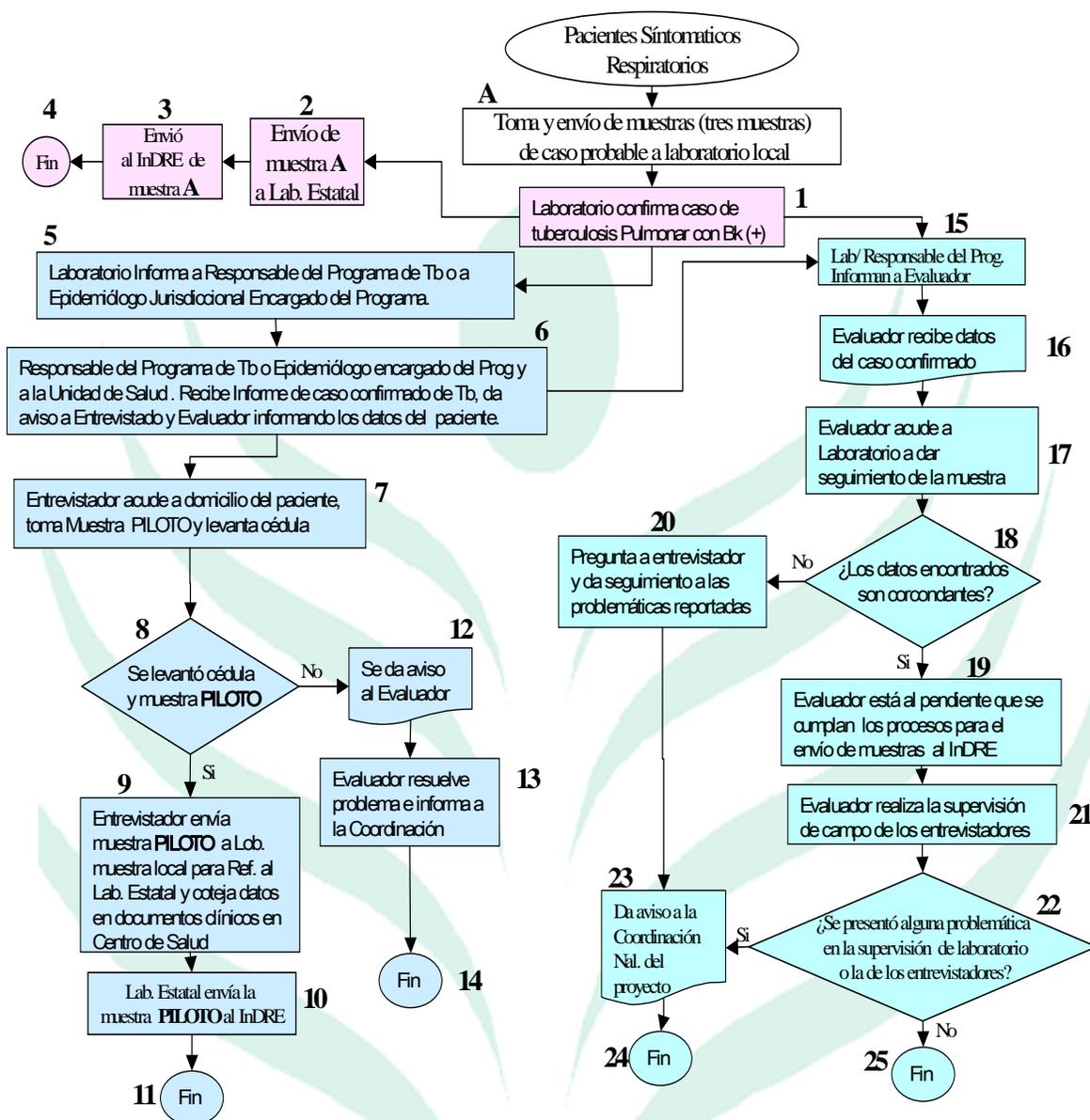


Figura No.1. Diagrama de flujo de la operación en campo de la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en tuberculosis

Es necesario aclarar que la “Muestra A” es cualquiera de las tres baciloscopías enviadas a laboratorio para el diagnóstico de tuberculosis por parte de la unidad de salud (actividad realizada de forma programática, la cual no deberá alterarse, continuándose el envío de las tres muestras para baciloscopía al laboratorio), la elección de esta muestra estará a cargo del responsable de Laboratorio y será aquella que de positivo en la baciloscopía. En caso de que las tres muestras resultaran positivas, se elegirá la de mejor calidad.

3.- El Laboratorio Estatal concentrará la “Muestra **A**”, y realizará el envío por medio de paquetería al InDRE.

4.- Fin de este proceso.

5.- El Responsable del Laboratorio local Informa al Responsable del Programa de Tuberculosis la confirmación de un caso, proporcionándole los datos del paciente de quien se le tomó la muestra. Simultáneamente deberá notificar al Epidemiólogo Jurisdiccional y/o Responsable del Programa, así como al médico de la unidad.

6.- El Responsable del Programa de Tuberculosis dará aviso al Evaluador y al Entrevistador de la existencia del caso, así como los datos que hallan sido acordados para la identificación y ubicación (por cualquier medio, ya sea celular, teléfono fijo, mensaje SMS, etc.) del paciente.

7.- El Entrevistador, previa coordinación con el Centro de Salud, acudirá al domicilio del paciente a realizar la entrevista (cuestionario) y tomará una segunda muestra de expectoración del paciente, a esta muestra se le denominará “Muestra **PILOTO**”.

8.- Sí el Entrevistador realizó la entrevista (cuestionario) y tomó la “Muestra **PILOTO**” exitosamente continuará con el paso 9, en caso contrario o de haberse presentado algún problema (No conseguirse la entrevista y/o la muestra) continuará al paso 12.

9.- Una vez realizada la entrevista, el entrevistador procederá al llenado de los formatos de laboratorio (siguiendo los lineamientos de toma, manejo y envío de muestras al laboratorio) y enviará la “Muestra **PILOTO**” al Laboratorio local, para que sea referido al Laboratorio Estatal. El Entrevistador puede llevar la muestra al Centro de Salud que corresponde al paciente para que sea enviado al Laboratorio local, estatal, o jurisdicción sanitaria; o bien puede trasladarla directamente al laboratorio.

10.- Una vez que el Laboratorio Estatal reciba la “Muestra **PILOTO**”, deberá enviarla al InDRE.

11.- Fin de este proceso.

12.- En el caso de que el Entrevistador no pueda realizar la entrevista, no pueda obtener la “Muestra **PILOTO**” o bien ambas, deberá comunicarse inmediatamente con el Evaluador para que este decida que acciones tomar. El entrevistador atenderá las indicaciones del Evaluador para conseguir la resolución de cualquier contingencia. Cuando sea necesario el Evaluador acompañará al Entrevistador.

13.- Una vez que el Evaluador resuelva de la mejor manera cualquier problema que se haya presentado en la entrevista, deberá dar aviso a la Coordinación Nacional.

14.- Fin de este proceso.

15.- El Responsable del Programa y el Responsable del Laboratorio informarán al Evaluador la confirmación de un caso de tuberculosis por baciloscopía. La razón de esta doble vía de aviso al Evaluador es para garantizar que éste tenga conocimiento de la confirmación de algún caso.

16.- El Responsable del Programa y el Responsable de Laboratorio informarán al Evaluador sobre los datos del paciente (caso), para que sea ingresado al listado nominal.

17.- El Evaluador acudirá a la jurisdicción sanitaria y al laboratorio local a cotejar el informe semanal de casos nuevos.

18.- El Evaluador acudirá al laboratorio estatal para cotejar los datos del paciente. Si los datos concuerdan se continuará con el número 19, de lo contrario se pasará al número 24.

19.- Cuando los datos del paciente sean concordantes, el Evaluador dará el seguimiento pertinente de la “Muestra A”, respecto del cumplimiento de los flujos y condiciones de envío de la muestra, ya sea para ser enviada al Laboratorio Estatal o al InDRE.

20.- Si el Evaluador encuentra alguna discordancia entre los datos que tiene registrados del paciente y los referidos tanto por el Responsable de Laboratorio como por el Responsable del Programa, deberá revisar los datos con el Entrevistador a fin de validar la información.

21.- El Evaluador, una vez realizadas sus actividades en el Laboratorio, hará visitas programadas a las Unidades de Salud, así mismo acudirá con el Entrevistador a realizar la aplicación de un cuestionario y la toma de la Muestra PILOTO, en los casos que sea factible.

22.- Si el Evaluador dentro de las actividades de Vigilancia Epidemiológica y visitas a campo con el Entrevistador no encuentra ninguna problemática, finalizará el proceso, de lo contrario pasará al punto 23.

23.- Cuando exista alguna problemática en los procesos de campo o de laboratorio el Evaluador informará a la Coordinación Nacional del Proyecto.

24.- Fin de este Proceso.

25.- Fin de este Proceso.

VII.1.2 Operación y flujos de laboratorio

Registro de pacientes:

A cada paciente que cumpla con el criterio de inclusión se le asignará un número de serie, el cual será registrado en la solicitud de informe del resultado del examen bacteriológico. Este número de serie permitirá la identificación de la unidad médica donde se hizo el diagnóstico en caso de resultar una cepa resistente o cuando se requiera información adicional.

Los formatos que deberán enviarse son:

1. Solicitud de informe del resultado del examen bacteriológico (para cada una de las muestras).
2. Formulario de información clínica (Solo con la muestra PILOTO).

El primer formato comprende los resultados de identificación de baciloscopia de las dos muestras de esputo, cultivo, identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y los resultados de sensibilidad hechos en una muestra. Los resultados en esta forma serán llenados por el personal del InDRE (apéndice 4).

VII.1.2.1 Procedimientos de toma de muestras y laboratorio.

Colección del esputo:

Además de la muestra inicial de esputo para el diagnóstico (muestra A), las unidades de salud seleccionadas enviarán otra muestra de esputo al InDRE (muestra Piloto), teniendo un total de dos muestras por paciente.

Cabe señalar que iniciado el tratamiento durante cualquier periodo de tiempo reducirá la probabilidad de obtener un cultivo positivo, por lo que resulta indispensable que las muestras sean obtenidas antes del inicio del tratamiento.

Colección y transporte de las muestras del esputo.

Las muestras de esputo se obtendrán habiendo instruido previamente al paciente para producir esputo en vez de saliva, serán tomadas al aire libre o lejos de otras personas y nunca en espacios cerrados, incluyendo laboratorio, salas de espera o sanitarios.

Los envases convenientes serán rígidos para evitar aplastamientos durante su transporte, tendrán tapa hermética de rosca para prevenir fugas y entrada de agentes contaminantes. Los envases se asegurarán introduciendo cada uno en una bolsa de plástico cerrada con una liga y se empacarán con un material que absorba cualquier derrame o salida del contenido causada por accidentes. Todos los procedimientos implícitos en la manipulación de las muestras para cultivo y pruebas de susceptibilidad se realizarán en un gabinete de bioseguridad.

El transporte de los cultivos de TB presenta riesgos especiales en caso de accidentes o ruptura del envase; por lo que el intercambio de cepas entre laboratorios (nacional, regional o estatal) y el laboratorio supranacional se ajustarán a las regulaciones estipuladas.

Las muestras, que no tardarán más de 48 hrs. en ser procesadas, se mantendrán en un lugar fresco, preferiblemente en refrigeración a 4°C. Cada envase estará etiquetado con el número de registro y los datos de identificación del paciente, fecha de recolección y de envío, así como la muestra de la que se trata (muestra A y muestra Piloto). Ambas muestras se enviarán al laboratorio jurisdiccional con el formato ex profeso. El laboratorio jurisdiccional se encargará de reunir las muestras de los laboratorios locales de esa jurisdicción y enviarlas al InDRE o al laboratorio estatal o regional (según sea el caso) dos veces por semana. Una vez en el InDRE, las muestras para cultivo se someterán a un procedimiento de digestión y descontaminación estándar descrito por Petroff (InDRE, 2003).

Cultivos de *M. tuberculosis*

Antes de ser procesadas en el laboratorio de referencia, las muestras de esputo se deben mantener en refrigeración a 4° C. Serán descontaminadas según el método de Petroff. Volúmenes equivalentes de la muestra y de solución de 4% NaOH se mezclarán y dejándose a 37°C por 15 minutos, y después centrifugar a 3000g por 15 minutos, posteriormente se decantará el sobrenadante. El sedimento se neutraliza después (el tiempo total del contacto entre NaOH y la muestra no debe exceder 30 minutos) y se inoculará en dos tubos de Lowenstein-Jensen (LJ) y uno Stonebrink. Este último medio se utiliza para optimizar el crecimiento de *Mycobacterium bovis*.

También se inoculará un frasco de medio líquido BACTEC 12 B, para aumentar la recuperación de aislamientos. Los cultivos se incuban a 37°C por 9 semanas o hasta el crecimiento de colonias.

La primera revisión de los cultivos se realizará a las 48 horas y posteriormente de manera semanal. Si no hay crecimiento a las 9 semanas o no se pudo realizar descontaminación adecuada, los cultivos se desecharán.

Identificación

La identificación preliminar de las cepas estará basada en la detección de BAAR por medio de la tinción de ZN. La identificación de la especie estará basada en las pruebas enzimáticas de producción de niacina, reducción de nitratos, y la de catalasa a 68°C y temperatura ambiente. Las cepas que no se identifiquen como *Mycobacterium tuberculosis* se identificarán mediante PCR-RFLP y cromatografía de gas de alta presión HPLC.

Pruebas de sensibilidad

Las pruebas de sensibilidad se realizarán en el laboratorio supranacional del InDRE por medio de método radiométrico BACTEC 460 según las especificaciones del fabricante y las recomendaciones internacionales.

VII.1.2.2 Flujo de información y de muestras.

Como se muestra en la figura No 1, el médico de la unidad de salud toma las muestras al paciente y las envía al laboratorio para su procesamiento por baciloscopía. Todas las muestras con resultado positivo (+), dos por cada paciente (muestra A y muestra Piloto), se enviarán al laboratorio jurisdiccional, quien se encargará de enviarlas a su vez al InDRE.

En los casos de pacientes con baciloscopía positiva el médico de la unidad (o el personal indicado) llenará el formulario de información clínica. El llenado de este formato se hará mediante entrevista individual con el paciente y mediante la revisión de su expediente clínico. Los pacientes positivos podrán ser casos nuevos o casos con tratamiento previo, en ambas circunstancias deberá llenarse el formulario de información clínica y enviarse las muestras correspondientes.

La DGE será responsable de la coordinación de las entidades federativas participantes y el InDRE. El supervisor nacional (DGE) vigilará la ejecución de la encuesta a nivel nacional, la captura y análisis de la información. Se capturará la información del formato de información clínica y de los resultados del examen bacteriológico enviados por el InDRE, elaborándose informes trimestrales del grado de avance del proyecto. Estos informes se reportarán a USAID, OPS/OMS, y CENAVECE.

VII.1.3 **Capacitación del personal participante en el estudio piloto**

Previo a dar inicio al estudio, se realizó la “Capacitación del Estudio Piloto de la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en Tuberculosis”, dirigida al personal operativo que intervendría en el desarrollo del proyecto, la cual tuvo lugar del 26 al 28 de julio del 2006 en el Hotel Hyatt Villahermosa; durante la cual se abordaron los siguientes temas:

- Generalidades del estudio
- Situación epidemiológica de la tuberculosis en México
- Programa de Acción: Tuberculosis
- Importancia de la Tuberculosis multifarmacorresistente
- Metodología del estudio Piloto
- Importancia del Laboratorio en el diagnóstico de la Tuberculosis
- Toma, manejo y envío de la muestra al laboratorio
- Taller para el adecuado llenado del formato para el envío de la muestra
- Taller de manejo y envío de la muestra
- Papel del Supervisor
- Papel del responsable del programa
- Papel y función del entrevistador
- Papel del responsable del laboratorio

Al final de cada uno de los temas y talleres se realizó una sesión de retroalimentación, con el fin de obtener la mayor cantidad de información para la adaptación del estudio al funcionamiento del programa

A la capacitación asistieron un total 70 personas entre químicos, médicos, enfermeras y otro personal paramédico y administrativo, que se verían involucrados en el proyecto.

Tabla 2. Personal asistente al curso de capacitación.

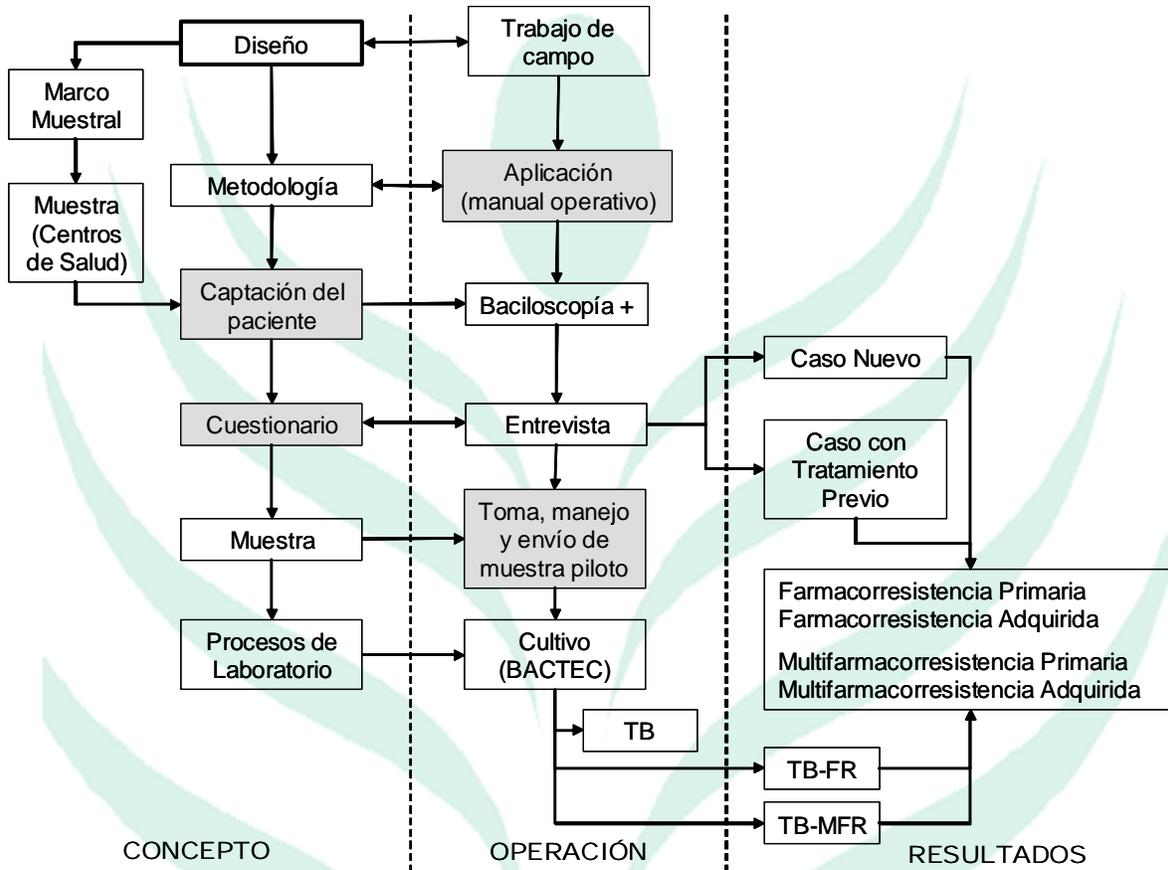
Jurisdicción	Laboratorio	Personal Operativo	Total
BALANCAN	1	8	9
CÁRDENAS	1	4	5
COMALCALCO	1	6	7
CUNDUACAN	1	4	5
EMILIANO ZAPATA	1	2	3
HUIMANGUILLO	1	9	10
JALAPA	0	6	6
MACUSPANA	1	3	4
TACOTALPA	2	5	7
TENOSIQUE	1	3	4
CENTRO*	4	6	10
TOTAL	14	56	70

Fuente: Listas de asistencia Curso de capacitación.

* Personal de la coordinación estatal del proyecto y del LESP.

Los días 24 y 25 de agosto se llevaron a cabo reuniones con el personal involucrado en el proyecto por parte del estado y de acuerdos con las autoridades estatales y jurisdiccionales.

VII.2 *Marco conceptual*



VII.3 Variables

Variable	Conceptual	Operacional
Captación del paciente	Cumplimiento de la definición operacional de caso probable de TB pulmonar en pacientes que acuden a consulta.	Reporte de pacientes con TB pulmonar probable de cualquiera de las unidades participantes en el estudio piloto.
Toma de Muestra	Proceso mediante el cual se obtiene la expectoración (esputo) del paciente probable de TB.	Explicación e indicaciones que el personal de salud da al paciente probable de TB para obtener una muestra que provenga del árbol bronquial y que sea igual o mayor a 3 ml.
Manejo de muestra (embalaje)	Proceso por el cual se prepara la muestra para su envío al laboratorio de referencia.	Acciones realizadas por el personal de laboratorio (Identificación de la muestra, tiempo requerido para su envío, temperatura a la que se maneja, materiales que utiliza para proteger la muestra) para que la muestra se conserve en las mejores condiciones hasta su llegada al laboratorio de referencia
Envío de la muestra	Proceso por el que se traslada la muestra del laboratorio local/estatal al laboratorio de referencia.	Condiciones en la que es trasladada la muestra, durante el viaje y la calidad que tiene la muestra al ser recibida en el laboratorio de referencia.
Entrevista	La aplicación del cuestionario (formulario de información clínica) para la obtención de datos que permitan identificar tratamiento previo.	Situación en la que se realiza la entrevista, permisividad del cuestionario ante la inducción de respuestas, claridad de la ayuda contextual, secuencia y lógica de las preguntas.
Logística del Trabajo de Campo. (Operación)	Actividades mediante las cuales, el evaluador estatal, supervisó, visitó y transmitió la información de los pacientes a los que se aplicaría el cuestionario.	Cumplimiento de los procesos planteados para la localización, reporte y seguimiento de pacientes, conocimiento del personal operativo del proyecto.

VII.4 **Muestra**

Para el estudio piloto fue un muestreo por conveniencia, se consideraron unidades que NO ESTÁN CONTEMPLADAS para la encuesta nacional en el estado de Tabasco. El listado y el mapa de las unidades seleccionadas se encuentran en el anexo VI.

Criterios de selección del estudio

Criterios de Inclusión

- Casos nuevos o previamente tratados de individuos mayores de 18 años con tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopía positiva
- Casos nuevos o previamente tratados de individuos menores de 18 años de edad con tuberculosis pulmonar confirmada por baciloscopía positiva. Previa autorización de padres o tutores

Criterios de Exclusión

- Que el paciente se encuentre en esquema de tratamiento para la tuberculosis

Criterios de eliminación

- Datos incompletos del estudio piloto
- Perdida de ambas muestras (Muestra A y Muestra PILOTO)
- Resultado no interpretable en el cultivo de ambas muestras (Muestra A y Muestra PILOTO).

VII.5 **Plan de análisis**

Debemos recordar que en la implementación del estudio piloto (más tratándose del Estudio piloto de una encuesta) no se contempla la comprobación de una hipótesis, ni la generación de datos para comprobar estadísticamente. Esperamos que se cumplan las logísticas de operación como se describen en esta tesis.

Para la Encuesta Nacional esperamos poder determinar la prevalencia a nivel nacional de resistencia a Isoniazida, Rifampicina, Estreptomycin, Etambutol y Pirazinamida se utilizará como numerador el número de casos nuevos con resistencia a cada una de las drogas y como denominador el número total de casos nuevos.

La prevalencia entre casos retratados se calculará de la misma manera tomando el número de casos con resistencia a cada una de las drogas en casos retratados como numerador y como denominador el número total de casos retratados.

La tasa de prevalencia estimada en función del desempeño del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis se calculará tomando el número de casos nuevos o retratados con resistencia a cada una de las drogas como numerador y el número de casos nuevos o retratados de acuerdo a las diferentes zonas de desempeño del programa. La prevalencia de multifarmacorresistencia será estimada de la misma forma.

VIII Consideraciones Éticas

Este estudio será conducido bajo los lineamientos de la declaración de Helsinki relacionados con investigaciones que involucran a seres humanos. El protocolo de investigación esta realizado en concordancia con el planteado por la Organización Mundial de la Salud y será sometido a su revisión por el Comité de Ética e Investigación del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CENAVECE).

A todos los participantes en la encuesta se les solicitará consentimiento informado firmando una carta de consentimiento (anexo VII), aprobada por el Comité de Ética del CENAVECE. Por ningún motivo, se publicará los nombres de los pacientes participantes en el estudio. Los resultados serán presentados en forma agregada, a fin de garantizar la confidencialidad de los pacientes que colaboren en este estudio.

El estudio será realizado con pacientes confirmados como casos de tuberculosis pulmonar por medio de baciloscopía, se les otorgará el tratamiento especificado en la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud, así mismo aquellos pacientes en los que se demostrase Farmacorresistencia durante la realización de la encuesta, se les brindará el tratamiento correspondiente.

Para la prevención de la Farmacorresistencia se administrará el esquema primario estrictamente supervisado, a todo cada caso nuevo de tuberculosis pulmonar, el tratamiento de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente será de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud en la Guía para la atención de pacientes con tuberculosis multifarmacorresistente. Cubriendo los requerimientos éticos de dar al paciente el mejor tratamiento disponible que existe a nivel local. La Coordinación Nacional del Estudio y las autoridades de salud de los estados determinarán la forma de adquirir y brindar estos tratamientos.

IX Resultados

El día 24 de agosto se sostuvo la reunión con el personal de laboratorio involucrado con el proceso de las baciloscopías, uno de los aspectos más relevantes tratados en la reunión fue la manera en la que debían enviarse las muestras al InDRE; no se aceptó, por inviable, la propuesta de contratar una empresa *ex profeso*, ya que dicha empresa debería “abrir” una sucursal en Villahermosa solo para el desarrollo del proyecto. La mejor opción, por la que se decidió finalmente, fue la de enviar las muestras con la empresa con la que habitualmente se hace, porque uno de los objetivos del piloto es “poner a prueba” los procesos normales de la institución y ver si es posible su adaptación al proyecto. El Evaluador hizo mención también de la necesidad de convocar inicialmente a los epidemiólogos jurisdiccionales.

El personal del IMSS mencionó que se apegaría a la metodología propuesta por el grupo de coordinación nacional del estudio. Una de las peculiaridades a resolver sería la captación de las muestras del IMSS que son interpretadas en laboratorios subrogados, ya que en estos sería difícil pernear; este fue uno de los principales aspectos que fue abordado en los compromisos. Realmente no pudo ser solucionada esta problemática ya que no se registraron casos en el IMSS en el desarrollo del estudio.

Fue en el curso de capacitación donde se planteó por primera vez los inconvenientes y dificultades administrativas con las que se enfrentaría la implementación del proyecto. Una de las principales dudas del personal fue los procedimientos que se seguirían con el laboratorio y el supervisor.

En la retroalimentación los aspectos más relevantes fueron la interacción con el laboratorio y el evaluador, así como el cuestionario, al que se le hicieron las primeras modificaciones.

El día 25 de agosto se llevo a cabo la reunión con los jefes de las jurisdicciones involucradas en el proyecto, con el fin de darles a conocer el protocolo y conseguir las facilidades necesarias para su desarrollo en cada una de las unidades participantes.

Durante el desarrollo del estudio se llevaron a cabo ocho visitas, dos previas al inicio del estudio, cuatro de supervisión durante el levantamiento, una al finalizar la cuarta semana y una visita para elaborar de manera conjunta el informe final. Las visitas estuvieron a cargo del personal del Instituto de Diagnostico y Referencia Epidemiológico, de la Dirección General de Epidemiología, del Programa de Micobacteriosis, la Organización Panamericana de la Salud y por el Evaluador estatal del proyecto.

Las visitas de supervisión se realizaron en las unidades de salud seleccionadas así como en los laboratorios locales y estatales con el propósito de despejar dudas, apoyar en la capacitación y observar el manejo de información, proceso de muestras de laboratorio y logística de las entrevistas, llenado de documentos y manejo de muestras. También se levantaron las impresiones del personal operativo (personal de salud, personal de laboratorios, administradores y entrevistadores) ver anexo 1.

Del cuatro de septiembre al cuatro de octubre, periodo en el que se realizó el estudio, y con los datos hasta el día 25 de octubre se detectaron 104 sintomáticos respiratorios, como se muestra en la siguiente tabla.

MUNICIPIO	MUESTRAS PROCESADAS				TOTAL
	POSITIVAS	NEGATIVAS	PENDIENTES	INADECUADAS	
BALANCAN	1	0	0	0	1
CARDENAS	0	0	0	0	0
COMALCALCO	2	13	0	0	15
CUNDUACAN	0	2	0	0	2
EMILIANO ZAPATA	0	8	0	0	8
HUIMANGUILLO	1	34	0	0	35
JALAPA	0	0	0	0	0
MACUSPANA	0	3	0	1	4
TACOTALPA	0	16	0	0	16
TENOSIQUE	0	23	0	0	23
TOTAL	4	99	0	1	104

Hasta el momento solo se han confirmado cuatro casos positivos, un caso en Balancán, un caso en Huimanguillo y dos casos en Comalcalco.

IX.1 **COMPONENTE OPERATIVO**

A continuación se describen diferentes condiciones que favorecieron o limitaron el desarrollo del proyecto.

Factores que favorecieron el adecuado desarrollo del estudio:

- Voluntad política y soporte financiero inicial de las autoridades estatales para el inicio y desarrollo del estudio.
- Contar con material suficiente para el proceso adecuado y oportuno de las muestras.
- Entusiasmo y motivación por parte del personal que participó en el estudio piloto.
- Coordinación y asesoría por parte del nivel nacional y el evaluador estatal para la ejecución del Proyecto.

- Adecuadas vías de comunicación intraestatales.
- El perfil, la experiencia y el compromiso del Evaluador Estatal fue óptimo.

Factores que limitaron el desarrollo del estudio

- Reporte tardío de los casos confirmados al evaluador estatal
- Llenado deficiente de formatos de laboratorio en el nivel local y estatal.
- Toma, embalaje y envío de muestras inadecuadas del nivel local al nivel estatal y del nivel estatal al InDRE.
- Entrega de formatos de laboratorio y cuestionarios para la entrevista en forma tardía por parte de algunas jurisdicciones.
- Retrazo en el envío de muestras a laboratorio estatal en tiempo y forma.
- Se omitió anotar en los formatos de laboratorio el tipo de muestra que se estaba enviando: Muestra A (la primera positiva) o Muestra B (muestra del estudio piloto).
- En algunas unidades la jurisdicción no entregó los formatos de laboratorio por lo que se utilizaron los formatos oficiales que maneja la Secretaría de Salud.
- Confusión en la selección del formato para el envío de la muestra al InDRE (blanco permanece en la unidad y verde se manda al InDRE).
- Se identificó que en algunas unidades solo se incluyeron a los pacientes del área de responsabilidad y no todo aquel paciente sintomático respiratorio que demande atención.
- Negación de algunas enfermeras de aplicar el cuestionario por considerarlo de alto riesgo laboral. Motivo por lo que los cuestionarios fueron aplicados por personal que no fue previamente capacitado.
- Aún cuando las cuatro muestras recibidas en el InDRE se encontraron en condiciones inadecuadas de acuerdo a los criterios del propio laboratorio, se sometieron al proceso correspondiente; dado lo anterior nos encontramos en espera de los resultados (figura 2).

- Se identificó que el cuestionario aun no está validado y que la capacitación no fue adecuada.

Figura 2: Embalaje inadecuado



Fotografías tomadas en el InDRE, Laboratorio de micobacterias. M. en C. Armando Martínez.

IX.2 **COMPONENTE ADMINISTRATIVO/FINANCIERO**

Como parte de la operación del estudio, las autoridades estatales designaron al Laboratorio Estatal de Salud Pública como el responsable de la administración y ejecución de los recursos financieros.

A continuación se describen los factores que favorecieron los procedimientos administrativos y financieros:

- Experiencia del personal administrativo del Laboratorio Estatal de Salud Pública para el manejo y asignación de recursos.
- Comunicación y permanencia de la Coordinación Nacional en apoyo al área administrativa facilitó la liberación de los recursos.
- Inicio del proyecto con crédito del presupuesto estatal hasta la llegada de los fondos transferidos de OPS.

A continuación se describen los factores que limitaron los procedimientos administrativos y financieros:

- Desconocimiento del procedimiento administrativo del estudio por parte del personal que sustituyó a quien inicialmente tenía esa responsabilidad.
- Desconocimiento de los procesos administrativos estatales para la ejecución y liberación de recursos.
- Inconformidad del personal operativo que asistió a la capacitación por el retraso en el pago de sus viáticos.
- Coincidencia del estudio con los cierres administrativos del estado.

Coincidencia con la certificación ISO-9000 del Laboratorio Estatal de Salud Pública.

X Discusión

Debemos identificar a que personal se le dará una capacitación como tal y a que personal se le debe informar únicamente, involucrando a todas las personas que en determinado momento puedan intervenir en la implementación de la encuesta nacional. Creo que en la operación del piloto debe ponerse mayor énfasis en los aspectos de difusión y capacitación ex profeso del cuestionario; estableciendo tiempos aproximados de las actividades.

La capacitación se dio a las unidades operativas y epidemiólogos de CAAPS, se omitió capacitar al epidemiólogo Jurisdiccional, lo que produjo desconocimiento e interferencia en el objetivo de estudio.

Debemos incluir una guía del cuestionario en el manual de actividades en campo, ya que se facilitarían las cosas al personal operativo. Cabe señalar que la ayuda contextual del cuestionario no fue explotada, haciendo la entrevista poco “estandarizada”. Al paciente se le explicó de una manera clara y precisa como debía proporcionar la muestra, aunque no se consiguió en cantidad adecuada.

La entrevista no debería tomar más de 20 minutos, incluyendo la toma de muestra. Lo que aún no está claro por parte del personal operativo son las necesidades de la muestra para la realización del cultivo y las pruebas de susceptibilidad.

Uno de los casos no fue reportado de manera inmediata, por que no es de notificación inmediata en la NOM, aunque fue captado de indirectamente por el evaluador, lo que demuestra lo poco que se difundió la información a otros niveles.

El muestreo para la prueba pareció no ser el adecuado. Ya que solo se logró reunir el mínimo de casos esperados para la prueba piloto, por lo que se debe estimar el tiempo que nos llevaría reunir el total de la muestra en la encuesta nacional.

Si en lugar de que nuestra unidad de muestreo fuera la Unidad de Salud, debería de ser la Jurisdicción sanitaria, lo anterior con el fin de lograr el número suficiente de casos en la encuesta nacional. Creemos que plantear la muestra de esta manera (que esta de acuerdo con los lineamientos de la OMS) reduciría los gastos en capacitación y operación.

Solo se tendría que capacitar a los laboratorios donde se emiten los resultados y en lugar de tener que capacitar a todo el personal de los centros de salud, solo se capacitaría a un entrevistador a nivel Jurisdiccional, quien podría trabajar de manera más estrecha con el evaluador estatal en la consecución de los casos.

En el caso de tabasco, se hubieran reducido el número de personas a capacitar de 73 a menos de 40. Haciendo énfasis en que estos cuarenta serían para cubrir todos los municipios que participan, difundiendo al resto de personal operativo la información del estudio.

XI Conclusiones

XI.1 **COMPONENTE OPERATIVO/TECNICO**

- Se deberá capacitar a los personajes clave que participarán en el estudio nacional.
- Al finalizar la capacitación se hará entrega del material necesario a cada responsable estatal del estudio nacional.
- Asegurar que los estados participantes se comprometan en el adecuado manejo y envío de las muestras del nivel local al laboratorio estatal y de este al InDRE.
- Seleccionar la mejor estrategia para que la capacitación sea efectiva y permita optimizar los recursos.
- El tiempo entre la capacitación y el inicio del estudio deberá ser corto.
- El evaluador designado para cada estado participante deberá capacitarse en procedimientos del laboratorio, del programa de tuberculosis y en vigilancia epidemiológica.
- Mantener una comunicación permanente con el evaluador estatal para garantizar que los flujos de información y de envío de las muestras se lleven a cabo en tiempo y forma, para evitar la pérdida de los casos identificados.
- Cuidar que durante el seguimiento de la encuesta se recapacite al personal para el llenado de los formatos de laboratorio, cuestionarios y conocimientos generales necesarios para el estudio, así como elaborar tarjetas de recordatorio de cada área involucrada.
- Cruzar los diferentes sistemas de información para corroborar el número de sintomáticos respiratorios y número de casos confirmados.
- Será indispensable que el evaluador estatal y la coordinación nacional acudan periódicamente a las unidades con el fin de identificar y revisar las fuentes de información.

- Identificar oficialmente puntos focales técnicos y administrativos en cada estado, que interactúen con la coordinación nacional y OPS en la coordinación de la ejecución del proyecto y sean estos, quienes difundan la información al resto de los participantes en cada nivel.
- Elaborar un programa operativo de trabajo de campo, que incluya el número de personas y visitas, y un calendario con fechas pre-establecidas que minimice la necesidad de actividades NO programadas.
- Establecer funciones y roles “administrativos” en el marco de este proyecto, e identificar un punto focal que actúe como enlace con la administración del proyecto dentro de OPS.
- Se recomienda desarrollar una guía de supervisión para la coordinación nacional que determine los objetivos de cada visita y las funciones de cada participante que realice la visita a cada estado.
- Enviar un oficio de invitación y un documento informativo a los estados con la mayor información posible, así como con los objetivos del estudio.

XI.2 **COMPONENTE ADMINISTRATIVO/FINANCIERO**

- Realizar un diagnóstico financiero previo y ajustado a la realidad de cada entidad, que valide los costos de cada concepto, para minimizar la posibilidad y frecuencia de reajustes posteriores.
- Elaborar un diagnóstico situacional de cada Entidad Federativa y determinar las mejores opciones administrativas disponibles que permitan transferir los recursos financieros a los estados para este proyecto.
- Los viáticos y gastos de camino deberán ser calculados acorde al tabulador establecido en cada estado, para armonizar los recursos de acuerdo al marco financiero-operativo de cada lugar donde se trabaje y facilitar la comprobación fiscal.
- De igual forma, los viáticos y gastos de la coordinación nacional, deberán ser previamente determinados y ajustados a las normas correspondientes a

ese nivel, especificando los requerimientos administrativos de liquidación de OPS para ambos casos.

- Identificar personal que cumpla con las especificaciones que manda la ley laboral del país, para que quien colabore con el proyecto, pueda ser adecuadamente remunerado.
- El InDRE deberá contar con su licencia ante las instancias correspondientes para la continuidad del proceso de compra y entrega en sus instalaciones de la totalidad de los reactivos necesarios para el estudio.

XII Recomendaciones

- Verificación del tamaño de la muestra.
- Adecuar las Licencias del InDRE.
- Validación del Cuestionario.
- Realizar diagnóstico financiero y mecanismos de transferencia de los Estados.
- Adecuación del presupuesto.
- Adecuación y simplificación del material de apoyo del estudio.
- Elaboración del documento informativo anexo al oficio de invitación a los estados.
- Selección de alternativas de capacitación.
- Selección de evaluadores estatales y coordinador operativo nacional.
- Desarrollo de un software para el registro y seguimiento de los casos.
- Planear la logística para el levantamiento de la encuesta nacional.

XIII Referencias Bibliográficas

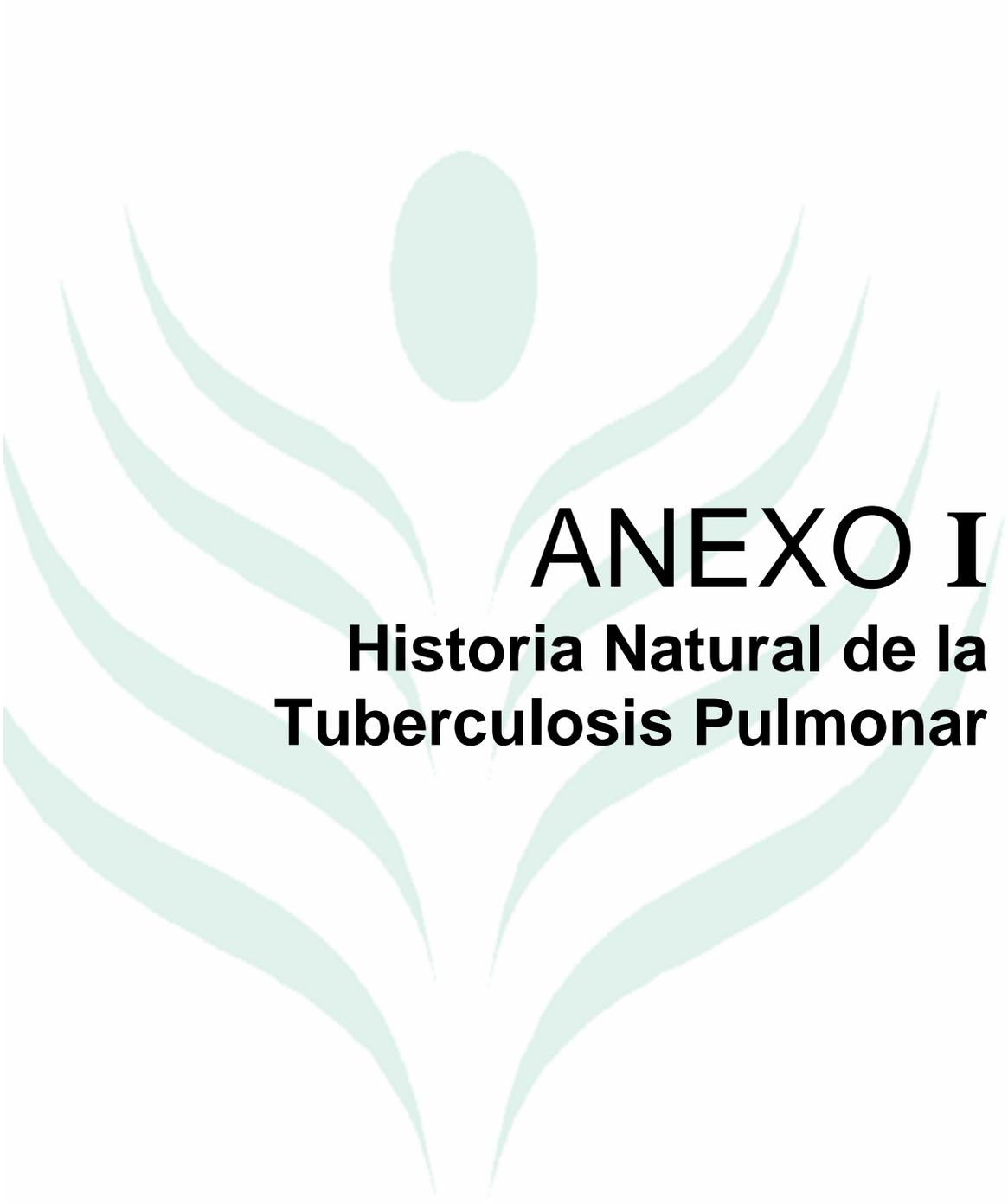
- Babbie ER. Métodos de Investigación por Encuesta. Fondo de Cultura Económica S.A. de C.V. México 1993.
- Chanteau S, Rasolofo V, Ramarokoto H, Rasolonalona T, Ratsirahonana O, Ratsitorahina M, et al. Anti-tuberculosis drug resistance in Madagascar in 1994-1995. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997. 1(5):405-410.
- Cohn ML, Middlebrook G, Russell WF Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *J Clin Invest.* 1959;38:1349-55.
- Demissie M, Gebeyehu M, Berhane Y. Primary resistance to anti-tuberculosis drugs in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997. 1(1):64-67.
- Dosso M, Bonard D, Msellati P, Bamba A, Douhourou C, Vincent V, et al. Primary resistance to antituberculosis drugs: a national survey conducted in Côte d'Ivoire in 1995-1996. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999. 3(9): 805-809.
- El Baghadadi J, Lazraq R, Ibrahimy S, Bouyad Z, Guinet R, Benslimane. Survey of primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Casablanca, Morocco. . *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997. 1(4):309-313.
- Espinal MA, Baez J, Soriano G, Garcia V, Laszlo A, Reingold AL, Sanchez S. Drug-resistant tuberculosis in the Dominican Republic: results of a nationwide survey. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998. 2(6):490-498.
- Fauci AS, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ª Edición. Ed. McGraw-Hill. España 1998
- Garcia-Garcia ML, Valdespino-Gomez JL, Palacios-Martinez M, et al. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Publica Mex.* 1995;37:539-548.
- González-Saldaña N. Infectología clínica pediátrica. 5ta edición. Ed. Trillas. México 1996.
- Granich MR, Binkin JN, Balandrano S, Castro GK, Tappero JW, et al. Survey of Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in 3 Mexican States, 1997. *Arch Intern Med.* 2000 Vol 160(3): 639-644.
- Heymann DL, Editor. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª Edición. OPS 2005.
- Hulley SB, et al. Designing Clinical Research, Second Edition. Lippincott Williams &Wilkins. USA 2001
- Kim SJ, Bai GH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. . *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997. 1(4):302-308.
- Kochi A, Vareldzis B, Styblo K. Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol* 1993; 144:104-10.

- Laszlo A, Kantor IN. A random sample survey of initial drug resistance among tuberculosis cases in Latin America. Bull World Health Organ. 1994;84:603-610.
- Manual de Técnicas de Laboratorio para el Examen Baciloscópico. Secretaria de Salud. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Primera Edición. 2003.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992; 257:1064-73.
- Nota descriptiva OMS Número 104. Revisada en marzo de 2006
- Olvera CR. Farmacorresistencia secundaria en tuberculosis. Tendencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2001;14(3);151-159.
- Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Engl J Med 1998;338: 1641-9.
- Peter CR, Schultz E, Moser K, et al. Drug resistance pulmonary tuberculosis in the Baja California-San Diego County border population. West J Med. 1998;169: 208-213.
- Restrepo A. Robledo J. Enfermedades Infecciosas. Corporación para investigaciones Biológicas (Serie PALTEX). 6ª Edición. Medellín, Colombia 2004
- Sifuentes OJ, Ponce de Leon A, Camacho MF, et al. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en pacientes mexicanos: Características clínicas y factores de riesgo. Rev Invest Clin 1995; 47(4): 273-281.
- Short TH, Pigeon JG. Protocols and Pilot Studies: Taking data collection Project Seriously. Journal of Statistics Education. Vol. 6 No. 1. 1998
- SSA/DGE. Información Epidemiológica de Morbilidad 2005, Versión Ejecutiva. 1ª Edición. Dirección General de Epidemiología. México DF. Mayo de 2006.
- Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velásquez O, et al. Metodología de Encuestas. En: Roberto Tapia Conyer, editor. El Manual de Salud Pública. México: Intersistemas, 2006: pp131-171.
- Tounggousova OS, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangels, Russia. Int J Tuberc Lung Dis. 2002. 6(5):406-414.
- Trébuck A, Anagonou S, Gninafon M, Lambregts K, Boulahbal F. Prevalence of primary and acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs in Benin after 12 years of short-course chemotherapy. . Int J Tuberc Lung Dis. 1999. 3(6):466-470.
- Tsogt G, Naranbat N, Buyankhisig B, Bathkhuyag B, Fujiki A, Mori T. The Nationwide Tuberculosis Drug Resistance Survey in Mongolia, 1999. Int J Tuberc lung Dis. 2002. 6(4):289-294.
- Van Teijligen ER, Hundley V. The importance of pilot studies. Social Research Update 2001. Issue 35

- WHO report 2006. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva 2006, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.362).
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No. 2. Prevalence and Trends. World Health Organization. Geneva 2000. (WHO/CDS/TB/200.278)
- WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Guidelines for surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis. Second Edition. World Health Organization. Geneva 2003. (WHO/TB/2003.320-WHO/CDS/CSR/RMD/2003.3).



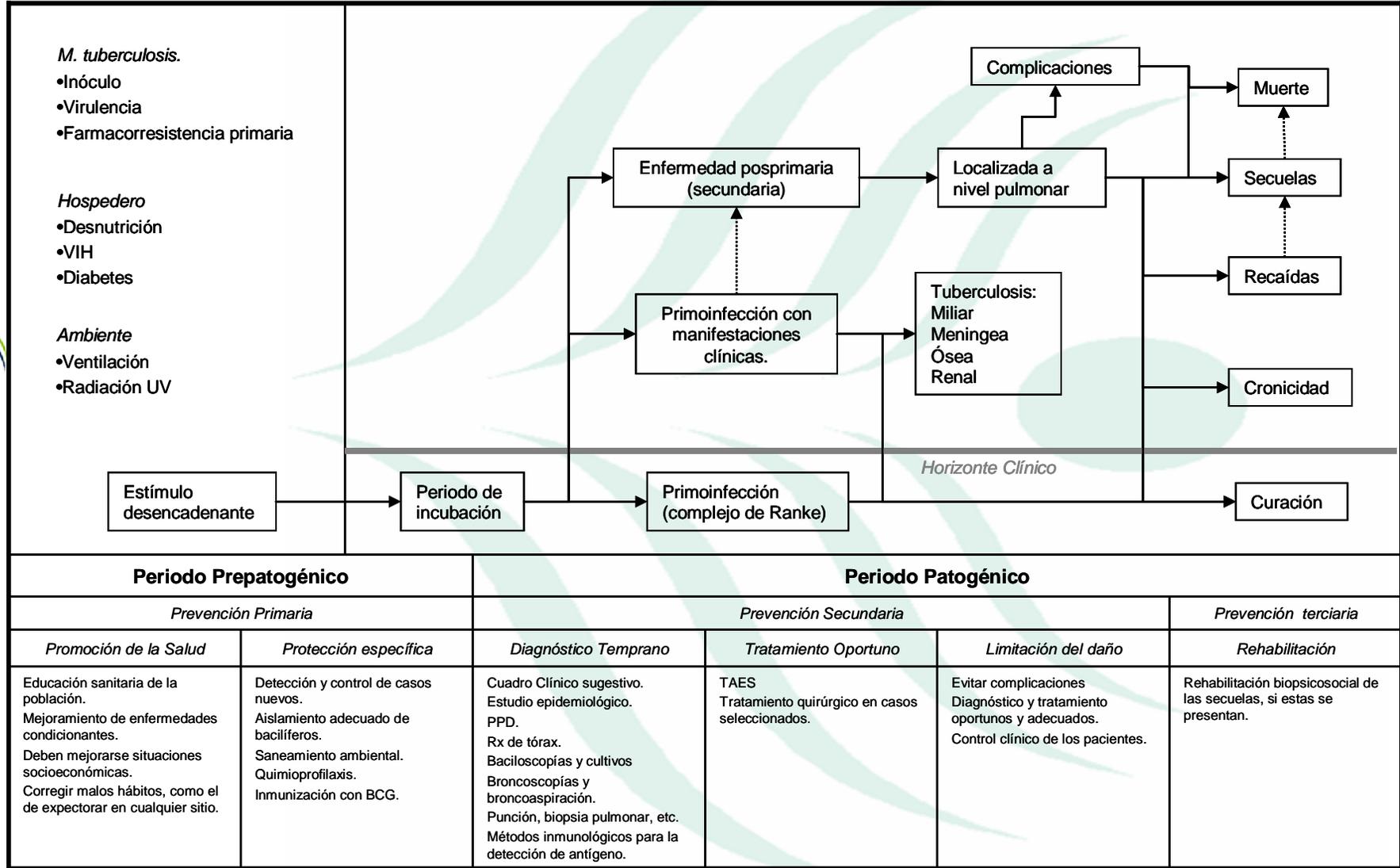
ANEXOS



ANEXO I

Historia Natural de la Tuberculosis Pulmonar

HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR





ANEXO II

Esquemas de Tratamiento

Tabla 1. Fármacos antituberculosis de primera línea

Fármacos	Presentación	Dosis Diaria:			Dosis intermitentes (a):		Reacciones adversas
		Niños mg/kg peso	Adultos mg/kg peso	Dosis máxima/día	Niños mg/kg	Adultos dosis total máxima	
Isoniacida (H)	Comprimido 100 mg	5-10	5-10	300 mg	15-20	600-800 mg	Neuropatía periférica Hepatitis
Rifampicina (R)	Cápsulas 300 mg Jarabe 100 mg x 5 ml	15	10	600 mg	15-20	600 mg	Hepatitis Hipersensibilidad Interacciones medicamentosas
Pirazinamida (Z)	Comprimido. 500 mg	25-30	20-30	1,5-2 g	50	2,5 g	Gota Hepatitis
Estreptomina (S) (b) (c)	Frasco, ampula 1 g	20-30	15	1 g	18	1 g	Vértigo Hipoacusia Dermatitis
Etambutol (E) (d)	Comprimido 400 mg	20-30	15-25	1200 mg	50	2 400 mg	Alteración de la visión

(a) 3 veces por semana, según la tabla de referencia.

(b) Enfermos con menos de 50 kg de peso y mayores de 50 años, mitad de la dosis.

(c) No utilizar durante el embarazo.

(d) En niños menores de 8 años, debe ser usado con precaución, ocasionalmente se puede asociar a neuritis óptica.

Fuente: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM- 006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

Tabla 2. Tratamiento primario acortado

Fase intensiva		
Fármacos	Dosis	Esquema
Rifampicina (R)	600 mg	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis. Administración en una toma.
Isoniacida (H)	300 mg	
Pirazinamida (Z)	1 500 mg a 2 000 mg	
Etambutol (E)	1 200 mg	
Fase de sostén		
Fármacos	Dosis	Esquema
Isoniacida (H)	800 mg	Intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis. Administración en una toma.
Rifampicina (R)	600 mg	

En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso en dosis máxima y con fármacos en presentación separada, como se indica en la tabla 1 (véase la tabla).

Modificado de: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM- 006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

Tabla 3. Retratamiento primario acortado

Fase intensiva:		
Fármacos	Dosis (Separados)	Esquema
Rifampicina (R)	600 mg	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis. Administración en una toma.
Isoniacida (H)	300 mg	
Pirazinamida (Z)	1 500 mg a 2 000 mg	
Etambutol (E)	1 200 mg	
Estreptomina (S)	1g IM	
Fase de intermedia:		
Fármacos	Dosis	Esquema
Rifampicina (R)	600 mg	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 30 dosis. Administración en una toma.
Isoniacida (H)	300 mg	
Pirazinamida (Z)	1 500 a 2 000 mg	
Etambutol (E)	1 200 mg	
Fase de sostén		
Fármacos	Dosis (Separados)	Esquema
Isoniacida (H)	800 mg	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 80 dosis. Administración en una toma.
Rifampicina (R)	600 mg	
Etambutol (E)	1 200 mg	

En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso en dosis máxima y con fármacos en presentación separada, como se indica en la tabla 1 (véase la tabla).

Modificado de: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM- 006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

Tabla 4. Fármacos antituberculosis de segunda línea

Fármaco	Dosificación en adultos	Efectos adversos	Vigilancia	Acciones
Amikacina (Ak)	15-20 mg/kg/día Dosis máxima 1 g/24 hrs.	Reacciones adversas de todos los aminoglucósidos: Necrosis tubular e Insuficiencia renal crónica.		En caso de cursar con elevación de azoados en sangre ajustar dosis del fármaco según la fórmula para cálculo de depuración de creatinina.
Kanamicina (Kn)	15-20 mg/kg/día Dosis máxima 1g/24 hrs.	El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la administración concomitante de Ciclosporina A, Vancomicina, Anfotericina B y radiocontrastes.	Realizar determinación de urea y creatinina en sangre cada 30 días.	En caso de cursar con hipoacusia: valoración neurológica y si cuenta con el recurso, valoración audiométrica.
Capreomicina (Cp)	20 mg/kg/día Dosis máxima 1g/24 hrs. Agentes bactericidas para organismos extracelulares	Hipoacusia y sordera irreversible. Rara vez, bloqueo neuromuscular reversible.		Ajustar dosis y sólo en caso necesario suspender medicación.
Ciprofloxacina (Cip)	500 mg/12 hrs. 7,5-15 mg/ kg/día	Las fluoroquinolonas pueden producir: Náuseas, vómitos, gastritis. Artralgias. Toxicidad SNC: cefalea, vértigo, rara vez crisis convulsivas y fotofobia.	Determinación de urea.	Iniciar tratamiento antiácido con bloqueadores H2 o sucralfato. En caso necesario bajar dosis del fármaco, sin poner en riesgo la pauta terapéutica. Utilizar analgésicos, iniciar tratamiento con AINES y rehabilitación, bajar dosis del fármaco, sin poner en riesgo la pauta terapéutica. Estos síntomas por lo general mejoran con el tiempo aun sin intervención. En caso de toxicidad del SNC suspender medicación.
Ofloxacina (OfI)	400 mg/12 hrs. 7,5-10 mg/kg/día			
Pirazinamida (Z)	1 500 mg/24 hrs. 15-30 mg/kg/día	Artropatía gotosa, hepatitis toxica (<2% si no se rebasa la dosis estandarizada), irritación gástrica, fotosensibilidad.	Vigilar bilirrubinas y Transaminasas cada dos meses. Determinación de ácido úrico si existen síntomas articulares.	Disminuir la dosis un tercio en caso de cursar con elevación de las transaminasas. Iniciar alopurinol en caso de persistir con artralgias e hiperuricemia.
Etionamida (Eth)	500-1 000 mg/día 10-15 mg/kg/día 1-3 dosis/día	Gastritis, neuropatía periférica, depresión, hepatitis, crisis convulsivas.	Vigilar bilirrubinas y transaminasas cada dos meses.	Iniciar tratamiento antiácido con bloqueadores H2 o sucralfato. Se disminuye el riesgo de neuropatía utilizando piridoxina 300 mg/24 hrs.
Protionamida (Pth)	500-1 000 mg/día 10-15 mg/kg/día 1-3 dosis/día Bacteriostáticos para organismos extracelulares	Hipoglucemia. Otros efectos: exantema, púrpura, estomatitis, ginecomastia, irregularidad menstrual y posible teratogenicidad.	Detectar oportunamente síntomas clínicos orientadores a hipoglucemia.	En caso de depresión iniciar psicoterapia de apoyo individual o grupo, valorar inicio de fármacos antidepresivos, disminuir la dosis del fármaco. Fomentar autocuidado del paciente y en casos graves de hipoglucemia corregir de inmediato con solución glucosada al 50% por vía parenteral.

Fuente: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM- 006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

TABLA 5.- Retratamiento estandarizado con fármacos de segunda línea.

Fase intensiva 90 dosis			
Medicamentos	Dosis/día	Duración en meses	Presentación
Capreomicina	1 g	3	Fco. Amp. 1 g
Protionamida	750 mg	3	Tab. 250 mg
Ofloxacina	800 mg	3	Tab. 400 mg
Pirazinamida	1 500 mg	3	Tab. 500 mg
Fase de mantenimiento 450 dosis			
Medicamentos	Dosis/día	Duración en meses	Presentación
Protionamida	750 mg	15	Tab. 250 mg
Ofloxacina	800 mg	15	Tab. 400 mg
Pirazinamida	1 500 mg	15	Tab. 500 mg

En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso

TABLA 6.- Retratamiento estandarizado alternativo con fármacos de segunda línea

Fase intensiva 90 dosis			
Medicamentos	Dosis por día	Duración en meses	Presentación
Kanamicina	1 g	3	Fco. Amp. 1 g
Protionamida	750 mg	3	Tab. 250 mg
Ciprofloxacina	1 g	3	Tab. 250 mg
Pirazinamida	1 500 mg	3	Tab. 500 mg
Fase de mantenimiento 450 dosis			
Medicamentos	Dosis por día	Duración en meses	Presentación
Protionamida	750 mg	15	Tab. 250 mg
Ciprofloxacina	1 g	15	Tab. 250 mg
Pirazinamida	1 500 mg	15	Tab. 500 mg

En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso.
Los fármacos que componen ambos esquemas nunca deben mezclarse ni sustituirse.



ANEXO III

Instructivo para el llenado de la solicitud e informe de resultado del examen bacteriológico



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN DE LA SALUD
CENTRO NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CONTROL DE ENFERMEDADES
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS

SECRETARIA DE SALUD

"PREVALENCIA DE RESISTENCIA A FARMACOS ANTITUBERCULOSIS"

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE LA SOLICITUD E INFORME DEL RESULTADO DEL EXAMEN BACTERIOLÓGICO.

Este formato deberá ser llenado con todos los datos que se indican, por cada una de las muestras que se envíe al laboratorio.

Cuadro parte superior derecha.

Diagnóstico Muestra A, Muestra PILOTO: Marcar con una "x" en el cuadro correspondiente cuando se trate de la muestra A (muestra positiva identificada) o muestra PILOTO (muestra consecutiva de la primera positiva).

Número de expediente: Se anotará en número del expediente del enfermo.

Recto de la solicitud.

Unidad de salud solicitante: Se anota el tipo de unidad (centro de salud, clínica, hospital, etc.), la localidad, jurisdicción, municipio en donde se encuentra la unidad y el estado al que pertenece.

Institución: Se marca con una "x" la institución a la que pertenece la muestra.

Nombre: Registrar apellido paterno, materno y nombre o nombres.

Edad: Anotar en el cuadro respectivo la edad en años cumplidos.

Sexo: Marcar con una "x" la letra F (femenino) o M (masculino), para marcar el sexo al que pertenece la persona examinada.

Domicilio: Anotar el domicilio particular del paciente, calle y número, colonia, barrio, sector, etc.

Tipo de muestra: Anotar si la muestra es expectoración, jugo gástrico, etc.,

Calidad: Marcar con una "x" si es adecuada (mucopurulenta) o inadecuada.

Enfermo: Se anota si el enfermo es nuevo o fue tratado anteriormente.

Baciloscopia: Marcar con una "x" el cuadro, si se solicita baciloscopia (para diagnóstico se examinan tres muestras).

Cultivo: Marcar con una "x" el cuadro, si se solicita cultivo. (Este estudio se realiza en el Laboratorio Estatal o en el INDR)

Fecha de toma de la muestra A: Registrar la fecha, (día, mes y año) en que se envía la muestra A al laboratorio.

Fecha de envío de la muestra A: Registrar la fecha, (día, mes y año) en que se envía la muestra A al laboratorio.

Fecha de toma de la muestra PILOTO: Registrar la fecha, (día, mes y año) en que se envía la muestra PILOTO al laboratorio.

Fecha de envío de la muestra PILOTO: Registrar la fecha, (día, mes y año) en que se envía la muestra PILOTO al laboratorio.

Solicitante: Nombre y firma del médico que solicita el examen.

Laboratorio: Anotar la localidad, jurisdicción y la entidad federativa del laboratorio que realiza el examen.

Número de laboratorio: Anotar el número de laboratorio que corresponde a la muestra examinada.

Fecha de informe de resultado: Anotar el día, mes y año en que se informa el resultado.

Laboratorista: Anotar el nombre y firma de quien efectuó el examen de baciloscopia y/o cultivo.

Resultado.

Baciloscopia: Marcar con una "x" en el cuadro respectivo, el resultado obtenido en la lectura: Si es negativo (-), si el resultado es de 1 a 9 bacilos (BAAR), se anotará el número exacto de bacilos que se hayan encontrado en 100 campos. (Ej. 5 bacilos) o positivo de (+), (++) o (+++).

Cultivo: Marcar con una "x" en el cuadro correspondiente si el resultado del cultivo es negativo (-), si el cultivo es positivo con menos de 20 colonias se anotará el número de colonias, si es positivo con más de 20 colonias se marcará una "x" en positivo de (+), (++) o (+++) según el número de colonias que tenga el cultivo o contaminado; si el medio de los tubos sembrados se licuó o muestra algún tipo de contaminación.

MAGA 23/08/2006



ANEXO IV

Solicitud e informe de resultado del examen bacteriológico



SECRETARÍA DE SALUD
PROGRAMA NACIONAL DE MICOBACTERIOSIS
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS
SOLICITUD E INFORME DEL RESULTADO DEL EXAMEN BACTERIOLÓGICO

DIAGNOSTICO	MUESTRA: A
	MUESTRA: PILOTO
No. EXP.	

ESTUDIO NACIONAL DE FARMACORESISTENCIA

UNIDAD DE SALUD SOLICITANTE				
Tipo	Localidad	Jurisdicción	Estado	
INSTITUCION:	SSA <input type="checkbox"/>	IMSS <input type="checkbox"/>	OPORTUNIDADES <input type="checkbox"/>	ISSSTE <input type="checkbox"/> OTRAS _____

NOMBRE			EDAD		
Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre(s)	SEXO	F	M
DOMICILIO					
Calle y número	Colonia, Barrio Sector, Etc.	Localidad	Jurisdicción	Estado	

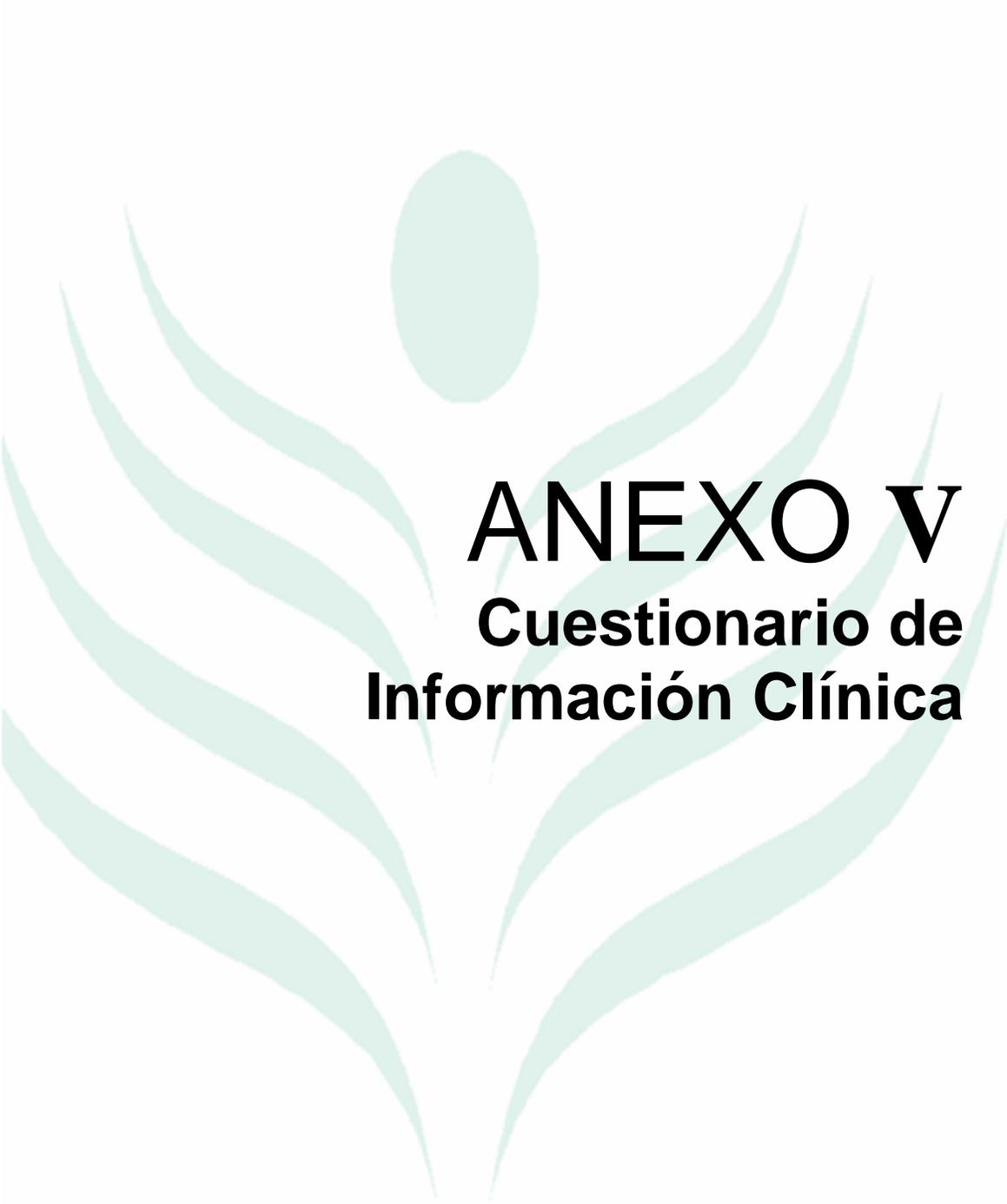
TIPO DE MUESTRA: _____	CALIDAD: ADECUADA, MUCOPURULENTO()	INADECUADA, SALIVA()
------------------------	-------------------------------------	-----------------------

Enfermo:	Nuevo <input type="checkbox"/>	Antes tratado <input type="checkbox"/>
----------	--------------------------------	--

BACILOSCOPIA <input type="checkbox"/>	FECHA DE TOMA DE LA MUESTRA A:			FECHA DE TOMA DE LA MUESTRA B:			MEDICO SOLICITANTE	
	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año		Nombre completo y firma
	FECHA DE ENVIO DE LA MUESTRA A:			FECHA DE ENVIO DE LA MUESTRA B:				
CULTIVO <input type="checkbox"/>	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año		

LABORATORIO:		RESULTADO					
Localidad	Jurisdicción	BACI- LOS- COPIA	NEGATIVO (-)	<input type="checkbox"/>	POSITIVO (++)	<input type="checkbox"/>	
Estado	NUMERO DE LABORATORIO DADO A LA MUESTRA: A _____		De 1 a 9 BAAR _____	POSITIVO (+)	<input type="checkbox"/>	POSITIVO (+++)	<input type="checkbox"/>
FECHA DE INFORME DEL RESULTADO	Día Mes Año	C U L T I V O	NEGATIVO (-)	<input type="checkbox"/>	POSITIVO (++)	<input type="checkbox"/>	
LABORATORISTA:			POSITIVO, NUMERO DE COLONIAS _____	POSITIVO (+)	<input type="checkbox"/>	POSITIVO (+++)	<input type="checkbox"/>
Nombre completo y firma			POSITIVO (+)	CONTAMINADO	<input type="checkbox"/>		





ANEXO V

Cuestionario de Información Clínica



**Estudio Piloto de la Encuesta Nacional de
Farmacorresistencia en Tuberculosis**

**CUESTIONARIO DE
INFORMACIÓN CLÍNICA**



IDENTIFICACION DEL PACIENTE

En caso de que la localidad no cuente con calles ni números es necesario ubicar el domicilio del paciente por medio de una referencia geográfica. Por ejemplo: frente al centro de salud, junto a la iglesia, etc.

Presentación: *Me llamo (nombre del entrevistador) y trabajo para el sector salud. Actualmente estamos realizando un estudio sobre la resistencia a fármacos contra la tuberculosis en el país y solicitamos su colaboración. Toda la información que proporcione será de carácter confidencial y será usada para fines de investigación que sirva para lograr el control de la enfermedad. A continuación solicitamos sus datos personales y de referencia.*

Apellido paterno: _____

Apellido materno: _____

Nombre(s): _____

Sexo: Hombre 1 Mujer 2 Edad: _____ años

Nacionalidad: Mexicana 1 Otra (especificar) 2 _____

Domicilio: _____
Calle No. Ext. No. Int.

Localidad: _____

Colonia: _____

Municipio o delegación: _____

Teléfono Particular: _____ Celular: _____

Teléfono localidad: _____

SECCIÓN I DATOS REFERIDOS POR EL PACIENTE

Mediante interrogatorio directo debe obtener información del estado actual y de padecimientos pulmonares anteriores del paciente, buscando intencionadamente historia de tuberculosis pulmonar y su tratamiento.

Presentación: Ahora le voy a hacer unas preguntas sobre su estado de salud, de las medicinas que ha tomado y de los estudios de laboratorio que le han hecho.

1. ¿Antes de esta ocasión ha tomado tratamiento para tuberculosis?

SI 1 → *pase a la sección II (pag. 6).*

No 2 → *continúe con el cuestionario*

2. ¿Desde cuándo está usted enfermo?

día	mes	año

3. ¿Ha presentado estas mismas molestias antes de esta ocasión?

SI 1

NO 2

4. ¿Ha tenido usted síntomas de enfermedad pulmonar antes de esta ocasión?

Puede marcar más de una opción.

Flema con sangre 1

Dolor de pecho 2

Tos 3

Escupir sangre 4

5. Antes de esta ocasión, ¿Le han tomado radiografías de los pulmones?

SI 1

NO 2

6. Antes de esta ocasión ¿le han hecho el examen de la flema (gargajo)?

SI 1

NO 2

7. ¿Alguna vez ha tomado medicinas para la tuberculosis por más de un mes?

SI 1 → *continúe con la pregunta 8*

No 2 → *pase a la pregunta 9*

8. ¿Cuáles medicinas ha tomado?

Puede marcar más de una opción.

Isoniacida (H) 1 Rifampicina (R) 2 Pirazinamida (Z) 3
Etambutol (E) 4 Protionamida 5 RIFINAH (R+H) 6
RIFATER (H+Z+R) 7

9. ¿Se ha inyectado medicamentos para la tuberculosis por más de 30 días?

SI 1 → *continúe con la pregunta 10*

NO 2 → *pase al final de la Sección I*

10. ¿Cuáles le han inyectado?

Puede llenar más de una opción.

Estreptomicina (S) 1 Kanamicina 2 Amikacina 3
Otra (especifique) 4 _____

FIN DE SECCIÓN I

Después de realizar las preguntas anteriores considera usted que:

¿El paciente recuerda haber tomado tratamiento para tuberculosis anteriormente?

SI 1 → *conteste la sección II (pag. 6).*

NO 2 → *pase a la sección III (pag. 7).*

SECCIÓN II INFORMACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO

Una vez que se confirma la administración previa de fármacos, se deben obtener las características del tratamiento. De lo contrario, debe continuar con la sección III (pag. 7).

NOTA: Todos estos datos deberán ser corroborados en el expediente, tarjeta de registro y control de tratamiento, cuaderno de registro, sistema Epi-tb.

Presentación: Ahora platicaremos del o los tratamientos para tuberculosis que le han dado anteriormente. Es muy importante que recuerde con la mayor precisión las fechas y el nombre de los medicamentos.

1. ¿En qué unidad recibió usted el tratamiento?

Nombre _____

Institución _____

Localidad: _____ Municipio: _____

Estado: _____

2. ¿En qué mes y año inició usted su tratamiento? Mes _____ Año: _____

3.- ¿Cuántas veces ha iniciado tratamiento para la tuberculosis? _____

4.- ¿Qué medicinas le dieron para su último tratamiento de tuberculosis?

Puede llenar más de una opción.

Isoniacida (H) 1 Rifampicina (R) 2 Pirazinamida (Z) 3 Etambutol (E) 4

Protionamida 5 RIFINAH (R+H) 6 RIFATER (H+Z+R) 7 Amikacina 8

Estreptomicina (S) 9 Kanamicina 10

5.- ¿Quién le dio el tratamiento?

Médico 1 Enfermera 2

Otro (especifique) 3 _____

6.- ¿Cuál fue el resultado del último tratamiento?

De acuerdo a lo referido por el paciente.

Curado 1 No curado 2 Se ignora 3

SECCIÓN III INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO

Una vez concluido el interrogatorio directo con el paciente, se deben revisar el expediente, tarjeta de registro y control de tratamiento, cuaderno de registro y otros documentos en la unidad médica a la que el paciente acude con regularidad.

Después de una revisión cuidadosa del expediente clínico y otros documentos disponibles en la unidad de salud, ¿ha descubierto usted que el paciente ha estado en tratamiento de tuberculosis previamente?

SI 1

NO 2

Si la respuesta es **Si**, ¿cuál fue el resultado del último tratamiento?

Curado 1

Abandono 2

Fracaso 3

Tratamiento terminado 4

Referido con seguimiento 5

Referido sin seguimiento 6

Otra (especifique) 7 _____

1. Historia de VIH/SIDA

Si 1

No 2

No registrado 3

2. Uso o abuso de drogas

Si 1

No 2

No registrado 3

3. Diabetes

Si 1

No 2

No registrado 3

4. Tabaquismo

Si 1

No 2

No registrado 3

5. Consumo de Alcohol

Si 1

No 2

No registrado 3

6. Uso o abuso de otras drogas

Si 1

No 2

No registrado 3

7. Observaciones _____

SECCIÓN IV DICTAMEN DEL ENTREVISTADOR

Con base en la información obtenida, esta sección debe ser llenada por el entrevistador.

1.- ¿El paciente ha recibido tratamiento previo para tuberculosis por más de un mes?

Si 1

No 2

No referido 3

2.- Si recibió tratamiento previo, ¿cuál fue el resultado del tratamiento?

Curado 1

Tratamiento terminado 2

Abandono 3

Multitratado 4

Fracaso 5

Recaída 6

Referido 7

Desconocido 8

3.- Si ya inició tratamiento actual, escribir fecha de inicio:

día mes año

SECCIÓN V Observaciones

Este espacio es para que usted comente algún hallazgo del paciente, el centro de salud, la comunidad, sobre el cuestionario, el trabajo de campo, los métodos de recopilación de información o la logística del estudio.

Fecha de llenado de este cuestionario:

día mes año

Nombre del entrevistador:

Firma: _____ Teléfono: _____

Correo electrónico: _____



ANEXO VI

Unidades Seleccionadas

Unidades participantes en el estudio piloto.

Unidad	Institución	Jurisdicción	Casos esperados
C.S.U. 6 N/B Tenosique	SSA	Tenosique	0 – 3
C.S. 1 N/B Benito Juárez	SSA	Tenosique	0 – 1
Hospital Municipal. E. Zapata	SSA	Emiliano Zapata	0 – 1
C.S.U. 4 N/B Balancan	SSA	Balancan	0 – 1
C.S. 1 N/B El Capulin	SSA	Balancan	0 – 1
UMF No 36	IMSS	Balancan	0 – 1
Col. Guayal	SSA	Tacotalpa	0 – 1
Cd. Tacotalpa	SSA	Tacotalpa	0 – 2
Ejido Libertad	SSA	Tacotalpa	0 – 1
Ejido. Fco. I. Madero 2a Sec.	SSA	Tacotalpa	0 – 2
Villa Tapijulapa	SSA	Tacotalpa	1 – 1
Benito González	SSA	Jalapa	1 – 1
Fco. J. Santa Maria	SSA	Jalapa	0 – 1
Nicolás Bravo 2a.	SSA	Macuspana	0 – 2
La Chonita	SSA	Cunduacán	0 – 1
Comalcalco	SSA	Comalcalco	2 – 4
Oriente 2da Secc.	SSA	Comalcalco	0 – 1
Independencia	SSA	Comalcalco	0 – 1
Naranjedo 2a. Secc.	SSA	Cárdenas	0 – 1
C.S.U. Huimanguillo	SSA	Huimanguillo	1 – 1
UMF No. 23	IMSS	Huimanguillo	0 – 1
UMF No. 32	IMSS	Huimanguillo	0 – 2
Macayo Y Naranja 2da.	SSA	Huimanguillo	0 – 1
Chontalpa Villa	SSA	Huimanguillo	0 – 1
San Manuel Villa	SSA	Huimanguillo	0 – 1

Fuente: Catálogo de Unidades, SUAVE.

Unidades participantes en el estudio piloto





ANEXO VII

Consentimiento Informado

ESTUDIO PILOTO DE LA ENCUESTA NACIONAL DE FARMACORRESISTENCIA EN TUBERCULOSIS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le invitamos a participar y a colaborar en un estudio internacional que pretende conocer la frecuencia de la tuberculosis resistente a fármacos. El resultado de esta investigación permitirá controlar la enfermedad y salvar vidas en todo el mundo.

En el caso de que decida aceptar participar voluntariamente en este proyecto, usted deberá dar una muestra de flema en la que se buscará la bacteria que causa la Tuberculosis. Así también autoriza que se utilice la información de un breve cuestionario y los resultados de laboratorio obtenidos de su muestra. Todos los datos de este estudio serán confidenciales por lo que de ninguna manera se utilizará su nombre o cualquier otro dato que permite identificarlo.

Toda la información estará debidamente protegida y solamente tendrán acceso a ella los investigadores del estudio. Los resultados de la encuesta serán publicados de manera grupal, con números, sin nombres y como resultado de una encuesta a nivel nacional.

Si tiene preguntas sobre este proyecto puede comunicarse a la Dirección General de Epidemiología con la Dra. Patricia Cravioto al teléfono: (0155) 55 93 10 11.

Nombre del paciente	Firma o Huella	Fecha

Nombre del Testigo 1	Firma o Huella	Parentesco	Fecha

Nombre del Testigo 2	Firma o Huella	Parentesco	Fecha

**ESTUDIO PILOTO DE LA ENCUESTA NACIONAL
DE FARMACORRESISTENCIA EN TUBERCULOSIS.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD.

Su hijo o el menor de edad bajo su tutela está siendo invitado a participar y a colaborar en un estudio internacional que pretende conocer la frecuencia de la tuberculosis resistente a fármacos. El resultado de esta investigación permitirá controlar la enfermedad y salvar vidas en todo el mundo.

Si usted acepta que su hija (o) o menor de edad bajo su tutela participe en este proyecto, estará autorizando que el menor proporcione una muestra de flema en la que se buscará la bacteria que causa la Tuberculosis. Así también autoriza que se utilice la información de un breve cuestionario y los resultados de laboratorio obtenidos de su muestra. Todos los datos de este estudio serán confidenciales por lo que de ninguna manera se utilizará su nombre o cualquier otro dato que permita identificar a su hija (o) o menor de edad bajo su tutela.

Toda la información estará debidamente protegida y solamente tendrán acceso a ella los investigadores del estudio. Los resultados de la encuesta serán publicados de manera grupal, con números, sin nombres y como resultado de una encuesta a nivel nacional.

Si tiene preguntas sobre este proyecto puede comunicarse a la Dirección General de Epidemiología con la Dra. Patricia Cravioto al teléfono: (0155) 55 93 10 11.

Nombre del paciente	Firma o Huella	Fecha

Nombre del Padre o Tutor	Firma o Huella	Parentesco	Fecha

Nombre del Testigo 1	Firma o Huella	Parentesco	Fecha