

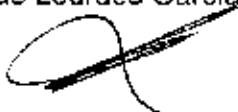
Exposición a humo de leña y tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles de base poblacional.

Dra. Ma. Cecilia Eugenia García Sancho Figueroa.

**Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud, área de conocimiento en Epidemiología.
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Comité tutorial:


Dra. Ma. de Lourdes García García (INSP).



Dr. José Rogelio Pérez Padilla (INER).



Dr. Rogelio Hernández Pando (INCMNSZ).



Sello del Instituto Nacional de Salud Pública





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.

Exposición a humo de leña y tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles de base poblacional.

Dra. Ma. Cecilia Eugenia García Sancho Figueroa.

Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, área de conocimiento en Epidemiología.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Comité tutorial:

Dra. Ma. de Lourdes García García (INSP).

Dr. José Rogelio Pérez Padilla (INER).

Dr. Rogelio Hernández Pando (INCMNSZ).

México, D.F., 22 de septiembre de 2009.

	Índice de contenidos	Página
1.0.	Resumen	4
2.0.	Introducción	5
2.1.	Carga de enfermedad atribuible a la exposición a humo de biomateriales	5
2.2.	Tuberculosis y pobreza	6
2.3.	Asociación entre tuberculosis y exposición a humo de biomateriales en la vivienda	9
2.4.	Concentración de partículas en viviendas con humo de biomateriales	11
3.0.	Justificación del estudio	13
4.0.	Objetivo general del estudio	15
5.0.	Metodología	15
5.1.	Diseño del estudio	15
5.2.	Marco conceptual del estudio	15
5.3.	Población de estudio	17
5.4.	Lugar del estudio	17
5.5.	Selección y evaluación de casos	18
5.5.1.	Definición de caso	18
5.5.2.	Reclutamiento y evaluación de casos	18
5.5.3.	Evaluación de la exposición entre casos	19
5.6.	Selección y evaluación de controles	19

5.6.1.	Definición de control	19
5.6.2.	Selección y evaluación de controles	19
5.6.3.	Evaluación de la exposición entre controles	20
5.7.	Procedimientos del estudio	20
5.8.	Análisis estadístico del estudio	20
6.0.	Resultados	22
7.0.	Discusión	23
7.1.	Hallazgos del estudio	23
7.2.	Comparación con estudios previos	23
7.3.	Discusión metodológica	26
7.4.	Posibles explicaciones a los hallazgos del estudio	31
8.0.	Conclusiones	37
9.0.	Referencias	38
	Tablas	
10.0	Apéndices	
	Apéndice 1. Cartas de consentimiento informado	
	Apéndice 2. Distinción.	

1.0. Resumen de la investigación.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre exposición a humo de biomateriales en el interior de la vivienda y tuberculosis (TB) mediante un estudio de casos y controles de base poblacional.

A partir de un estudio de cohorte de base poblacional de casos de TB que se realiza en la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba Veracruz desde 1995, se diseñó un estudio de casos y controles con casos de base poblacional y controles de vecindario, con una razón caso: control de 1:2. Los casos fueron mujeres con TB bacteriológicamente confirmada, residentes en una comunidad rural (<15,000 habitantes), y con edad ≥ 18 años. Los controles fueron mujeres sin síntomas respiratorios en las últimas dos semanas, sin antecedente de haber padecido TB, que residían en el mismo vecindario o localidad que el caso y con edad ≥ 18 años. Se incluyeron a todos los casos de pacientes TB diagnosticadas en las áreas rurales del estudio y los controles fueron aleatoriamente seleccionados en el mismo vecindario o localidad que el caso. La exposición a humo de leña fue evaluada mediante un cuestionario estandarizado (ATS-DLD-78). El estudio se analizó mediante regresión logística condicional, tomando el vecindario o localidad de residencia como variable de pareamiento. Nosotros encontramos que la frecuencia de exposición a humo de biomateriales durante más de 20 años fue tres veces mayor entre casos que en controles, después de controlar por variables de confusión relevantes (tabaquismo, exposiciones laborales y ventilación, entre otras). En este estudio encontramos una fuerte asociación entre estar expuesto a humo de biomateriales y TB en mujeres residentes de zonas rurales.

2.0. Introducción.

2.1. Carga de enfermedad atribuible a la exposición a humo de biomateriales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido la realización de estudios que documenten la carga de enfermedad debida a la contaminación intradomiciliaria producida por la combustión de biomateriales utilizados en la vivienda en los países en desarrollo. En 2001, la contaminación intradomiciliaria fue el octavo factor de riesgo más importante a nivel global y fue responsable del 2.6% de la carga mundial de enfermedad, con 1.6 millones de muertes atribuibles a este factor, 2.9% del total de muertes en el mundo observadas ese año. [1]

A nivel global, la contaminación intradomiciliaria produce 1.6 millones de muertes debidas a neumonía, a enfermedad respiratoria crónica y a cáncer pulmonar, con una carga de enfermedad global [evaluada en años de vida ajustados por discapacidad (DALYs por sus siglas en inglés), una medida que combina los años de vida perdidos debidos a discapacidad y muerte] que excede en cinco veces a la carga de enfermedad atribuida a la contaminación externa. En países en desarrollo con alta mortalidad, la contaminación intradomiciliaria es responsable de 3.7% de la carga global de enfermedad. [1]

La contaminación intradomiciliaria por humo está fuertemente asociada a la pobreza y afecta principalmente a las mujeres y niños que a otros sectores de la población. [2,3,4] Se considera incluso que la carencia de combustibles limpios es una dimensión central de la pobreza. [5]

2.2 Tuberculosis y pobreza.

La contaminación intradomiciliaria al humo de biomateriales ha sido asociada con una amplia variedad de enfermedades respiratorias, entre ellas la TB. [6] Más aún, en los países de bajos y medianos ingresos, la TB fue la octava causa de muerte más común, con 1.59 millones de muertes y 3.3% del total de muertes en 2001. [7]

De acuerdo al estudio de carga global de enfermedad, el lugar de la TB como causa de muerte en el mundo no cambiará de sitio entre 1990 y 2020. [8] La estabilización mundial de la TB y de hecho su empeoramiento en algunos países, se ha debido entre otros factores, a la epidemia mundial de SIDA [9], al incremento en la pobreza en los países en desarrollo con el abandono subsiguiente de los programas de control [10,11], al envejecimiento de la población que resulta en un aumento en el número de personas de mayor edad con alteraciones en la respuesta inmune [12], y a la emergencia de la TB con resistencia a múltiples fármacos. [13]

La TB ha sido considerada desde hace mucho tiempo como una enfermedad asociada a la pobreza, ya que ésta incrementa el riesgo de infección y enfermedad de diferentes maneras. [14] La elevada tasa de infección y de enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) representa a su vez un factor importante en el sostenimiento de la pobreza en los países en desarrollo. [15] En estudios poblacionales, la pobreza se ha mostrado fuertemente asociada con una elevada incidencia de TB. [16] Otros factores socio-económicos que se han asociado a TB son el pertenecer a una minoría étnica, racial o de inmigrantes [17], niveles educativos bajos, mayor edad [18], al igual que una elevada tasa de

emigración, desempleo y de densidad de población. [19] El gran hacinamiento observado en las viviendas pobres ha mostrado una fuerte asociación con la mortalidad por TB en todos los grupos de edad. [20]

Otros factores de riesgo que se han asociado a un incremento en el riesgo de infección y enfermedad por *M. tuberculosis* y que están también asociados a la pobreza, son los siguientes. Los que se refieren a exposiciones en el interior de la vivienda: exposición pasiva al humo del tabaco, sobre todo en adultos no fumadores [21] y en niños [22,23,24]; el hacinamiento [25], el cual incrementa el riesgo de infección cuando existe en la vivienda una tasa elevada de personas infectadas por *M. tuberculosis* [26,27,28], aún en países de baja incidencia de la enfermedad [29], y la localización de la vivienda en una zona rural [30], lo que estaría a su vez asociado el uso de biomateriales como combustibles. La falta de ventilación en la vivienda incrementa el riesgo de infección, al incrementar el efecto de la exposición a humo de biomateriales. [31] De los factores del huésped que incrementan la susceptibilidad a la TB son: el sexo masculino, para el cual se han descrito una mayor incidencia y mortalidad por TB de transmisión reciente (*M. tuberculosis* con genotipo compartido con la cepa de otros pacientes) y de reactivación (*M. tuberculosis* con genotipo único). [32] El tener menor edad es un factor de riesgo para TB de transmisión reciente [33], aún en países de baja incidencia en los cuales la transmisión de la enfermedad se mantiene exclusivamente entre los grupos más jóvenes. En grupos de mayor edad se observa una mayor frecuencia de TB de reactivación. [34] El consumo crónico de

alcohol aumenta el riesgo de TB [35], de TB de transmisión reciente, como de TB de reactivación. [36,37] Un importante factor de riesgo de TB es el tabaquismo. La asociación entre tabaquismo y pobreza se ha observado desde hace años [38], siendo el tabaquismo significativamente más frecuente entre los grupos empobrecidos. El tabaquismo activo se asocia consistentemente con un riesgo mayor de infección por M. tuberculosis [39] y de desarrollar TB. [23,40,41] Este riesgo es mayor entre fumadores activos que pasivos observándose una relación dosis respuesta entre el número de cigarrillos diarios fumados y el riesgo de adquirir TB. [23,42] Se ha considerado inclusive que el tabaquismo podría explicar las diferencias por sexo en las tasas de incidencia y mortalidad por TB, las cuales son significativamente mayores entre hombres. [43] El análisis sistemático de los estudios que han investigado la asociación entre tabaquismo y TB muestran que el tabaquismo está asociado a un mayor riesgo de infección por M. tuberculosis, de desarrollar TB, de desarrollar formas más graves de TB y de morir por TB. Esta asociación se mantiene al controlar por confusores como edad, sexo, consumo de alcohol e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). [44] Un factor de riesgo conocido de adquirir TB es la desnutrición, asociación que ha sido estudiada desde 1968. [45] La prevalencia de TB es significativamente mayor en los países en donde la malnutrición es endémica [46], existiendo una relación inversa entre un índice de masa corporal bajo (IMC) y un incremento en el riesgo de TB. [47] Existe también malnutrición de micronutrientes en pacientes con síndrome de desgaste con TB, con y sin infección por VIH. [48] La respuesta inmune celular está modulada por el estado nutricional del sujeto; en la

malnutrición proteica se observa una disminución de la respuesta inmune celular [49], especialmente cuando existe deficiencia de vitamina D. [50]

La forma de presentación clínica de la TB varía de acuerdo a condiciones variables de pobreza. En residentes de albergues, la disminución en la función de células T se asoció a TB de transmisión reciente y a TB de reactivación. [51]

Existe una asociación entre inmunosupresión y reactivación de infección latente, atribuida a la pérdida de control de la infección persistente por *M. tuberculosis* en el huésped [52,53,54] y la cual ha sido observada en los ancianos, fumadores, y contactos de pacientes con TB, entre otros. [55,56] La TB de reactivación es frecuentemente observada en pacientes con terapia inmunosupresora [56], infección por VIH [57,58,59,60,61], enfermedades malignas [56] y enfermedades metabólicas, tales como la diabetes mellitus. [62,63] Existen por lo tanto numerosos factores de riesgo que participan de manera combinada en el desequilibrio de la respuesta inmune y que favorecen la reactivación de la TB. [64]

2.3. Asociación entre tuberculosis y exposición a humo de biomateriales en la vivienda.

En los adultos, se ha observado una asociación entre la exposición a humo de biomateriales en el interior de la vivienda y la TB. [47] En un primer estudio realizado en la India, se encontró que esta exposición estuvo asociada a TB tal como fue autorreferida mediante entrevistas en el hogar. Este estudio que incluyó

a 260,162 sujetos, y aquellos que referían vivir en viviendas en donde se utilizaban biomateriales como combustibles reportaron la presencia de TB más frecuentemente que las personas que utilizaban combustibles más limpios [razón de momios (RM) [RM=3.56 (IC95%2.82-4.50)]. El ajustar por varios factores socio-económicos redujo la razón de momios a [RM=2.58 (IC95%1.98-3.37)], sin embargo esta asociación permaneció siendo significativa tanto para hombres como mujeres y para zonas urbanas y rurales. Los autores estiman que dada la elevada prevalencia de la exposición en la India, entre las personas de 20 años y más, la exposición a humo de biomateriales puede explicar el 51% de los casos de TB rurales y 23% de los casos de TB urbanos. [65] En un estudio de casos y controles de base hospitalaria realizado en México para examinar la asociación entre exposición a humo de biomateriales y casos de TB confirmada bacteriológicamente, las razones de momios crudas para la asociación entre exposición a humo de biomateriales y tuberculosis fueron de RM = 5.2 (IC95% 3.1-8.9) para exposición actual y RM = 1.8 (IC95% 1.1-3.0) para exposición pasada. Esta asociación fue observada únicamente entre pacientes que residían en el área metropolitana de la ciudad de México, ya que las áreas urbanas y suburbanas en el centro de México proveyeron la mayoría de los casos y controles. Con respecto a las áreas rurales, el poder del estudio fue bajo y el origen de los pacientes heterogéneo. La razón de momios para el área metropolitana de la ciudad de México y para el centro de México fue de RM =2.4 (IC95% 1.04-5.6), ajustada por edad, sexo, nivel de escolaridad, hacinamiento,

zona de residencia y entidad federativa de nacimiento. En el mismo modelo, el tabaquismo tuvo una razón de momios de $RM = 1.5$ (IC95% 1.0-2.3) para TB. [66]

El efecto de esta exposición es mayor en mujeres, como lo muestran los resultados de la Encuesta Nacional de Salud Familiar en India. La tasa de prevalencia de TB fue 2.4 veces más alta para hombres y 2.7 veces mayor para mujeres, indicando que los efectos del humo generado por biomateriales usados como combustibles para cocinar es mayor en mujeres que en hombres. Este efecto fue estadísticamente significativo para ambos sexos. ($p < 0.0001$). Se ha observado una asociación mayor entre TB activa y la exposición al humo de fuegos utilizados para cocinar en áreas rurales (59%) que en áreas urbanas (23%). [67]

2.4. Concentración de partículas en viviendas con humo de biomateriales

La contaminación intradomiciliaria producida por los humos generados por combustibles de biomateriales incrementa el riesgo de enfermedades respiratorias y de TB en las personas expuestas. [6,68] Los mecanismos de daño de estos agentes son presumiblemente similares a los asociados al humo de tabaco. Las mediciones intradomiciliarias de partículas muestran que las concentraciones de partículas PM10 en cocinas rurales son tres veces mayores durante la preparación de los alimentos que en las cocinas urbanas y que las concentraciones de partículas PM10 son 6.1 veces más altas en las cocinas rurales durante los periodos de preparación de los alimentos que durante los periodos en que no se cocina. [69] La concentración de partículas durante el

periodo cuando se preparan los alimentos es hasta 3.3 mg/m³, cuando los estándares recomendados para proteger la salud son de 0.1 mg/m³. Esto se debe a que las estufas típicas que usan biomateriales (carbón y leña) convierten de 6-20% del combustible en sustancias tóxicas, en productos de combustión incompleta. La eficiencia de la combustión en este tipo de estufas es menor a 100%. [70]

En un estudio realizado en una población rural en México, las concentraciones pico de materia particulada (PM₁₀, partículas con un diámetro de 10 micrones o menos) a menudo excedieron los 2 mg/m³. Comparadas con aquellas personas que cocinaban con gas, el uso actual de una estufa de biomasa estuvo asociado a un mayor reporte de flema, (27 vs. 9%) y a una reducción en el cociente FEV₁/FVC (79.9 vs. 82.8%). Los niveles de FEV₁ fueron 81 ml menores y la tos fue más frecuente [RM = 1.7; IC95%1.0–2.8)] en las mujeres de viviendas con concentraciones más altas de partículas de PM₁₀. [71] Una tendencia similar se ha observado para el cociente de concentración intra y extradomiciliaria. [72] Se ha estimado que en el interior de viviendas pobres, los niveles ambientales de contaminantes son de 10 a 100 veces más altos que los estándares recomendados. [73]

El objetivo de este estudio fue evaluar la exposición intradomiciliaria a humo de biomateriales y su asociación con TB en mujeres residentes de áreas rurales, mediante un estudio de casos y controles de base poblacional. Las características

del huésped, de la vivienda y del ambiente se consideraron como variables de ajuste al evaluar la exposición del estudio.

3.0. Justificación del estudio.

La proporción de enfermedades prevenibles que están asociadas a condiciones deficientes de la vivienda es de 10%, siendo el principal contaminante dentro de la vivienda el humo producido por la combustión de biomateriales, ya que su uso resulta en la producción de partículas, gases y vapores que permanecen en el interior.

Se ha estimado que globalmente de 2.5 a 3 billones de personas dependen de combustibles de biomateriales para satisfacer las necesidades de energía diaria de la vivienda [74], lo que representa el 50% de la población mundial y 75% de aquellos que viven en los países en desarrollo. [75] En China, India y África subsahariana más de 80% de la población depende de biomateriales no procesados como combustibles para la vivienda. [76] La elevada frecuencia de exposición es muy importante debido a la ineficiencia de la combustión abierta y sin chimenea que se ha observado en estos países. [70,77,78,79] Debido a la gran cantidad de población expuesta a este factor de riesgo a nivel global, la mortalidad atribuible a esta exposición únicamente en la India es de 500,000 muertes prematuras por año en niños menores de 5 años de edad. [80] Se calcula que alrededor de 1.6 millones del total de 59 millones de muertes anuales en el mundo puede atribuirse al humo producido por consumo de biomateriales como fuente de energía doméstica. [81,82]

En México la exposición a humo de leña y carbón es aún frecuente. De acuerdo al INEGI, existen en el país 19, 732,272 viviendas, de las cuales el 10.2% tienen cocina que se utiliza como dormitorio, y 8.5% que no tienen cocina. Del total de viviendas, el 18.7% utiliza leña o carbón como combustible. [83]

Este estudio se realizó de manera conjunta por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP); el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” (INER) y la Universidad de Stanford y su propósito fue obtener información que pudiera ser utilizada por los tomadores de decisiones en salud y de los programas nacionales de prevención y control de la TB. La contaminación intradomiciliaria por humo de biomateriales se encuentra asociada no únicamente a una mayor frecuencia de enfermedades respiratorias crónicas, sino también a enfermedades respiratorias infecciosas que son muy frecuentes en México.

4.0. Objetivo general del estudio

El objetivo de este estudio fue evaluar la exposición intradomiciliaria a humo de biomateriales y su asociación con TB en mujeres residentes de áreas rurales, mediante un estudio de casos y controles de base poblacional. Las características del huésped, de la vivienda y del ambiente se consideraron como variables de ajuste al evaluar la exposición del estudio.

5.0. Metodología.

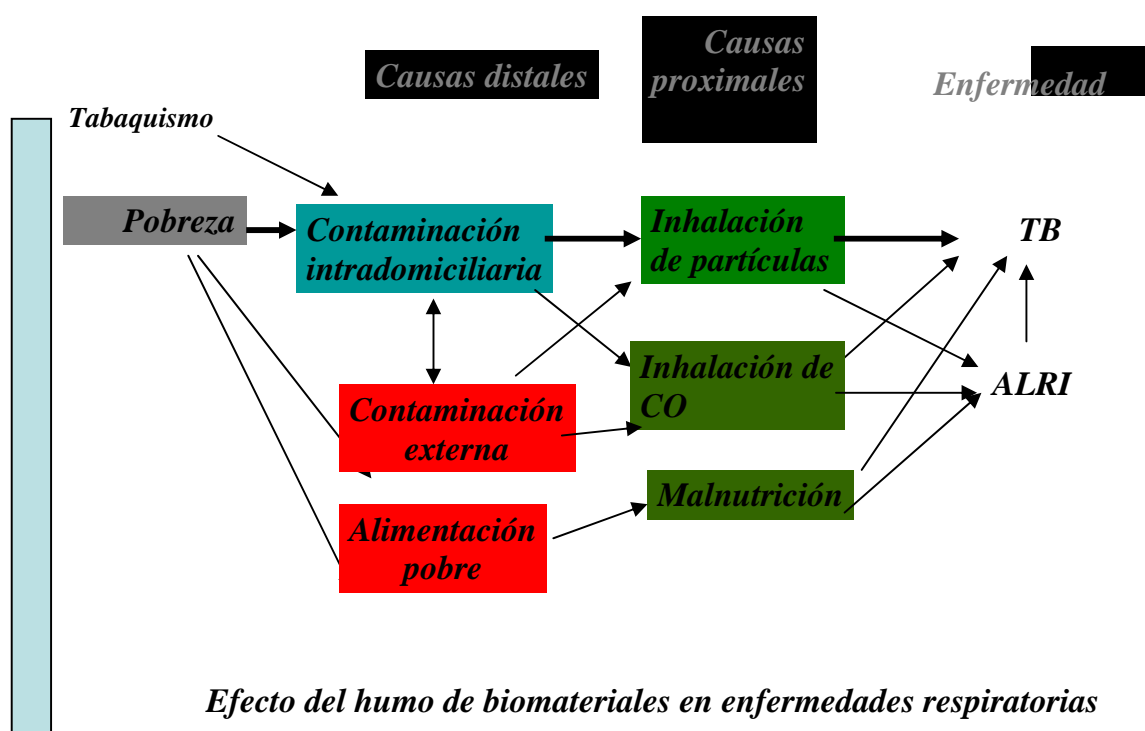
5.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio observacional de casos y controles, con casos incidentes de base poblacional y controles de vecindario. La razón caso: control fue de 1:2. Se incluyeron los casos acumulados a partir de 1995 a 2003 y los controles fueron seleccionados al final del reclutamiento de los casos.

5.2. Marco conceptual del estudio.

El marco conceptual del estudio se muestra en la siguiente figura. El principal determinante de la TB sería la pobreza. [70] Como causas distales se consideran: causas ambientales: a) contaminación en el interior de la vivienda (por consumo de combustibles y tabaco); b) contaminación en las áreas externas de la vivienda; causas del huésped: a) pobre alimentación. Como causas proximales considera: a) inhalación de partículas, b) inhalación de monóxido de carbono, c) hacinamiento y d) malnutrición y como resultados: a) las infecciones respiratorias agudas y b) la TB. En este estudio se investigaron las variables relacionadas con características del huésped: [edad, índice de masa corporal (IMC), escolaridad, tabaquismo

actual y pasado, exposición laboral a polvos y gases]; ambientales: [uso de leña como combustible evaluada como variable categórica (exposición mayor a 20 años versus exposición menor a 20 años), tabaquismo pasivo]; y de la vivienda: [(dormir en el mismo cuarto en que se cocina, hacinamiento (número de personas /número de cuartos en la vivienda)]. La variable dependiente fue el tener TB confirmada con cultivo con *M. tuberculosis* o ser control sano.



5.3. Población de estudio.

La población de estudio estuvo constituida por las mujeres de cualquier edad residentes en 9 municipios con zonas rurales definidas por el INEGI como comunidades con menos de 15,000 habitantes y pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz.

5.4. Lugar del estudio.

El área de estudio está constituida por 12 municipios de la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz; tiene una extensión de 618.11 km² y cuenta con 369,235 habitantes, 14.9% de ellos residentes en comunidades rurales. [84] La tasa de incidencia de tuberculosis en el estado de Veracruz durante el año 2004 (24.1 por 100,000 habitantes) fue mayor que la tasa promedio de incidencia nacional (13.7 por 100,000 habitantes). [85,86] En este estudio se incluyeron solo aquellos municipios en donde se habían reclutado a pacientes que provenían de comunidades rurales definidas por el INEGI como comunidades con <15,000 habitantes. De los 12 municipios que conformaban originalmente el área de estudio desde 1995 y que siguen reclutando pacientes hasta ahora, se incluyeron 3 municipios en este estudio (Nogales, Ciudad Mendoza, Ixtaczoquitlán) y 6 municipios más que se empezaron a estudiar a partir de octubre del año 2000 y que habían incluido también a pacientes residentes de comunidades rurales (Mariano Escobedo, Huiloapan, Atzacan, Rafael Delgado, Tlilapan y San Andrés Tenejapan). De esta manera el área geográfica para este estudio incluyó 9 municipios. En el estado de Veracruz, 32.4% de todas las viviendas utilizan leña

como combustible; la exposición diurna y nocturna al humo de leña se observa en una tercera parte de todas las viviendas, es decir son viviendas de un solo cuarto en el que se duerme y se cocina. [87]

5.5. Selección y evaluación de casos.

5.5.1. Definición de caso.

En este estudio se incluyeron como casos a todas las mujeres con edad mayor o igual a 18 años, residentes de áreas rurales (<15,000 habitantes) y con diagnóstico de TB con cultivo positivo a *M. tuberculosis*.

5.5.2. Reclutamiento y evaluación de casos.

El lugar del estudio y los procedimientos de reclutamiento han sido descritos previamente. [36] Entre marzo de 1995 hasta abril de 2003, se evaluaron a las personas que reportaron tos con duración de al menos dos semanas. Las pacientes con *M. tuberculosis* en cultivo de expectoración fueron evaluadas utilizando un cuestionario estandarizado, examen físico, radiografía de tórax y prueba para anticuerpos anti-VIH para determinar sus características epidemiológicas, clínicas y micobacteriológicas. El tratamiento fue administrado de acuerdo a las normas oficiales del programa nacional de control de la tuberculosis de México. [88,89] Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante antes del reclutamiento (Apéndice 1). El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (Apéndice 2).

5.5.3. Evaluación de la exposición entre los casos.

La medición de la exposición a humo de leña se hizo mediante un cuestionario estandarizado de la Asociación Torácica Americana (ATS-DLD-78) [90,91] (Apéndice 3), el cual incluía antecedentes de exposiciones laborales, uso de tabaco, combustibles utilizados para cocinar, ventilación, características de la cocina y de la vivienda, síntomas respiratorios y enfermedades pulmonares asociadas. La aplicación del cuestionario se realizó en las viviendas de los casos y los controles, por lo que el tipo de estufa (fogón de leña u otra) pudo ser verificado en la vivienda por parte del encuestador.

5.6. Selección y evaluación de controles.

5.6.1. Definición de control.

Los controles fueron mujeres con edad mayor o igual a 18 años, sin sintomatología respiratoria durante las últimas dos semanas, sin antecedente de haber padecido tuberculosis pulmonar y que residieran en el mismo vecindario que el caso.

5.6.2. Selección y evaluación de controles.

Una vez que se identificó a una paciente con TB, se invitó a participar a dos controles seleccionados aleatoriamente de la misma manzana o localidad del caso. En este estudio se seleccionaron controles de vecindario, realizándose un muestreo acumulativo ya que todos los controles fueron seleccionados al final del periodo de seguimiento durante el cual los casos fueron identificados.

5.6.3. Evaluación de la exposición entre controles

Los controles fueron evaluados mediante el mismo cuestionario estandarizado utilizado para los casos. [90,91]

5.7. Procedimientos del estudio.

Micobacteriología y genotipificación.

Se realizó tinción de Ziehl Neelsen, cultivo micobacteriológico, tipificación de especies y pruebas de susceptibilidad siguiendo procedimientos estandarizados.

[92,93]

5.8. Análisis estadístico del estudio.

En el análisis final del estudio se incluyeron únicamente las variables con relevancia clínica o biológica relacionadas con el problema en estudio o que mostraron un valor de $p < 0.20$ en el análisis bivariado. Las variables fueron seleccionadas de la siguiente manera [94]:

1. Se consideró la variable dependiente como la presencia o no de tuberculosis bacteriológicamente confirmada.
2. Se consideró como la principal variable independiente de relevancia biológica la exposición a humo de leña evaluada por exposición durante más de 20 años versus menos de 20 años de duración.
3. Se consideraron como variables de control con relevancia biológica en el ambiente; a) exposición pasiva a humo de tabaco dentro de la vivienda.

4. Como variables de control biológico en el individuo a) edad, IMC menor o igual a 20, c) tabaquismo (como variable categórica tabaquismo actual y pasado); como exposición acumulada (paquetes /año consumidos).
5. Como variables de control socioeconómicas se analizó: a) hacinamiento [número de personas por cuarto (continua) y como categórica (más de 3 personas por cuarto)] b) tener vivienda de un solo cuarto (dormir en el mismo cuarto en el que se cocina, como variable categórica) y c) escolaridad (menor o igual a seis años de educación formal).

Se realizó un análisis bivariado considerando como variable dependiente el ser caso de TB versus control. Se utilizó análisis de regresión logística con un modelo de regresión logística condicional utilizando el comando clogit del programa estadístico STATA para controlar por agrupamiento por vecindario. [94] Se empezó con un modelo inicial grande que incluyó a todas las variables consideradas como relevantes en el marco conceptual. Las variables a incluir en el modelo fueron seleccionadas si en el análisis bivariado mostraron un valor de $p < 0.20$ o bien si se trataba de variables clínica o biológicamente relevantes. Se evaluaron como posibles interacciones a) la exposición a humo de leña y humo de tabaco de manera pasiva; b) la exposición a humo de leña y tabaquismo actual y pasado; c) la exposición a humo de leña y dormir en el mismo cuarto en el que se cocina, entre otras. Los datos fueron analizados en el programa estadístico STATA versión 9.0

6.0. Resultados.

Se incluyeron 42 mujeres con TB bacteriológicamente confirmada y 84 controles de vecindario pareados por sexo y localidad de residencia. Los resultados del análisis bivariado mostraron que la edad entre los casos fue mayor que entre los controles, pero no significativamente diferente [42.9 (\pm 18.3) versus 39.9 (\pm 15.0), $p = 0.3$]. El tener vivienda de un solo cuarto fue más frecuente entre casos que en controles [52.4 versus 22.6, RM =6.4 (IC95% 2.1-19.2), $p = 0.001$], así como la frecuencia de fumadores actuales [24.4% versus 10.0%, RM =3.6 (IC95% 1.1-12.1), $p = 0.03$]. La exposición a humo de leña durante más de 20 años fue más frecuente entre los casos que en los controles, pero sin significancia estadística [50.0% versus 41.7%, RM =1.40 (IC95% 0.6-3.1), $p = 0.4$] (Tabla 1).

En los resultados del análisis multivariado, los predictores independientes de tuberculosis fueron: residir en una vivienda de un solo cuarto [RM =15.4 (IC95% 3.3-72.1), $p < 0.0001$] y haber estado expuesto a humo de leña por más de veinte años [RM = 3.3 (IC95%1.1-10.3), $p = 0.03$], después de controlar por edad (≤ 20 años), IMC (≤ 20), años de educación formal (≤ 6 años) y tabaquismo actual. En este mismo modelo el tabaquismo actual mostró una asociación no significativa con TB [RM =4.1 (IC95% 0.9-18.6), $p = 0.06$] (Tabla 2).

7. Discusión.

7.1. Hallazgos del estudio.

En este estudio de casos y controles de base poblacional se observó una asociación entre la exposición a humo de biomateriales en el interior de la vivienda durante más de 20 años y la presencia de TB bacteriológicamente confirmada. De hecho, la exposición a humo de biomateriales fue tres veces más frecuente entre casos que entre controles [RM =3.3 (IC95% 1.1–10.3) p = 0.03].

7.2. Comparación con estudios previos.

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con aquellos encontrados en estudios epidemiológicos previos. La investigación de Mishra y colaboradores fue un estudio transversal basado en la Encuesta Nacional de Salud Familiar en la India, diseñado para determinar la frecuencia de TB y en el cual se encontró una asociación entre TB y exposición a humo de biomateriales de 2.58 (IC95% 1.98-3.37) [67]. El trabajo de Gupta y colaboradores consistió en un estudio también transversal conducido en el Norte de la India con el objetivo de determinar la frecuencia de TB pulmonar. La asociación encontrada fue RM= 2.54 (IC95% 1.07-6.04). [95] Finalmente en un estudio de casos y controles llevado a cabo por Pérez Padilla y colaboradores para determinar la frecuencia de TBP, la asociación fue de 2.4 (IC95%1.04-5.6), para el área metropolitana de la ciudad de México. [66] Estos estudios, sin embargo, están sujetos a varias limitaciones. En el estudio de Mishra y colaboradores, el diseño utilizado fue transversal y, aunque es de base poblacional, la evaluación de la presencia de TB en la vivienda se hizo con base a

lo reportado por la persona entrevistada. No obstante, en su análisis fue posible controlar por los efectos de otras variables potencialmente confusoras, incluyendo la edad, sexo, educación, religión del jefe del hogar y lugar de residencia, entre otros. [67] En el estudio de Gupta y colaboradores, la edad fue el único factor de riesgo por el que se controló. [95] Pérez Padilla y colaboradores publicaron un estudio de casos y controles de base hospitalaria que estuvo centrado principalmente en zonas urbanas. A pesar de esta limitación, en este estudio se pudo controlar por varias variables confusoras tales como edad, ingreso, educación, tabaquismo, lugar de residencia y lugar de nacimiento. [66] El presente estudio de casos y controles tuvo una base poblacional dentro de una comunidad en donde se estudia la TB utilizando métodos estandarizados para el tamizaje y diagnóstico de TB. En adición, los controles fueron de base poblacional y seleccionados del mismo vecindario del caso, lo cual disminuyó el potencial de sesgos en comparación con otro tipo de controles.

Hay dos estudios de casos y controles que no encontraron asociación entre exposición a humo de biomateriales y TB. El estudio de Shetty fue un estudio de base hospitalaria con una razón caso: control de 1, con controles concurrentes de familiares de pacientes que acudían a la clínica sin TB. Los autores no encontraron en el análisis multivariado una asociación entre el cocinar con biomateriales y TB [RM=0.90 (IC95%0.46–1.76)], sin embargo encontraron una asociación estadísticamente significativa entre no tener cocina separada y TB [RM=3.26, (IC95% 1.25–8.46)]; ambas variables fueron evaluadas en el mismo

modelo de regresión logística, a pesar de que probablemente estaban altamente correlacionadas. El no tener cocina separada, o dormir en el mismo cuarto en el que se cocina es una medida indirecta de la exposición diurna y nocturna al humo de leña. En este estudio se controló por tabaquismo, pero no por ventilación en la vivienda, variable que puede determinar una mayor o menor exposición al humo de leña. [47] El estudio de Crampin fue un estudio de casos y controles de base poblacional, con controles seleccionados aleatoriamente en la comunidad utilizando un tipo de muestreo aleatorio en campo. La razón de momios encontrada para la variable “estar expuesta al fuego durante todas las estaciones del año” fue de $RM = 0.60$ (IC95% 0.30-1.10) únicamente entre mujeres. En este estudio se controló por tabaquismo únicamente en población masculina y no se controló por la ventilación en la vivienda. La principal limitación de este estudio fue el que se incluyó a población con y sin infección por VIH y que se analizaron de manera conjunta los casos de TB y TB extra-pulmonar. [31] Al igual que el estudio de Pérez Padilla y colaboradores realizado en México, estos dos estudios evaluaron a los pacientes con TB con confirmación bacteriológica y la exposición a través de un cuestionario. [31,47, 66]

En el año 2007 se publicó un meta-análisis de los 3 estudios de casos y controles y de los 2 estudios transversales que han investigado la asociación entre la exposición a humo de leña y TB. El estimado resumen de la razón de momios para los estudios de casos y controles fue $RM = 1.06$ (IC95% 0.50–2.24) y para los estudios transversales $RM = 2.58$ (IC95% 2.00–3.32). El índice de heterogeneidad

en los estudios de casos y controles fue muy alto $I^2=74.1\%$ a diferencia del observado en los estudios transversales: $I^2=0\%$. [96,97] Por estos motivos, la evidencia epidemiológica de la asociación entre exposición a humo de leña y TB se considera moderada. [97]

Los resultados de nuestro estudio son similares observados en las encuestas de base poblacional [67,95] y esta concordancia puede ser explicada por el diseño de base poblacional del estudio. Los resultados de este estudio apoyan la relación entre contaminación intradomiciliaria por humo de biomateriales y TB con métodos más sólidos que los utilizados hasta ahora en estudios previos.

7.3. Discusión metodológica.

Este estudio tuvo las limitaciones y ventajas inherentes a un estudio de casos y controles. [98] Nosotros restringimos la población de estudio a las mujeres, lo que nos impidió evaluar esta asociación en hombres. El haber incluido únicamente a mujeres residentes en áreas rurales, impidió evaluar la asociación en zonas urbanas. Dada la mayor frecuencia de la exposición observada en zonas rurales, de haber incluido a las zonas urbanas, la razón de momios que podría haber sido detectada en nuestro estudio sería mayor a la que se obtuvo, quizá similar a las encontradas en la India [67,95] y en México. [66]

La forma de selección de los controles de vecindario tuvo más ventajas que desventajas. Los controles de vecindario comparten características del lugar de residencia que se distribuyen de manera similar en casos y controles, por lo que

se cumple el principio de comparabilidad de este diseño epidemiológico. [99] La distribución similar en ambos grupos de características potencialmente confusoras permitió controlar por otras muchas variables que no fueron evaluadas en este estudio (servicios públicos con los que cuentan las viviendas, acceso a servicios de salud, por ejemplo). Este control por factores propios del lugar de residencia tiene gran relevancia en los estudios observacionales debido a la asociación que se ha observado entre características socioeconómicas, ambientales y de la vivienda y la salud respiratoria. [100] Al analizarse las características de la vivienda entre los casos y controles, la distribución de éstas fue comparable en ambos grupos. Dado que los encuestadores respetaron los procesos de selección de los controles en campo, se mantuvo la selección de los mismos independientemente de la exposición.

Los controles se seleccionaron posteriormente al reclutamiento de casos, sin embargo el tiempo de residencia en la localidad de estudio no fue estadísticamente diferente entre casos y controles ($p = 0.6$), es decir los controles estaban presentes en la zona durante el tiempo en que fue diagnosticado el caso y podrían haber sido incluidos como casos si hubieran enfermado. Los casos y los controles surgieron de la misma base poblacional del estudio. No hubo cambios evidentes en la mortalidad, migración, mejoría socioeconómica o a mejoría en las condiciones de un grupo poblacional en particular durante el tiempo de seguimiento de la cohorte. La prevalencia de la exposición a humo de biomateriales en el pasado comparada con la prevalencia observada al momento del estudio se redujo en ambos grupos en un 10%.

La principal desventaja de esta forma de selección de controles es que pudo haber existido sobrepareamiento en la exposición debido a las similitudes entre los casos y los controles del mismo vecindario en las exposiciones relacionadas al lugar de residencia. [99,101,102] Finalmente se eligió esta forma selección de controles de vecindario debido a que hacía factible la realización del estudio propuesto.

En este estudio evaluamos la exposición al humo de leña mediante un cuestionario estandarizado. [90,91] En este cuestionario se pregunta la exposición pasada y actual a lo largo de la vida, información que puede estar sujeta a un sesgo de memoria. Esto podría significar una fuente de sesgo potencial si se presentará de manera diferencial entre casos y controles, lo cual no ocurrió en el estudio. La población residente en la zona del estudio desconoce que exista alguna asociación entre los combustibles utilizados para cocinar y la presencia de TB, por lo que no se esperaría un reporte mayor de la exposición entre los casos y la dificultad de recordar estaría presente en ambos grupos.

La exposición bajo estudio fue evaluada mediante el cuestionario estandarizado para evaluar salud respiratoria de la Asociación Torácica Americana. [90, 91] Este cuestionario ha mostrado un alto grado de validez y confiabilidad en campo. El estándar de oro para la medición de exposición actual a contaminación intradomiciliaria por humo de leña se obtiene a través de monitoreo de contaminación ambiental dentro de la vivienda medida por un nefelómetro portátil (que mide el grado de turbidez en una emisión de luz dada por la concentración de

partículas). La contaminación se mide por partículas por millón. Se ha observado una gran concordancia entre el tipo de estufa o tipo de combustible utilizado para cocinar y la concentración de partículas en el interior de la vivienda. En un estudio realizado por Brauer y colaboradores, se realizó la cuantificación de partículas por millón generadas por la combustión de 4 tipos diferentes de combustibles: madera, carbón, queroseno y gas LPG y controlando por tipo de estufa y se calcularon las emisiones generadas durante diferentes tareas al cocinar para cada tipo de combustible. Este estudio ha permitido determinar la concentración de partículas por millón dentro de la vivienda para cada uno de los combustibles utilizados para cocinar y de acuerdo a cada tipo de estufa durante las diferentes etapas de preparación de los alimentos. Con base a estas concentraciones de partículas se pueden estimar las horas de exposición diaria, el número de días a la semana en que se está expuesto, y los años de exposición al humo de leña. [72] Finalmente, en un estudio de casos y controles en el que se evaluó la asociación entre exposición a humo de leña y el riesgo de desarrollar bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se aplicó el cuestionario que medía la exposición a humo de biomateriales y posteriormente se midió la exposición actual mediante nefelómetro en una sub-muestra de viviendas seleccionada aleatoriamente. El coeficiente de correlación de la exposición medida por ambos instrumentos fue de 0.83. [103]

Los investigadores del INER han evaluado también la reproducibilidad de las preguntas relacionadas al empleo de diferentes combustibles para cocinar contenidas en el cuestionario estandarizado. En un estudio que se realizó para

evaluar el efecto del humo de leña sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se aplicó el cuestionario al inicio del estudio y un año después se repitió en 12 individuos (7 casos, 5 controles). El valor de Kappa para la pregunta acerca del material utilizado para cocinar fue de 0.75 y para el número de años utilizando el fogón fue de 0.91. Para tabaquismo pasivo involuntario, tabaquismo pasivo en la misma casa y tabaquismo pasivo en el mismo cuarto, el valor de Kappa fue de 0.80, 1.00 y 0.81, respectivamente. Para tabaquismo actual el valor de Kappa fue 1.00. [104]

En el análisis del estudio pudimos controlar por varios confusores potenciales. Como ya se dijo, los estudios observacionales que asocian contaminación intradomiciliaria y salud respiratoria están limitados por varios motivos, siendo el más importante el control de los factores de confusión. [73,105,106] Esto es debido a que el uso de combustibles más limpios está asociado a mejores condiciones de la vivienda las cuales podrían estar a su vez relacionadas con la salud respiratoria. En un estudio diseñado para evaluar posibles factores de confusión en el estudio de esta relación, se observó una asociación entre el tipo de fuego abierto y el tipo de piso y la posesión de radio y televisión ($P < .0001$). La presencia de pisos de tierra entre los usuarios de fuegos abiertos fue de 82% en comparación con 16% en los usuarios de otros tipos de estufa. [73] En este estudio se incluyeron en el análisis varias variables de control socio-económico. Esta dificultad se ha resuelto mediante la realización de estudios de intervención en los cuales es posible quitar específicamente una exposición y ver el impacto sobre la salud respiratoria. [107]

7.4. Posibles explicaciones a los hallazgos del estudio.

Los resultados de un meta-análisis de los estudios epidemiológicos que examinaron la asociación entre exposición a humo de leña, a humo de tabaco y el riesgo de TB apoyan la hipótesis de que la exposición a contaminantes inhalados provenientes de la combustión del tabaco y de los combustibles de biomateriales incrementa el riesgo tanto de infección latente por *M. tuberculosis* como de enfermedad tuberculosa. En esta revisión sistemática de la literatura científica se observó que la exposición al humo de leña y de tabaco cumple con varios de los criterios de causalidad en medicina: una asociación positiva con la TB y una clara relación dosis respuesta (incremento en el riesgo de TB al incrementarse el número de cigarrillos fumados diariamente). [97] También existe evidencia de la plausibilidad biológica de esta asociación. La exposición crónica a humo del tabaco o a otros contaminantes ambientales dificultan la depuración normal de secreciones de la superficie mucosa tráqueo-bronquial y esto puede permitir que *M. tuberculosis* escape al primer nivel de defensas del huésped, el cual previene que los bacilos alcancen los alvéolos. [108]

Se ha sugerido que son los mecanismos locales de respuesta inmune innata del huésped los que estarían implicados en la protección en contra de la infección primaria por *M. tuberculosis* y que son los que estarían afectados en personas expuestas a humos, ya sea de tabaco o de leña. Como consecuencia de la exposición acumulada al humo de leña, las personas expuestas podrían tener un incremento en la susceptibilidad a la infección con microorganismos, incluyendo

M. tuberculosis. El epitelio ciliar pulmonar mantiene a través de varios mecanismos las vías aéreas relativamente limpias y estériles, principalmente gracias a la depuración mucociliar y a la depuración alveolar que remueve partículas insolubles depositadas sobre la superficie de los pulmones. [109] En animales de experimentación expuestos a una concentración de 750ug/m³ de humo de leña se ha observado una reducción inmediata de 25% en la depuración pulmonar bacteriana. [110] Varios contaminantes contenidos en el humo de leña actúan interfiriendo con el funcionamiento del aparato mucociliar ocasionando cambios estructurales en la mucosa respiratoria y permitiendo el depósito de partículas en las vías aéreas periféricas en donde pueden ejercer sus efectos tóxicos. [111,112,113] Los estudios de toxicología animal muestran que la exposición a humo de leña puede alterar las membranas celulares, reducir la actividad de los macrófagos, destruir las células ciliares y secretoras del epitelio respiratorio y causar aberraciones en los niveles bioquímicos de enzimas. [114] Los mecanismos por los cuales el humo de leña aumenta el riesgo de infecciones incluyen los cambios estructurales en el tracto respiratorio y una disminución en la respuesta inmune. [115]

Los macrófagos alveolares representan un blanco sensible a los efectos tóxicos del humo inhalado, ya que muestran cambios significativos en las características de su superficie después de haber estado expuestos al humo. En estudios experimentales que han evaluado los efectos de exposiciones únicas al humo de leña se ha observado necrólisis del epitelio respiratorio con pérdida de células epiteliales, disfunción del aparato mucociliar, presencia de macrófagos no

activados, cambio en la morfología de células inmunológicas y alteración de las funciones pulmonares en ausencia de daño pulmonar. Estos hallazgos podrían explicar el incremento en la susceptibilidad a la infección que se observa después de la inhalación de humo. [116] También se ha descrito la inducción de alteraciones en la respuesta de estrés oxidativo mediado por los fagocitos. [117] En los animales de experimentación con exposición subcrónica a niveles bajos de humo de leña, se observó inflamación crónica leve y metaplasia escamosa en la laringe. La gravedad de la hiperplasia de los macrófagos y de la pigmentación aumentó cuando se incrementó la concentración y la duración de la exposición, observándose también adelgazamiento en el septo alveolar. [118]

Se ha propuesto que los mecanismos de daño de la exposición crónica al humo de leña son similares a los observados en los sujetos fumadores. El humo altera directamente la función de los macrófagos alveolares, los cuales no solamente son el blanco celular de la infección por *M. tuberculosis* sino que también constituyen el primer mecanismo de defensa temprano importante en contra de la micobacteria [119]; los macrófagos aislados de pulmones de fumadores tienen menor capacidad fagocítica y un menor nivel de citocinas proinflamatorias que los macrófagos de las personas que no fuman. [120] Se ha sugerido que la nicotina actúa directamente sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina de los macrófagos para disminuir la producción intracelular del factor de necrosis tumoral- α (α -TNA) y que esto dificultaría la eliminación intracelular de *M.*

tuberculosis. [121] Una explicación probable es que la nicotina suprime la producción de α -TNA por los macrófagos alveolares, haciendo al paciente más susceptible a progresar a enfermedad activa a partir de infección latente por *M. tuberculosis*. [122]

Se ha propuesto también una explicación alternativa a la incapacidad de los macrófagos para contener la infección por *M. tuberculosis* observada en fumadores. Boelaert y Gomes sugieren que los macrófagos alveolares de los fumadores tienen un contenido de hierro marcadamente elevado y que la sobrecarga de hierro del macrófago impide la defensa en contra de microorganismos intracelulares a través de una producción reducida de α -TNA y de óxido nítrico. [123] Existen dos estudios clínicos que muestran la asociación entre sobrecarga de hierro y TB. [124,125] En un modelo de patología experimental de TB en ratón se ha descrito la participación del hierro en la patogénesis de la TB. [124] Por otra parte recientemente se ha descrito que el humo del tabaco aumenta la permeabilidad de las vías aéreas humanas, lo que explica la pérdida de la función de barrera epitelial inducida por el tabaco en el epitelio bronquial humano. [126]

En el caso del humo de leña se considera que operan mecanismos similares. En animales expuestos de manera crónica al humo de leña, se ha descrito una disminución de la adherencia de los macrófagos, de la fagocitosis y del proceso

bactericida intracelular [127] y una reducción en la migración quimiotáctica de los macrófagos alveolares pulmonares probablemente vía alteraciones de la integridad de la membrana de superficie. [128,129] Los macrófagos alveolares de los animales expuestos fueron 33% menos adherentes 120 minutos después de la exposición in vitro al humo de leña. [129] Estas alteraciones han sido descritas tanto para la totalidad del humo de leña, como para cada uno de sus componentes por separado. [129,130]

Otro mecanismo inmunológico que explicaría el incremento en la susceptibilidad a la infección por *M. tuberculosis* en personas expuestas a humo de tabaco o leña crónicamente sería a través de la alteración la actividad microbicida de los macrófagos. [131] Los péptidos antimicrobianos son moléculas efectoras clave de la respuesta inmune innata. Estos péptidos denominados defensinas (de bajo peso molecular, principalmente catiónicos y de amplio espectro) son secretados principalmente por las células epiteliales, neutrófilos y macrófagos en respuesta a las moléculas asociadas a patógenos y a citocinas proinflamatorias y tienen la capacidad de lisar directamente al microorganismo. [132,133] Estos péptidos tienen también propiedades quimiotácticas, las cuales modulan la respuesta inmune, sirviendo como puente entre las respuestas inmunes innata y adaptativa. [134] Estos péptidos son producidos principalmente por las células epiteliales y por algunas células fagocíticas; en su mayoría son inducibles, pero también existen aquellos que son sintetizados constitutivamente como es el caso de la β -defensina-1. En la respuesta inmune innata, la activación de los receptores

similares a Toll [Toll-like receptors (TLRs), por sus siglas en inglés], dispara directamente la actividad antimicrobiana en contra de las bacterias intracelulares. Se ha descrito también que la activación de los receptores TLR de los macrófagos humanos regula la expresión de los genes del receptor de la vitamina D y de la hidroxilasa de la vitamina D-1, resultando en la inducción del péptido antimicrobiano catelicidina y matando a los bacilos de *M. tuberculosis* intracelulares. [135]

El bacilo de *M. tuberculosis* puede invadir las células epiteliales de pulmón y quedar ahí de forma latente [136,137]; estudios recientes han demostrado que las células epiteliales son capaces de producir óxido nítrico en respuesta a esta invasión y eliminar a la micobacteria. [138] Otro estudio experimental realizado en México mostró que *M. tuberculosis* induce la expresión de β -defensina-2 en células epiteliales de pulmón y que este péptido mata a *M. tuberculosis*. [139, 140] Además de macrófagos y neutrófilos, existen otras células de defensa como las células cebadas, basófilos, eosinófilos y células asesinas (NK) que resultan en un ambiente antimicrobiano efectivo. [141]

La inhibición de la actividad de los péptidos antimicrobianos o de la expresión genética de los genes de las defensinas puede resultar en un incremento en la susceptibilidad a infecciones. Los factores patogénicos de virulencia tales como la contaminación ambiental pueden inhibir la expresión de genes de defensinas. Tal

interferencia puede resultar en infecciones de las vías aéreas por patógenos específicos tales como *M. tuberculosis*.

8.0. Conclusiones.

En este estudio de casos y controles de base poblacional se observó una asociación entre la exposición a humo de biomateriales en el interior de la vivienda durante más de 20 años y la presencia de TB bacteriológicamente confirmada. De hecho, la exposición a humo de biomateriales fue tres veces más frecuente entre casos que entre controles, hallazgos consistentes con los estudios epidemiológicos realizados previamente.

El que el incremento en la susceptibilidad del huésped a *M. tuberculosis* sea debido al efecto sobre la respuesta inmune innata del huésped es una hipótesis con plausibilidad biológica que es consistente con los efectos toxicológicos asociados a la exposición crónica al humo de leña.

9.0. Referencias.

-
- ¹ World Health Organization. Global burden of disease due to indoor air pollution. Fact sheet N°292, June 2005. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/en/index.html>, consultado el 29 de junio de 2009.
- ² Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen. Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103–105 Southampton Row London WC1B HLD, UK 2004; disponible en: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
- ³ World Health Organization. Global burden of disease due to indoor air pollution. Fact sheet N°104, Revised March 2007. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>, consultado el 29 de junio de 2009.
- ⁴ World Health Organization. The environment and health for children and their mothers Fact sheet N°284. February 2005. Disponible en: http://www.who.int/indoorair/health_impacts/burden_global/en/print.html, consultado el 29 de junio de 2009.
- ⁵ Stephen Karekezi S, Grace Banda K, Kithyoma W. Improving Energy Services for the Poor in Africa – A Gender Perspectiva. ENERGIA News 2002; 5:16–19.
- ⁶ Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Proc Am Thorac Soc 2008;5:577–590.
- ⁷ Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367: 1747–1757.
- ⁸ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1498–1504.
- ⁹ Gupta RK. Further escalation of the global HIV/AIDS epidemic in 2005 but one million patients on antiretroviral therapy. Euro Surveill 2005; 10:E051124.2.
- ¹⁰ Mhalu FS. Burden of diseases in poor resource countries: meeting the challenges of combating HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. Tanzan Health Res Bull 2005;7:179–184.

-
- ¹¹ Linton JA, Tan B, Casey M. A review of tuberculosis prevention, diagnosis and treatment system in the Democratic People's Republic of Korea (DPRK). *Asia Pac J Public Health* 2008;20 Suppl:148–155.
- ¹² Inoue T, Koyasu H, Hattori S. Influence of aging on tuberculosis infection--an epidemiological study of 1,141 smear-positive TB patients. *Kekkaku* 2006;8:567–571.
- ¹³ Crawford JT. Epidemiology of tuberculosis: the impact of HIV and multidrug-resistant strains. *Immunobiology* 1994;191:337–343.
- ¹⁴ Poverty and tuberculosis. *California State Journal of Medicine* 1916; XIV(6):246–247.
- ¹⁵ Muniyandi M, Ramachandran R. Socioeconomic inequalities of tuberculosis in India. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:1623–1628.
- ¹⁶ Jackson S, Sleigh AC, Wang GJ, Liu XL. Poverty and the economic effects of TB in rural China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1104–1110.
- ¹⁷ Myers WP, Westenhouse JL, Flood J, Riley LW. An ecological study of tuberculosis transmission in California. *Am J Public Health* 2006; 96:685–690.
- ¹⁸ Chan-yeung M, Yeh AG, Tam CM, Kam KM, Leung CC, Yew WW, Lam CW. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1320–1326.
- ¹⁹ Munch Z, Van Lill SW, Booyesen CN, Zietsman HL, Enarson DA, Beyers N. Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:271–277.
- ²⁰ Elender F, Bentham G, Langford I. Tuberculosis mortality in England and Wales during 1982-1992: its association with poverty, ethnicity and AIDS. *Soc Sci Med* 1998; 46:673–681.
- ²¹ Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:219–227.
- ²² Tipayamongkholgul M, Podhipak A, Chearskul S, Sunakorn P. Factors associated with the development of tuberculosis in BCG immunized children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36:145–150.

-
- ²³ Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90:624–628.
- ²⁴ Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Salto E, Folguera LI, Salleras L. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection. A case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77:537–544.
- ²⁵ Baker M, Das D, Venugopal K, Howden-Chapman P. Tuberculosis associated with household crowding in a developed country. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:715–721.
- ²⁶ Hill PC, Jackson-Sillah D, Donkor SA, Otu J, Adegbola RA, Lienhardt C. Risk factors for pulmonary tuberculosis: a clinic-based case control study in The Gambia. *BMC Public Health* 2006; 6:156. doi:10.1186/1471-2458-6-156
- ²⁷ Chan-Yeung M, Cheung AH, Dai DL, Chan FH, Kam KM, Tam CM, Leung CC. Prevalence and determinants of positive tuberculin reactions of residents in old age homes in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:892–898.
- ²⁸ Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, Bah B, Gustafson P, Warndorff D, Palayew M, Lisse I, Donkor S, Diallo S, Manneh K, Adegbola R, Aaby P, Bah-Sow O, Bennett S, McAdam K. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol* 2005; 34:914–923.
- ²⁹ Wanyeki I, Olson S, Brassard P, Menzies D, Ross N, Behr M, Schwartzman K. Dwellings, crowding, and tuberculosis in Montreal. *Soc Sci Med* 2006; 63:501–511.
- ³⁰ Blackwood KS, Al-Azem A, Elliott LJ, Hershfield ES, Kabani AM. Conventional and molecular epidemiology of tuberculosis in Manitoba. *BMC Infect Dis* 2003; 13:3–18.
- ³¹ Crampin AC, Glynn JR, Floyd S, Malema SS, Mwinuka VK, Ngwira BM, Mwaungulu FD, Warndorff DK, Fine PE. Tuberculosis and gender: exploring the patterns in a case control study in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:194–203.
- ³² Jiménez-Corona ME, García-García L, DeRiemer K, Ferreyra-Reyes L, Bobadilla-del-Valle M, Cano-Arellano B, Canizales-Quintero S, Martínez-Gamboa A, Small PM, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax* 2006;61:348–53.

-
- ³³ Chan-Yeung M, Kam KM, Leung CC, Wang J, Yew WW, Lam CW, Tam CM. Population-based prospective molecular and conventional epidemiological study of tuberculosis in Hong Kong. *Respirology* 2006; 11:442–448.
- ³⁴ Fair E, O'Meara M, Corbally N, Keogh B, Hannan M. Molecular epidemiologic investigation of tuberculosis in an area of increasing incidence in inner-city Dublin. *Ir Med J* 2006; 99:87–90.
- ³⁵ Shore JH, Beals J, Orton H, Buchwald D; AI-SUPERPPF Team. Comorbidity of alcohol abuse and dependence with medical conditions in 2 American Indian reservation communities. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30:649–655.
- ³⁶ Garcia Garcia ML, Palacios Martinez M, Ponce de Leon A, Jimenez Corona ME, Jimenez Corona A, Balandrano Campos S, Olivera Diaz H, Valdespino Gomez JL, Small P. The role of core groups in transmitting *Mycobacterium tuberculosis* in a High prevalence community in Southern Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:12–17.
- ³⁷ Fitzpatrick LK, Hardacker JA, Heirendt W, Agerton T, Streicher A, Melnyk H, Ridzon R, Valway S, Onorato I. A preventable outbreak of tuberculosis investigated through an intricate social network. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1801–1806.
- ³⁸ de Beyer J, Lovelace C, Yürekli A. Poverty and tobacco. *Tob Control* 2001; 10:210–211.
- ³⁹ Nagorni-Obradovic L. Effects of cigarette smoke constituents on the immune system with special consideration of patients with tuberculosis. *Med Pregl* 2004; 57 Suppl 1:33–5.
- ⁴⁰ Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:430–436.
- ⁴¹ Alcaide J, Altet MN, Plans P, Parron I, Folguera L, Salto E, Dominguez A, Pardell H, Salleras L. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuber Lung Dis* 1996; 77:112–116.
- ⁴² Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002; 57:964–966.
- ⁴³ Watkins RE, Plant AJ. Does smoking explain sex differences in the global tuberculosis epidemic? *Epidemiol Infect* 2006; 134:333–339.

-
- ⁴⁴ Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica Mex* 2006; 48 Suppl 1:S201–216.
- ⁴⁵ Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *Monogr Ser World Health Organ* 1968; 57:3–329.
- ⁴⁶ Chopra M, Darnton-Hill I. Responding to the crisis in sub-Saharan Africa: the role of nutrition. *Public Health Nutr* 2006; 9:544–550.
- ⁴⁷ Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:80–86.
- ⁴⁸ van Lettow M, Harries AD, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Clark TD, Taha TE, Semba RD. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. *BMC Infect Dis* 2004; 4:61.
- ⁴⁹ Dai G, Phalen S, McMurray DN. Nutritional modulation of host responses to mycobacteria. *Front Biosci* 1998; 3:e110-e122.
- ⁵⁰ Chan J, Tian Y, Tanaka KE, Tsang MS, Yu K, Salgame P, Carroll D, Kress Y, Teitelbaum R, Bloom BR. Effects of protein calorie malnutrition on tuberculosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:14857–14861.
- ⁵¹ Stead WW. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med* 1985; 312:1483-1487.
- ⁵² Feng CG, Jankovic D, Kullberg M, Cheever A, Scanga CA, Hieny S, Caspar P, Yap GS, Sher A. Maintenance of pulmonary Th1 effector function in chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production. *J Immunol* 2005; 174:4185–4192.
- ⁵³ Ulrichs T, Kosmiadi GA, Jorg S, Pradl L, Titukhina M, Mishenko V, Gushina N, Kaufmann SH. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitory tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma. *J Infect Dis* 2005; 192:89–97.
- ⁵⁴ Hernandez-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, Aguilar D, Orozco H, Harboe M, Rook GA, Bjune G. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 2000; 356:2133–2138.

-
- ⁵⁵ Musellim B, Erturan S, Sonmez Duman E, Ongen G. Comparison of extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis cases: factors influencing the site of reactivation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1220–1223.
- ⁵⁶ Ip MS, Yuen KY, Woo PC, Luk WK, Tsang KW, Lam WK, Liang RH. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1173–1177.
- ⁵⁷ Long R, Scalcini M, Manfreda J, Carré G, Philippe E, Hershfield E, Sekla L, Stackiw W. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:69–73.
- ⁵⁸ Orege PA, Fine PE, Lucas SB, Obura M, Okelo C, Okuko P, Were M. A case control study on human immunodeficiency virus-1(HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in Western Kenya. *Tuber Lung Dis* 1993; 74:377–381.
- ⁵⁹ Van den Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, Chum HJ, Klokke AH, Senkoro KP, Newell JN. HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania. *Int J Epidemiol* 1993; 22:1159–1165.
- ⁶⁰ Del Amo J, Petruckevitch A, Phillips AN, De Cock KM, Stephenson J, Desmond N, Hanscheid T, Low N, Newell A, Obasi A, Paine K, Pym A, Theodore C, Johnson AM. Risk factors for tuberculosis in patients with AIDS in London: a case-control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:12–17.
- ⁶¹ de Castro Toledo AC Jr, Greco DB, Antunes CM. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985–1996). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95:437–443.
- ⁶² Alisjahbana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, den Heijer M, Maya A, Istriana E, Danusantoso H, Ottenhoff TH, Nelwan RH, van der Meer JW. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:696–700.
- ⁶³ Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia M de L, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, Rojas R, Ferreyra-Reyes L, Cano-Arellano B, Bobadilla M, Small PM, Sifuentes-Osornio J. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 2004; 27:1584–1590.
- ⁶⁴ Iñigo Martinez J, Chaves Sanchez F, Arce Arnaez A, Alonso Sanz M, Palenque Mataix E, Jaen Herreros F, Martinez Martinez MT, Gomez Garcia M, Rodriguez Noriega A. Recent transmission of tuberculosis in Madrid (Spain): usefulness of molecular techniques. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:241–245.

-
- ⁶⁵ Mishra VK, Retherford RD, Smith KR. Biomass cooking fuels and prevalence of tuberculosis in India. *Int J Infect Dis* 1999;3:119–129.
- ⁶⁶ Pérez-Padilla R, Pérez-Guzmán C, Báez-Saldaña R, Torres-Cruz A. Cooking with biomass stoves and tuberculosis: a case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:441–447.
- ⁶⁷ Mishra VK, Retherford RD, Smith KR. Cooking with biomass fuels increases the risk of tuberculosis. *Natl Fam Health Surv Bull* 1999; 13:1–4.
- ⁶⁸ Graham JP, Corella Barud V, Avitia Diaz R, Gurian P. The in-home environment and household health: a cross-sectional study of informal urban settlements in northern Mexico. *Int J Environ Res Public Health* 2005; 2:394–402.
- ⁶⁹ Jiang R, Bell ML. A comparison of particulate matter from biomass-burning rural and non-biomass-burning urban households in northeastern China. *Environ Health Perspect* 2008;116:907–914.
- ⁷⁰ Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute respiratory infections in children. *Thorax* 2000; 55:518–532.
- ⁷¹ Regalado J, Pérez-Padilla R, Sansores R, Páramo Ramirez JI, Brauer M, Paré P, Vedal S. The effect of biomass burning on respiratory symptoms and lung function in rural Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 901–905.
- ⁷² Brauer M, Bartlett K, Regalado Pineda J, Perez Padilla R. Assessment of particulate concentrations from domestic biomass combustion in rural Mexico. *Environ Sci Technol* 1996; 30:104–109.
- ⁷³ Bruce N, Neufeld, L., Boy, E. and West, C. Indoor biofuel air pollution and respiratory health: the role of confounding factors among women in highland Guatemala. *Int J Epidemiol* 1998; 27, 454–458.
- ⁷⁴ World Resources Institute. UNEP, UNDP, World Bank. 1998-99 World Resources: a guide to the global environment. Oxford University Press, 1999.
- ⁷⁵ Smith KR. Indoor air pollution in India. *Natl Med J India* 1996; 9:103–104.
- ⁷⁶ Holdren JP, Smith, K.R. et al. (2000) Energy, the environment, and health. In: Goldemberg, J. et al. (Eds). *The World Energy Assessment: Energy and the Challenge of Sustainability*, New York, United National Development Programme, 61–110.

⁷⁷ Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000; 78:1078–1092.

⁷⁸ Smith KR. *Biofuels, air pollution and health: a global review*. Plenum Press, New York, 1987.

⁷⁹ United Nations Environment Programme. *Green energy: biomass fuels and the environment* UNEP, 1991.

⁸⁰ Smith KR. Inaugural article: national burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13286–13293.

⁸¹ World Health Report 2002: *Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: World Health Organization, 2002.

⁸² Smith KR, Mehta S. The burden of disease from indoor air pollution in developing countries: comparison of estimates. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206:279–289.

⁸³ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). *Viviendas particulares habitadas por municipio, combustible utilizado para cocinar y número de cuartos, y su distribución según disponibilidad y uso de cocina. Información para la República Mexicana*. Disponible en: <http://www.inegi.gob.mx>. Consultada el 14 de Julio de 2009.

⁸⁴ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. *Estados Unidos Mexicanos. XII Censo General de Población y Vivienda 2000. Resultados preliminares*. Aguascalientes; Ags; Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática; 2000;10.

⁸⁵ Dirección General de Epidemiología. *Anuarios de morbilidad*. Disponible en: www.dgepi.salud.gob.mx, consultado el 16 de abril de 2007.

⁸⁶ *Boletín Epidemiológico Semanal*. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Semana 52, 2005.

⁸⁷ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). *Viviendas particulares habitadas por municipio, combustible utilizado para cocinar y número de cuartos, y su distribución según disponibilidad y uso de cocina. Información para el estado de Veracruz*. Disponible en: <http://www.inegi.gob.mx>. Consultada el 14 de Julio de 2009.

-
- ⁸⁸ Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación. 1995; 26 de enero: 20–29.
- ⁸⁹ Secretaría de Salud. 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. Diario Oficial de la Federación, 2000; octubre 31.
- ⁹⁰ Ferris BG. Epidemiological Standardization Project II. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (Suppl):1–120.
- ⁹¹ Bellia V, Pistelli F, Giannini D, Scichilone N, Catalano F, Spatafora M, Hopps R, Carrozzi L, Baldacci S, Di Pede F, Paggiaro P, Viegi G. Questionnaires, spirometry and PEF monitoring in epidemiological studies on elderly respiratory patients. *Eur Respir J Suppl* 2003; 40:21s-27s.
- ⁹² Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, Jimenez-Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S, Ferreira Reyes L, Juárez Sandino L, Sifuentes Osornio J, Olivera Diaz H, Valdespino Gomez JL, Small PM. Clinical consequences and transmissibility of drug resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000; 160:630–636.
- ⁹³ Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ, Jr. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*, 7th ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 399–437.
- ⁹⁴ Kleinbaum DG, Klein M. Logistic regression. A self-learning text. Second Edition. Springer-Verlag, New York, 2002.
- ⁹⁵ Gupta B, Mathur N, Mahendra P. A study of household environmental risk factors pertaining to respiratory diseases. *Energy Environ Monitor* 1997;13:61–67.
- ⁹⁶ Higgings JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:557–560
- ⁹⁷ Lin H, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PloS Medicine* 2007; 4:173–189.
- ⁹⁸ Schlesselman JJ. *Case-Control Studies. Design, Conduct, Analysis.* Oxford University Press. New York Oxford, 1982.
- ⁹⁹ Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1019–1028.

-
- ¹⁰⁰ Bruce N, Neufeld L, Boy E, West C. Indoor biofuel air pollution and respiratory health: the role of confounding factors among women in highland Guatemala. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:454–458.
- ¹⁰¹ Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1029–1041.
- ¹⁰² Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1042–1050.
- ¹⁰³ Perez Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R, Selman M. Exposure to biomass smoke and chronic airways disease in Mexican women. A Case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:701–706.
- ¹⁰⁴ Regalado J, Pérez Padilla R. Validación de un cuestionario de exposición a diferentes combustibles para cocinar. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Mimeografiado. Mexico, Distrito Federal, 2000.
- ¹⁰⁵ Dutt D, Srinivasa DK, Rotti SB, Sahai A, Konar D. Effect of indoor air pollution on the respiratory system of women using different fuels for cooking in an urban slum of Pondicherry. *Natl Med J India* 1996; 9:113–117.
- ¹⁰⁶ Armstrong JR, Campbell H. Indoor air pollution exposure and lower respiratory infection in young Gambian children. *Int J Epidemiol* 1991; 20:424–429.
- ¹⁰⁷ Cynthia AA, Edwards RD, Johnson M, Zuk M, Rojas L, Jiménez RD, Riojas-Rodriguez H, Masera O. Reduction in personal exposures to particulate matter and carbon monoxide as a result of the installation of a Patsari improved cook stove in Michoacan Mexico. *Indoor Air* 2008; 18:93–105.
- ¹⁰⁸ Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J*. 1999;13:1177–1188.
- ¹⁰⁹ Jones GJ. Clearance of inhaled particles from the alveoli. In: Clarke SW, Pavia D, eds. *Aerosols and the Lung: Clinical and Experimental Aspects*. London, Butterworth, 1984; pp. 170-196.
- ¹¹⁰ Zelikoff JT, Baker K, Cohen MD, Chen LC. Woodsmoke emissions: effects on pulmonary immune defense. *Toxicologist* 1995; 15:256.
- ¹¹¹ Ramage JE Jr, Roggli VL, Bell DY, Piantadosi CA. Interstitial lung disease and domestic wood burning. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1229–1232.

-
- ¹¹² Pierson WE, Koenig JQ, Bardana EJ Jr. Potential adverse health effects of wood smoke. *West J Med* 1989; 151:339–342.
- ¹¹³ Man SF, Hulbert WC, Man G, Mok K, Williams DJ. Effects of SO₂ exposure on canine pulmonary epithelial functions. *Exp Lung Res* 1989; 15:181–198.
- ¹¹⁴ Larson TV, Koenig JQ. Wood smoke: emissions and noncancer respiratory effects. *Annu Rev Public Health* 1994; 15:133–156.
- ¹¹⁵ Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004; 164:2206–2216.
- ¹¹⁶ Loke J, Paúl E, Virguito JA, SEIT GJ. Rabbit lung after acute smoke inhalation. Cellular responses and scanning electron microscopy. *Arch Surg* 1984; 119:956–959.
- ¹¹⁷ Leonard SS, Wang S, Shi X, Jordan BS, Castranova V, Dubick MA. Wood smoke particles generate free radicals and cause lipid peroxidation, DNA damage, NfκB activation and TNF-α release in macrophages. *Toxicology* 2000; 150:147–157.
- ¹¹⁸ Tesfaigzi Y, Singh SP, Foster JE, Kubatku J, Barr EB, Fine PM, McDonald JD, Hahn FF, Mauderly JL. Health effects of subchronic exposure to low levels of wood smoke in rats. *Toxicol Sci* 2002; 65:115–125.
- ¹¹⁹ Piessens Willy F and Edward A. Nardell. Chapter 10. Pathogenesis of Tuberculosis. In: *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach. Second Edition. Lung Biology in Health and Disease, Vol. 144.* Lee B. Reichman and Earls S. Hershfield editors. Marcel Dekker, Inc. New York. Basel. 2000 pp. 243.
- ¹²⁰ Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:372–377.
- ¹²¹ Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421:384–388.
- ¹²² Davies PD, Yew WW, Ganguly D, Davidow AL, Reichman LB, Dheda K, Rook GA. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:291–298.
- ¹²³ Boelaert JR, Gomes MS, Gordeuk VR. Smoking, iron, and tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:1243–1244.

-
- ¹²⁴ Gordeuk VR, McLaren CE, MacPhail AP, Deichsel G, Bothwell TH. Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited. *Blood* 1996; 87:3470–3476.
- ¹²⁵ Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E. et al. Iron stores, HIV and pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 184:936–939.
- ¹²⁶ Olivera DS, Boggs SE, Beenhouwer C, Aden J, Knall C. Cellular mechanisms of mainstream cigarette smoke-induced lung epithelial tight junction permeability changes in vitro. *Inhal Toxicol* 2007; 19:13–22.
- ¹²⁷ Fick RB Jr, Paul ES, Merrill WW, Reynolds HY, Loke JS. Alterations in the antibacterial properties of rabbit pulmonary macrophages exposed to wood smoke. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:76–81
- ¹²⁸ Demarest GB, Hudson LD, Altman LC. Impaired alveolar macrophage chemotaxis in patients with acute smoke inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:279–286.
- ¹²⁹ Zelikoff JT, Chen LC, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of inhaled woodsmoke. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002; 5:269–282.
- ¹³⁰ Zelikoff JT, Baker K, Cohen MD, Chen LC. Inhalation of woodsmoke compromises pulmonary host resistance against bacterial infections. 1995; *Am Rev Respir Dis* 150:89
- ¹³¹ Laube DM, Yim S, Ryan LK, Kisich KO, Diamond G. Antimicrobial peptides in the airway. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 306:153–182.
- ¹³² Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of vertebrates. *C R Biol* 2004; 327:539–549.
- ¹³³ Reddy KV, Yedery RD, Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:536–547.
- ¹³⁴ Rivas-Santiago B, Sada E, Hernandez-Pando R, Tsutsumi V. Antimicrobial peptides in the innate immunity of infectious diseases. *Salud Publica Mex* 2006; 48:62–71.
- ¹³⁵ Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zugel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-

like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770–1773.

¹³⁶ Castro Garza J, King CH, Swords WE, Quinn FD. Demonstration of spread by *Mycobacterium tuberculosis* bacilli in A549 epithelial cell monolayers. *FEMS Microbiol* 2002; 212: 145–149.

¹³⁷ Bermudez LE, Goodman J. *Mycobacterium tuberculosis* invades and replicates within type II alveolar cells. *Infect Immun* 1996; 64:1400–1406.

¹³⁸ Roy S, Sharma S, Sharma M, Aggarwal R, Bose M. Induction of nitric oxide release from the human alveolar epithelial cell line A549: an in vitro correlate of innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunology* 2004; 112:471–480.

¹³⁹ Rivas-Santiago B, Schwander SK, Sarabia C, Diamond G, Klein-Patel ME, Hernandez-Pando R, Ellner JJ, Sada E. Human {beta}-defensin 2 is expressed and associated with *Mycobacterium tuberculosis* during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect Immun* 2005; 73:4505–4511.

¹⁴⁰ Tan BH, Meinken C, Bastian M, Bruns H, Legaspi A, Ochoa MT, Krutzik SR, Bloom BR, Ganz T, Modlin RL, Stenger S. Macrophages acquire neutrophil granules for antimicrobial activity against intracellular pathogens. *J Immunol* 2006; 177:1864–1871.

¹⁴¹ Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:4–9.

Tabla 1

Características de los pacientes con tuberculosis pulmonar y los controles

Característica	Casos de TB (n =42)		Controles (n =84)		RM* (IC95%)	P
	(N)	(%)	(N)	(%)		
Edad, años [media, (± DE)]	42.9	±18.3	39.9	±15.0	1.01 (0.9-1.03)	0.3
Edad ≤20 años	(5/42)	11.9	(6/84)	7.1	1.8 (0.5-6.2)	0.4
Índice de masa corporal [media, (± DE)]	25.0	±5.3	26.5	±4.8	0.9 (0.9-1.01)	0.1
Índice de masa corporal ≤20	(5/42)	11.9	(6/84)	7.1	1.8 (0.5-6.2)	0.4
Exposición actual a humo de leña	(30/42)	71.4	(56/84)	66.7	1.4 (0.5-3.8)	0.5
Exposición a humo de leña durante >20 años	(21/42)	50.0	(35/84)	41.7	1.4 (0.6-3.1)	0.4
Vivienda de un solo cuarto	(22/42)	52.4	(19/84)	22.6	6.4 (2.1-19.2)	0.001
Educación formal ≤6 años	(30/42)	71.4	(67/84)	79.8	0.6 (0.3-1.5)	0.3
Tabaquismo pasado o actual	(11/42)	26.2	(12/84)	14.3	2.5 (0.9-7.1)	0.08
Tabaquismo actual	(10/41)	24.4	(8/80)	10.0	3.6 (1.1-12.1)	0.03
Exposición pasiva a humo de tabaco en el dormitorio	(7/42)	16.7	(10/84)	11.9	1.5 (0.5-4.2)	0.5
Número de personas por cuarto en la vivienda [media, (± DE)]	2.8	±1.9	2.5	±2.0	1.1 (0.9-1.3)	0.3
≥ 3 personas por cuarto	(19/42)	45.2	(27/84)	32.1	1.7 (0.8-3.7)	0.2
≥ 5 personas por cuarto	(7/42)	16.7	(9/84)	10.7	1.8 (0.6-5.4)	0.3

* RM= Razón de momios, IC95% intervalo de confianza al 95%.

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Con formato: Español (alfab. internacional)

Tabla 2

Resultados del análisis multivariado con casos de TB confirmados bacteriológicamente como resultado.

	RM cruda* (IC95%)	P	RM ajustada (IC95%)	P
Exposición a humo de leña > 20 años	1.4 (0.6-3.1)	0.4	3.3 (1.1-10.3)	0.03
Edad ≤20 años	1.8 (0.5-6.2)	0.4	1.9 (0.3-11.7)	0.5
Índice de masa corporal ≤20	1.8 (0.5-6.2)	0.4	5.8 (0.9-37.6)	0.06
Vivienda de un solo cuarto	6.4 (2.1-19.2)	0.001	15.4 (3.3-72.1)	<0.0001
Educación formal ≤ 6 años	0.6 (0.3-1.5)	0.3	0.4 (0.1-1.2)	0.1
Tabaquismo actual	3.6 (1.1-12.1)	0.03	4.1 (0.9-18.6)	0.06

*RM= Razón de momios, IC95% = intervalo de confianza al 95%

*Con formato: Español (alfab. internacional)**Con formato: Español (alfab. internacional)**Con formato: Español (alfab. internacional)**Eliminado: ¶
¶
¶*

Apéndice 1

Cartas de consentimiento informado.

Fecha de la reunión del Comité de Ética para la revisión de este formato: _____

ASOCIACIÓN ENTRE HUMO DE LEÑA Y TUBERCULOSIS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PACIENTES CON TUBERCULOSIS ADULTAS YA CONOCIDAS

Usted ha venido participando en un estudio que busca conocer cómo se transmite la tuberculosis en la región de Orizaba, Veracruz. Los responsables del estudio son doctores de los Servicios de Salud del estado de Veracruz, del Instituto Nacional de Salud Pública (Cuernavaca, Mor.), de la Universidad de Stanford (Estados Unidos) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (México, Distrito Federal) quienes esperan aprender más acerca de las situaciones que generan esta enfermedad en las mujeres. Recientemente se ha observado que la exposición al humo de leña, carbón, petróleo o tabaco y otras exposiciones ocupacionales producen la infección y enfermedad tuberculosa en las mujeres. Los investigadores desean conocer si esta situación se presenta entre los casos de enfermedad en la región de Orizaba, para posteriormente poder evitar que otras mujeres la contraigan. La meta es estudiar aproximadamente 100 pacientes durante este y el siguiente año, o sea 50 pacientes por año. Ya que usted fue diagnosticada de tuberculosis en el estudio, se le está solicitando que participe en esta nueva etapa de la investigación.

Si Usted acepta participar, se le hará una entrevista mediante un cuestionario estandarizado que contiene preguntas acerca de sus síntomas respiratorios, consumo de tabaco, sobre el material que utiliza como combustible para cocinar y si ha utilizado otros combustibles, tiempos que invierte en cocinar y otros riesgos ocupacionales que usted haya tenido. Se le solicitará también el que permita tomar muestras del aire de su cocina. Esto implica que una persona entrenada del estudio mida desde la mañana hasta la tarde el humo de su cocina mediante un aparato mientras usted realiza sus actividades normales. Ninguno de los estudios que se le realizan como parte del estudio afectará su estado de salud.

Ya que usted ha venido participando en el estudio, se requiere una sola visita para realizar la entrevista y medición de partículas en su domicilio. Si usted tiene interés en los resultados de estas pruebas, se le brindarán oportunamente.

Toda la información que Usted proporcione, así como los resultados de sus estudios se manejarán con absoluta confidencialidad. Ninguna persona ajena al equipo de investigadores tendrá acceso a los datos en ningún momento y bajo ninguna circunstancia. Si usted decide participar en este estudio, se le asignará un número de código, el cual se anotará en el cuestionario o en las pruebas ambientales que se realicen. Nunca se utilizará su nombre, ni domicilio, más que para lo relacionado con este estudio.

Todos los estudios realizados como parte de la investigación serán sin costo para usted, se harán con el financiamiento del proyecto.

USTED NO RECIBIRÁ NINGÚN PAGO U OTRO BENEFICIO ADICIONAL POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Si Usted tiene alguna duda respecto a su participación en el estudio llame a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) o la Dra. Luz del Carmen Palacios Merino (Tel: 724-34-71) en Orizaba, Veracruz, en cualquier momento.

Si Usted tiene preguntas o quejas de este estudio, puede contactar a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) en Orizaba, o la Dra. Ma. de Lourdes García García (01-73-17-55-29) en Cuernavaca, Morelos, en cualquier momento.

Al igual que todos los participantes en estudios de investigación, cuando usted decide participar se encuentra protegido por los siguientes derechos:

- Estar informada de la naturaleza y propósito del estudio
- Recibir una explicación detallada de los procedimientos que se seguirán en el estudio.
- Recibir una explicación de cualquier beneficio razonable que le pudiera favorecer
- Que tenga la oportunidad de hacer cualquier pregunta referente al estudio o a los procedimientos involucrados
- Ser instruida de que la aceptación en el estudio puede ser retirada en cualquier momento y sin detrimento o perjuicio alguno
- Que le sea dada una copia de esta forma de consentimiento firmada y fechada
- Que le sea dada la oportunidad de decidir acerca de su aceptación o negativa a participar en el estudio sin la intervención de cualquier fuerza, fraude, mentira, presión, coerción o influencia indebida sobre su decisión

SU FIRMA INDICA QUE HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN PRESENTADA MÁS ARRIBA. ASIMISMO, QUE HA HECHO LAS PREGUNTAS QUE HA JUZGADO CONVENIENTES, Y LE HAN SIDO RESPONDIDAS ADECUADAMENTE. SE LE HA INFORMADO QUE PUEDE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO EN CUALQUIER MOMENTO SIN QUE ESTO SIGNIFIQUE NINGÚN DAÑO PARA USTED, Y QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROVISTA, Y QUE SE LE HA PROPORCIONADO A USTED UNA COPIA DE ESTA FORMA.

NOMBRE DE LA PARTICIPANTE

FIRMA O HUELLA DIGITAL DE LA PARTICIPANTE

FECHA

NOMBRE

FIRMA

PUESTO O POSICION

FECHA

Testigo 1

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____ _____ _____	_____

Testigo 2

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____ _____ _____	_____

Persona que obtuvo el consentimiento

Testifico que se han cumplido satisfactoriamente los requerimientos descritos en este formato para la obtener el consentimiento de los candidatos a participar en el estudio - Que los participantes han sido informados de los derechos que tienen los participantes en el estudio, que hemos informado acerca de los objetivos y características del proyecto, y que se le ha explicado en lenguaje sencillo y sin tecnicismos toda la información contenida en este formato de consentimiento, incluyendo los riesgos y reacciones adversas que razonablemente pudieran llegar a presentarse. Además certifico que se motivó al participante para expresar las preguntas que surgieron en la lectura y explicación del formato y que todas las dudas fueron contestadas.

Notas:

1. Si el paciente no sabe leer, el médico deberá leerlo en voz alta y de forma pausada, explicando los conceptos aquí referidos cuando sea necesario.
2. En caso de que la paciente no domine el español, deberá asistirse de un traductor
3. En ambos casos, se deberá utilizar la huella digital del paciente.

Fecha de aprobación

Fecha de expiración

Fecha de la reunión del Comité de Ética para la revisión de este formato: _____

ASOCIACIÓN ENTRE HUMO DE LEÑA Y TUBERCULOSIS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR DE RECIÉN DIAGNÓSTICO (ADULTAS)

Usted ha sido invitada a participar en un estudio que busca conocer cómo se transmite la tuberculosis en la región de Orizaba. Los responsables del estudio son doctores de los Servicios de Salud del estado de Veracruz, del Instituto Nacional de Salud Pública (Cuernavaca, Mor.), de la Universidad de Stanford (Estados Unidos) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (México, Distrito Federal) quienes esperan aprender más acerca de las situaciones que generan esta enfermedad en las mujeres, tales como la exposición al humo de leña, carbón o petróleo, tabaco y otras exposiciones ocupacionales, para posteriormente poder evitar que otras mujeres la contraigan. La meta es estudiar aproximadamente 100 pacientes durante este y el siguiente año, o sea 50 pacientes por año. Usted fue seleccionada para participar en este estudio porque se le diagnosticó tuberculosis.

Si Usted acepta participar, se le hará una evaluación rutinaria que incluye un examen médico, con preguntas acerca de sus antecedentes médicos y un examen físico, una radiografía de los pulmones y una toma de muestra de saliva.

Con estas muestras de saliva (tres pomaderas), se realizará estudio de baciloscopía y siembra para cultivo, una fracción se congelará para reposición en caso de contaminación. Asimismo, se le enviará a los servicios de salud correspondientes para que se le dé el tratamiento adecuado. Adicionalmente, se le hará una entrevista que dura 45 minutos para conocer con más detalle su enfermedad. También se le tomará una muestra de 10 ml de sangre (aproximadamente una cucharada sopera), en una fracción se realizarán pruebas para saber si Usted está infectada por el virus del SIDA, el resto se fraccionará para guardar en congelación 1 – 2 ml de sangre total y de la sobrante se separará y congelará 3 ml de suero. El personal entrenado le explicará el significado del estudio antes de que se tome la muestra, y le proporcionará los resultados cuando estén disponibles. Si el resultado de esta prueba es positivo, el personal del estudio lo referirá para su atención médica adecuada. La muestra se le tomará con aguja y jeringa estériles en la vena del antebrazo, y podría presentársele un pequeño moretón.

Se le solicitará una muestra de aproximadamente 15 ml de saliva, la cual se mantendrá en congelación y se utilizará en el futuro para el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas. Se le preguntará por las personas con las que mantiene contacto a nivel familiar, social o laboral. Se realizará al menos una visita a sus contactos para entrevistarlos para saber si padecen o han padecido esta enfermedad, sin mencionarle

en ningún momento y bajo ninguna circunstancia su nombre u otros datos que permitan relacionarlos con Usted.

En este estudio se obtendrán dos muestras biológicas de usted, la muestra de saliva, que cuando se realiza el cultivo permite identificar a la bacteria productora de la tuberculosis y la muestra de sangre para buscar infección por SIDA. El resultado de la primera muestra podría ser utilizado para reportar análisis que incluyan a todos los pacientes del área geográfica del estudio o para utilizar las bacterias aisladas de su saliva en modelos de ratones para experimentos. La sangre obtenida de usted puede ser utilizada en lo futuro para pruebas químicas o diagnósticas. En cualquiera de los dos casos no se utilizará su nombre, identificación, localización, ni ningún dato aislado, únicamente se reportarán los resultados agrupadamente.

Ninguno de los exámenes de laboratorio que se le realizan como parte del estudio afectará su estado de salud. En los meses siguientes se le harán dos visitas a su domicilio por personal del estudio. En la primera se investigará si algún miembro de la familia, vecinos o la gente con la que Usted tiene contacto, ha desarrollado tuberculosis y pudiera ser beneficiado(a) del tratamiento para esta enfermedad recomendado por la Secretaría de Salud. En la segunda se le hará a usted una entrevista detallada para determinar si existen conexiones entre Usted y otros casos de la misma enfermedad.

Como parte de este estudio, la bacteria que ocasiona su tuberculosis será estudiada para conocer cuáles son los antibióticos efectivos. En caso de que se encuentre algún antibiótico más útil, se le informará a Usted y a su médico tratante, quien administrará un nuevo esquema.

También se le proporcionará la información más reciente de que se disponga acerca de la enfermedad que tiene y su tratamiento, aunque esto pudiera influir en su deseo de continuar participando en este estudio

Si Usted acepta participar, se le hará una entrevista mediante un cuestionario estandarizado que contiene preguntas acerca de sus síntomas respiratorios, consumo de tabaco, sobre el material que utiliza como combustible para cocinar y si ha utilizado otros combustibles, tiempos que invierte en cocinar y otros riesgos ocupacionales que usted haya tenido. Se le solicitará también el que permita tomar muestras del aire de su cocina. Esto implica que una persona entrenada del estudio mida desde la mañana hasta la tarde el humo de su cocina mediante un aparato mientras usted realiza sus actividades normales. Ninguno de los estudios que se le realizan como parte del estudio afectará su estado de salud. Si usted desea conocer los resultados de las pruebas ambientales, éstos se le brindarán oportunamente.

Cuando el grupo de investigadores lo considere adecuado, las pacientes podrán ser retiradas de este estudio. La cancelación de su participación en el proyecto puede deberse a alguna de las siguientes causas: La participante no siga las instrucciones, la participante cambie su residencia fuera del área del estudio, los investigadores deciden que continuar es riesgoso para la participante, o que el estudio sea cancelado.

Toda la información que Usted proporcione, así como, los resultados de sus estudios se manejará con absoluta confidencialidad. Ninguna persona ajena al equipo de investigadores tendrá acceso a los datos en ningún momento y bajo ninguna circunstancia. Si usted decide participar en este estudio, se le asignará un número de código, el cual se anotará en el cuestionario, pruebas de laboratorio o pruebas ambientales que se realicen. Nunca se utilizará su nombre, ni domicilio, más que para lo relacionado con este estudio.

Usted recibirá el mismo tratamiento para su tuberculosis si acepta participar o prefiere no hacerlo. Su participación es voluntaria y podrá retirarse en cualquier momento sin que afecte la calidad de la atención médica que se le brinda.

Todos los estudios diagnósticos realizados como parte de la investigación serán sin costo para usted, se harán con el financiamiento del proyecto. El tratamiento de la tuberculosis es también gratuito y será provisto por el Programa Nacional de Prevención y Control de las Tuberculosis.

A pesar de las precauciones que se tomen, pueden llegar a presentarse algunas complicaciones médicas. Si esto ocurriera, los investigadores le asistirán para obtener el tratamiento apropiado; sin embargo, este estudio no pagará atención médica adicional o cualquier otro costo.

USTED NO RECIBIRÁ NINGÚN PAGO U OTRO BENEFICIO ADICIONAL POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Si Usted piensa que ha sufrido algún daño debido a su participación en el estudio llame a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) o la Dra. Luz del Carmen Palacios Merino (Tel: 724-34-71) en Orizaba, Veracruz, en cualquier momento.

Si Usted tiene preguntas o quejas de este estudio, puede contactar a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) en Orizaba, o la Dra. Ma. de Lourdes García García (01-73-17-55-29) en Cuernavaca, Morelos, en cualquier momento.

Al igual que todos los participantes en estudios de investigación, cuando usted decide participar se encuentra protegido por los siguientes derechos:

- Estar informado de la naturaleza y propósito del estudio
- Recibir una explicación detallada de los procedimientos que se seguirán en el estudio, sobre cualquier medicamento utilizado y sobre nuevos medicamentos que puedan ser utilizados para tratar su enfermedad.
- Recibir una descripción de cualquier molestia o cualquier riesgo razonable que pudiera presentarse
- Recibir una explicación de cualquier beneficio razonable que le pudiera favorecer
- Recibir información acerca de cualquier medida alternativa, así como de los beneficios y riesgos relativos que conllevan

- Ser informada durante el curso del tratamiento, si surgiera después de su ingreso en el estudio algún nuevo tratamiento, si estuviera al alcance y si se presentaran complicaciones.
- Que tenga la oportunidad de hacer cualquier pregunta referente al estudio o a los procedimientos involucrados
- Ser instruida de que la aceptación en el estudio puede ser retirada en cualquier momento y sin detrimento o perjuicio alguno
- Que le sea dada una copia de esta forma de consentimiento firmada y fechada
- Que le sea dada la oportunidad de decidir acerca de su aceptación o negativa a participar en el estudio sin la intervención de cualquier fuerza, fraude, mentira, presión, coerción o influencia indebida sobre su decisión

SU FIRMA INDICA QUE HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN PRESENTADA MÁS ARRIBA. ASIMISMO, QUE HA HECHO LAS PREGUNTAS QUE HA JUZGADO CONVENIENTES, Y LE HAN SIDO RESPONDIDAS ADECUADAMENTE. SE LE HA INFORMADO QUE PUEDE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO EN CUALQUIER MOMENTO SIN QUE ESTO SIGNIFIQUE NINGÚN DAÑO PARA USTED, Y QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROVISTA, Y QUE SE LE HA PROPORCIONADO A USTED UNA COPIA DE ESTA FORMA.

NOMBRE DE LA PARTICIPANTE	FIRMA O HUELLA DIGITAL DE LA PARTICIPANTE	FECHA
_____	_____	_____

NOMBRE	FIRMA	PUESTO O POSICION	FECHA
_____	_____	_____	_____

Testigo 1

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____ _____ _____	_____

Testigo 2

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____ _____ _____	_____

Persona que obtuvo el consentimiento

Testifico que se han cumplido satisfactoriamente los requerimientos descritos en este formato para la obtención del consentimiento de los candidatos a participar en el estudio - Que los participantes han sido informados de los derechos que tienen los participantes en el estudio, que hemos informado acerca de los objetivos y características del proyecto, y que se le ha explicado en lenguaje sencillo y sin tecnicismos toda la información contenida en este formato de consentimiento, incluyendo los riesgos y reacciones adversas que razonablemente pudieran llegar a presentarse. Además certifico que se motivó al participante para expresar las preguntas que surgieron en la lectura y explicación del formato y que todas las dudas fueron contestadas.

Notas:

1. Si el paciente no sabe leer, el médico deberá leerlo en voz alta y de forma pausada, explicando los conceptos aquí referidos cuando sea necesario.
2. En caso de que el paciente no domine el español, deberá asistirse de un traductor
3. En ambos casos, se deberá utilizar la huella digital del paciente.

Fecha de aprobación

Fecha de expiración

ASOCIACIÓN ENTRE HUMO DE LEÑA Y TUBERCULOSIS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

MUJERES CONTROL ADULTAS.

Usted ha sido invitada a participar en un estudio que busca conocer cómo se transmite la tuberculosis en la región de Orizaba, Veracruz. Los responsables del estudio son doctores de los Servicios de Salud del estado de Veracruz, del Instituto Nacional de Salud Pública (Cuernavaca, Mor.), de la Universidad de Stanford (Estados Unidos) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (México, Distrito Federal) quienes esperan aprender más acerca de las situaciones que generan la enfermedad tuberculosa en las mujeres, tales como la exposición al humo de leña, carbón o petróleo, tabaco, u otras exposiciones ocupacionales que pueden dañar los pulmones, para posteriormente evitar que otras mujeres la contraigan. La meta es estudiar aproximadamente 100 pacientes durante este y el siguiente año, o sea 50 pacientes por año. Además de las 100 pacientes con tuberculosis, se formará un grupo de 200 personas como usted, que no padecen la enfermedad y que servirá como grupo de comparación. Usted fue seleccionada para participar en este estudio porque reside en área rural, vive cerca de otra paciente que ya ha tenido tuberculosis, tiene edad similar a esa misma paciente y no ha sido diagnosticada de tuberculosis.

Si Usted acepta participar, se le tomarán tres muestras de expectoración. Con las muestras de expectoración (tres pomaderas), se realizará estudio de baciloscopía y siembra para cultivo, una fracción se congelará para reposición en caso de contaminación. Si el resultado de estos estudios _baciloscopía y cultivo_ es negativo, es decir, si usted no tiene tuberculosis, podrá ingresar al estudio. Si resulta que usted tiene tuberculosis pulmonar, podrá ingresar como paciente en este estudio, refiriéndola a los servicios de salud para su estudio y tratamiento.

Si Usted acepta participar, se le hará una entrevista mediante un cuestionario estandarizado que contiene preguntas acerca de sus síntomas respiratorios, consumo de tabaco, sobre el material que utiliza como combustible para cocinar y si ha utilizado otros combustibles, tiempos que invierte en cocinar y otros riesgos ocupacionales que usted haya tenido. Se le solicitará también el que permita tomar muestras del aire de su cocina. Esto implica que una persona entrenada del estudio mida desde la mañana hasta la tarde el humo de su cocina mediante un aparato mientras usted realiza sus actividades normales. Ninguno de los estudios que se le realizan como parte del estudio afectará su estado de salud. Si usted desea conocer los resultados de las pruebas ambientales, éstos se le brindarán oportunamente.

Toda la información que Usted proporcione, así como, los resultados de sus estudios se manejará con absoluta confidencialidad. Ninguna persona ajena al equipo de investigadores tendrá acceso a los datos en ningún momento y bajo ninguna

circunstancia. Si usted decide participar en este estudio, se le asignará un número de código, el cual se anotará en el cuestionario, pruebas de laboratorio o pruebas ambientales que se realicen. Nunca se utilizará su nombre, ni domicilio, más que para lo relacionado con este estudio.

Todos los estudios diagnósticos realizados como parte de la investigación serán sin costo para usted, se harán con el financiamiento del proyecto. Este estudio no pagará cualquier otro costo adicional.

USTED NO RECIBIRÁ NINGÚN PAGO U OTRO BENEFICIO ADICIONAL POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Si Usted tiene alguna duda sobre su participación en este estudio, llame a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) o la Dra. Luz del Carmen Palacios Merino (Tel: 724-34-71) en Orizaba, Veracruz, en cualquier momento.

Si Usted tiene preguntas o quejas de este estudio, puede contactar a la Dra. Guadalupe Canales (Tel: 724-35-54) en Orizaba, o la Dra. Ma. de Lourdes García García (01-73-17-55-29) en Cuernavaca, Morelos, en cualquier momento.

Al igual que todos los participantes en estudios de investigación, cuando usted decide participar se encuentra protegido por los siguientes derechos:

- Estar informado de la naturaleza y propósito del estudio
- Recibir una explicación detallada de los procedimientos que se seguirán en el estudio.
- Recibir una explicación de cualquier beneficio razonable que le pudiera favorecer
- Que tenga la oportunidad de hacer cualquier pregunta referente al estudio o a los procedimientos involucrados
- Ser instruida de que la aceptación en el estudio puede ser retirada en cualquier momento y sin detrimento o perjuicio alguno
- Que le sea dada una copia de esta forma de consentimiento firmada y fechada
- Que le sea dada la oportunidad de decidir acerca de su aceptación o negativa a participar en el estudio sin la intervención de cualquier fuerza, fraude, mentira, presión, coerción o influencia indebida sobre su decisión

SU FIRMA INDICA QUE HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN PRESENTADA MÁS ARRIBA. ASIMISMO, QUE HA HECHO LAS PREGUNTAS QUE HA JUZGADO CONVENIENTES, Y LE HAN SIDO RESPONDIDAS ADECUADAMENTE. SE LE HA INFORMADO QUE PUEDE RETIRAR SU CONSENTIMIENTO EN CUALQUIER MOMENTO SIN QUE ESTO SIGNIFIQUE NINGÚN DAÑO PARA USTED, Y QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROVISTA, Y QUE SE LE HA PROPORCIONADO A USTED UNA COPIA DE ESTA FORMA.

NOMBRE DE LA PARTICIPANTE

FIRMA O HUELLA DIGITAL DE LA PARTICIPANTE

FECHA

NOMBRE	FIRMA	PUESTO O POSICION	FECHA
_____	_____	_____	_____

Testigo 1

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____	_____

Testigo 2

NOMBRE	FIRMA	DIRECCIÓN Y PARENTESCO	FECHA
_____	_____	_____	_____

Persona que obtuvo el consentimiento

Testifico que se han cumplido satisfactoriamente los requerimientos descritos en este formato para la obtener el consentimiento de los candidatos a participar en el estudio - Que los participantes han sido informados de los derechos que tienen los participantes en el estudio, que hemos informado acerca de los objetivos y características del proyecto, y que se le ha explicado en lenguaje sencillo y sin tecnicismos toda la información contenida en este formato de consentimiento, incluyendo los riesgos y reacciones adversas que razonablemente pudieran llegar a presentarse. Además certifico que se motivó al participante para expresar las preguntas que surgieron en la lectura y explicación del formato y que todas las dudas fueron contestadas.

Notas:

1. Si el paciente no sabe leer, el médico deberá leerlo en voz alta y de forma pausada, explicando los conceptos aquí referidos cuando sea necesario.
2. En caso de que la paciente no domine el español, deberá asistirse de un traductor
3. En ambos casos, se deberá utilizar la huella digital del paciente.

Fecha de aprobación

Fecha de expiración

Apéndice 2

Carta de aprobación del proyecto del
Comité de Ciencia y Bioética para
Investigación del INER.

INER

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DIRECCION DE INVESTIGACION
COMITE CIENTIFICO

México, D.F. a 9 de abril de 2003

Dr. Rogelio Pérez Padilla,
Investigador Principal
Presente

Por medio de la presente, le informo que su protocolo: "Exposición a humo de leña y tuberculosis. Un estudio de casos y controles de base poblacional", fue revisado por los Comités Científico y Bioético y ha sido:

APROBADO

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente,


Dr. Moisés Selman,
Director de Investigación.



Apéndice 3

Trabajos presentados a congresos de este
proyecto.

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen **17**
Volume

Número **3**
Number




Julio-Septiembre **2004**
July-September

Artículo:




Resúmenes de los trabajos premiados
durante la Semana Nacional de
Neumología en el INER.
Septiembre, 2004

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



medigraphic.com

Resúmenes de los trabajos premiados durante la Semana Nacional de Neumología en el INER. Septiembre, 2004.

Exposición a humo de leña y reactividad y conversión a PPD*

MA. CECILIA GARCÍA-SANCHO FIGUEROA †
MA. DE LOURDES GARCÍA-GARCÍA§
LETICIA FERREIRA REYES§
BULMARO CANO ARELLANO§
ALFREDO PONCE DE LEÓN ††
PETER SMALL††
JOSÉ SIFUENTES-OSORNIO ††
MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE ††
JOSÉ ROGELIO PÉREZ PADILLA †

* Primer lugar al mejor trabajo de investigación.

† Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.

§ Instituto Nacional de Salud Pública, México.

†† Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México.

††† Universidad de Stanford, Estados Unidos.

239

Introducción: Se estima que la carga de enfermedad atribuible a la exposición a humo de leña dentro de la vivienda es de 2 millones de muertes al año. La presencia de tuberculosis activa ha sido asociada a dicha exposición en varios estudios epidemiológicos. Este estudio se propuso determinar si la asociación observada entre tuberculosis pulmonar y exposición a humo de leña existe también para la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* medida por la reactividad y conversión a PPD entre contactos domiciliarios y controles comunitarios.

Objetivo: Determinar la asociación entre exposición a humo de leña y reactividad y conversión a PPD en contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada y controles comunitarios.

Material y métodos: Con base en el estudio de cohorte de base poblacional que se viene realizando en la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz, desde 1995, se diseñó un estudio de

casos y controles en el cual la unidad de análisis fueron las viviendas. Se incluyeron las viviendas en donde fue diagnosticado un caso de tuberculosis pulmonar por BAAR o cultivo en comparación con viviendas en las cuales no existía un caso de tuberculosis activa en el momento del estudio. La selección de las últimas viviendas se hizo de manera aleatoria en la misma manzana o localidad en donde residía el caso. Se aplicó un cuestionario estandarizado que investigó las características de las viviendas. La medición de la exposición humo de leña se hizo a través de un cuestionario, interrogando sobre el combustible utilizado para cocinar y se consideró como expuestas a las viviendas que utilizaban únicamente leña como combustible. Las viviendas se clasificaron de acuerdo a si existía un sujeto PPD positivo o una conversión a PPD en la vivienda (viviendas-caso) en comparación con aquellas viviendas que no tenían un sujeto PPD positivo (viviendas-control).

Resultados: Se estudiaron 920 viviendas, 460 con un caso de TBP y 460 controles. Las viviendas con un sujeto PPD positivo tuvieron mayor frecuencia de piso de tierra ($p=0.02$); agua fuera de la vivienda ($p=0.009$); de falta de drenaje ($p=0.00003$) y de letrina ($p=0.01$). La proporción de viviendas con leña como combustible fue significativamente mayor entre las viviendas con sujetos PPD positivos que entre las viviendas de PPD negativos [RM=1.7 (IC95% 1.1-2.5) $p=0.007$]. En el análisis multivariado entre las viviendas de casos índice de TBP, la única variable asociada a reactividad fue el número de personas en la vivienda [RM=1.35 IC95% 1.21-1.50, $p<0.0001$]. En el modelo para viviendas sin caso índice de TBP el uso de leña y carbón [RM=1.99 IC95% 1.20-3.29, $p=0.007$] y el número de pisos en la vivienda [RM=0.29 IC95% 0.12-0.69, $p=0.005$] estuvieron significativamente asociadas a reactividad, controlando por número de cuartos en la vivienda. El análisis para conversión mostró el uso de leña y

carbón [RM=1.98 (IC95% 0.98-3.99) $p=0.05$] y el número de personas en la vivienda [RM=1.28 (IC95% 1.13-1.44) $p<0.0001$] estuvieron asociados a reactividad en las viviendas con casos de TBP mientras que en las viviendas de controles comunitarios, el uso de leña y carbón [RM=3.33 (IC95% 1.46-7.61) $p=0.004$] y el número de personas en la vivienda [RM=1.25 (IC95% 1.06-1.46) $p=0.005$].

Conclusiones: Se confirmó la hipótesis central de este estudio en cuanto a que la proporción de viviendas con uso de leña y carbón fue mayor entre viviendas con sujetos PPD positivos o con conversiones, que la observada en viviendas no expuestas, después de controlar por nivel socioeconómico. La asociación encontrada entre la exposición a humo de leña y tuberculosis activa también se ha encontrado para reactividad y conversión a PPD. Se tendrá que investigar si el humo de leña actúa como factor inductor o promotor de la infección o enfermedad.

Predictores de mortalidad del paciente crítico con mediastinitis necrotizante descendente*

JOSÉ LUIS SANDOVAL GUTIÉRREZ †
HÉCTOR ISMAEL SERNA SECUNDINO †
LOURDES GARCÍA GUILLEN †

* Mención Honorífica, INER.

† Departamento de Medicina Crítica, INER.

Introducción: La mediastinitis necrotizante descendente (MND) es la infección del mediastino que ocurre como resultado de la diseminación de infecciones orofaríngeas o de estructuras profundas de cuello. Esta entidad es poco frecuente, pero representa la forma más letal de la infección mediastinal.

Objetivo: Conocer las características generales, clínicas y de mortalidad de la población de pacientes que acuden a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con MND.

Pacientes y métodos: Investigación clínica, retrospectiva, epidemiológica, observacional y transversal. Revisión de expedientes del periodo

comprendido entre el 1 de enero de 1993 al 30 de junio de 2004. **Criterios de inclusión:** Pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de MND que haya ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos del INER. **Criterios de exclusión:** Expediente incompleto. **Diseño:** Se evaluaron las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidad, días de estancia hospitalaria, lugar de origen, estatus socioeconómico, tiempo de iniciada la sintomatología, tiempo de realizado el acto quirúrgico desde su ingreso al hospital, tipo y número de cirugías (cervical y/o torácica) realizadas en su estancia hospitalaria, puntuación de APACHE a su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

Resultados: Se estudiaron 19 pacientes (6 mujeres, 13 hombres), una edad media del grupo total de 37.2 años, la mortalidad fue en 15 pacientes (79%), la edad comprendida de los que sobrevivieron fue menor que el grupo que falleció (25a vs 40a), la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de sobrevivientes (25 días vs 9.0 días), el número de cirugías fue mayor en el grupo sobreviviente (1.5 vs 1.46), la puntuación APACHE al ingreso fue menor en el grupo sobreviviente (13.7 vs 15.5 puntos). Existía una evolución de hasta 14 días de

iniciada la sintomatología y búsqueda del apoyo médico en el 57.6% y de más de 15 días en el 36.8%.

Conclusión: La MND, es una enfermedad de alta letalidad, cuyo retraso en el diagnóstico así como en el abordaje terapéutico, empeoran el pronóstico. El retardo entre iniciada la sintomatología y la búsqueda de apoyo médico es un predictor negativo. Es necesaria la concientización en el gremio médico de la gravedad de esta entidad, para que su referencia a un centro de tercer nivel sea inmediato.





SAFED

XIII ENCUENTRO NACIONAL DE INVESTIGADORES

COMISIÓN COORDINADORA DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD
Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

otorga la presente

CONSTANCIA

a los Investigadores

Ma. Cecilia García Sancho Figueroa, Ma. del Rosario Fernández Plata, José Rogelio Pérez Padilla

Por su sobresaliente presentación del trabajo

**Riesgo de Tuberculosis en personas expuestas a humo de leña.
Un estudio de casos y controles y meta-análisis**

Oaxaca, Oax., a 18 de octubre de 2008

Dr. Adolfo Martínez Palomo

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

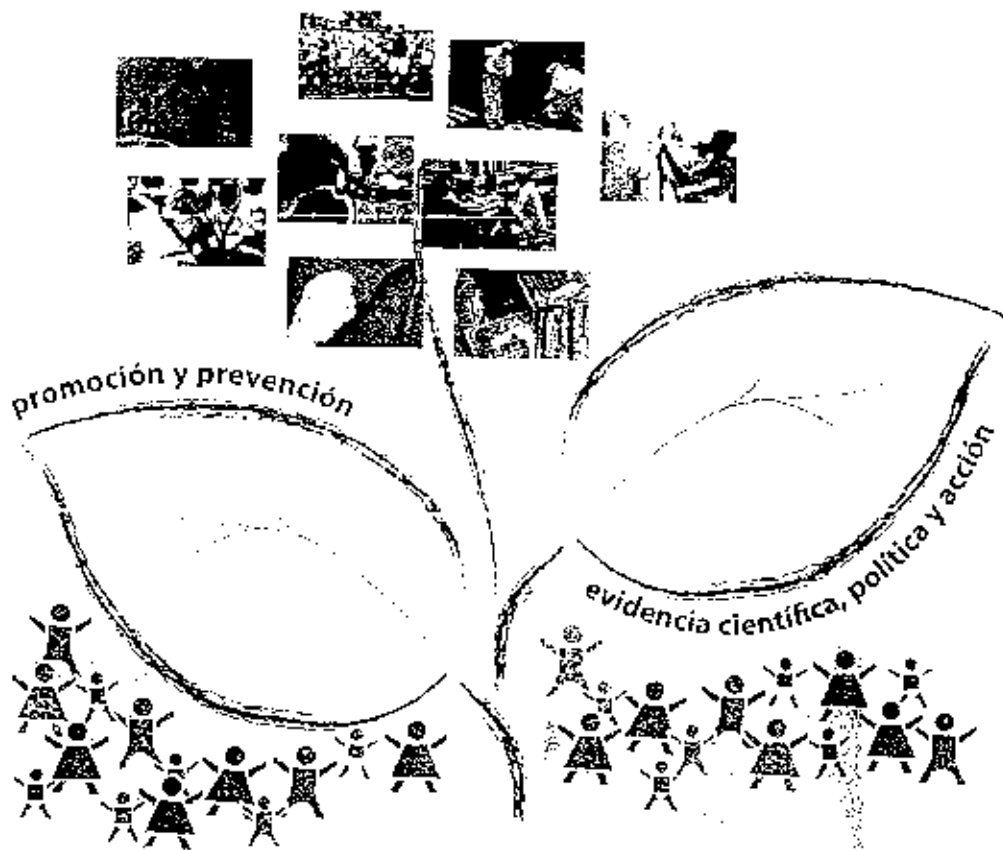
Director General de Políticas de Investigación en Salud

Director de Investigación en Salud



Vivir Mejor

LIBRO
DE RESÚMENES



13

CONGRESO
de INVESTIGACIÓN
en SALUD PÚBLICA

3 • 6 de marzo • 2009
Cuernavaca • Morelos • México



Trabajos libres

Promoción y prevención en el ámbito poblacional

Contaminación ambiental

TL001 Función pulmonar y efectos de la contaminación del aire en adolescentes: Resultados del proyecto EMPECE

Rojas R,¹ Pérez-Padilla R,² Miranda-Soberanis V,¹ Moreno-Macías H,¹ Romieu I.¹ (1)Instituto Nacional de Salud Pública, México; (2)Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.

Objetivo. Evaluar los efectos a largo plazo de la exposición a NO₂ y PM₁₀ en el desarrollo de la función pulmonar de adolescentes que viven en la Ciudad de México. **Material y métodos.** Se estudió una cohorte de 870 adolescentes de entre 11 y 16 años, residentes en la Ciudad de México. Éstos fueron evaluados cada seis meses, desde enero del 2000 hasta junio del 2002, y en cada visita se les realizaron pruebas de espirometría y aplicaron cuestionarios. Dado el carácter de "bloque" que tenían las estaciones de monitoreo, la asociación entre función pulmonar y la exposición fue analizada con modelos lineales generalizados mixtos multi-nivel con intercepto y pendiente aleatoria, por género. **Resultados.** Cada incremento de 23.14 µg/m³ en el promedio de PM₁₀ (promedio 24-h) fue asociado con déficits significativos anuales: en FVC (ml) de 1.1% y 1.76%, en FEV (ml) de 1.35% y 1.26%, y en FEF_{25-75%} (ml/seg) de 1.17% y 1.85%, en mujeres y hombres respectivamente; y cada incremento de 10.9 ppb en el promedio de NO₂ (promedio 24-h) fue asociado con déficits significativos anuales: en FVC (ml) de 0.67% en mujeres y 1.36% en hombres, en FEV (ml) de 1.19%, en hombres y en FEF_{25-75%} (ml/seg) de 1.22% en hombres. **Conclusiones.** Los resultados indican déficits significativos en el desarrollo de la función pulmonar de adolescentes, asociados con la exposición prolongada al NO₂ y PM₁₀. Las magnitudes en los déficits de la función pulmonar sugieren que un proceso obstructivo podría estar en curso.

Salud ambiental

TL002 Efecto del plomo prenatal sobre estatura del niño en los primeros 5 años de vida

Schnaas-Arrieta L,¹ Téllez-Rojo MM,² Lamadrid Figueroa H,² Mercado García A,² Hernández Ávila M.³ (1)Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México; (2)Instituto Nacional de Salud Pública, México; (3)Secretaría de Salud, México.

Objetivo. Evaluar el efecto de las concentraciones prenatales de plomo, determinadas por las concentraciones de plomo en hueso maternas, y el crecimiento lineal del niño de los 12 a los 60 meses de edad en una cohorte de 704 niños de la Ciudad de México. **Material y métodos.** Se determinaron las concentraciones maternas de plomo en hueso (tibia y rótula) al primer mes postparto con el método de XRF. Se evaluó la estatura de los niños de manera semestral del nacimiento hasta los 5 años de edad. Se ajustó un modelo lineal de efectos mixtos utilizando como variable dependiente la estatura del niño a los 12, 24, 36, 48 y 60 meses de edad y como covariables fijas, el sexo, longitud al nacer, talla materna, logaritmo natural de plomo a los doce meses de edad, plomo en rótula materna y como variables fijas y aleatorias se incluyó al sujeto y la edad de medición de la estatura. **Resultados.** Las concentraciones de plomo en rótula materna y las de plomo a los doce meses de edad se asociaron de manera inversa y significativa con la trayectoria de crecimiento lineal de los niños. **Conclusiones.** La exposición a plomo durante la etapa prenatal así como la exposición postnatal al primer año de vida, se asocian a un menor crecimiento en los niños de 12 a 60 meses de edad. Los resultados sugieren que el efecto adverso de la exposición prenatal a plomo es duradero y continúa aún después de varios años.

TL003 Riesgo de tuberculosis y exposición a humo de leña

García Sancho MC,¹ Fernández Plata MR,¹ Pérez Padilla JR.¹ (1)Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México

Objetivo. Determinar la asociación entre la IAP (indoor air pollution, IAP por sus siglas en inglés) y el riesgo de TB y la consistencia de los estudios de casos y controles para evaluar esta asociación. **Material y métodos.** Diseño: casos y controles, retrospectivo, pareado por edad y sexo (2000-2005). Los casos fueron pacientes nuevos con TB (baciloscopia o cultivo, OMS), sin TB -MDR, VIH, diabetes tipo 2 o residentes en áreas rurales. Los controles fueron pacientes con rinitis obstructiva crónica. Se revisaron los expedientes clínicos de los casos y controles para corroborar los diagnósticos. Las exposiciones se obtuvieron mediante un cuestionario estandarizado aplicado en el INER. Se hizo regresión logística condicional y un meta-análisis (weighting the inverse of the variance method) y se calculó la I² para heterogeneidad. **Resultados.** Se incluyeron 103 casos de TB y 206 controles de ROC estudiados simultáneamente. En el análisis multivariado, la IAP estuvo independientemente asociada a TB [RM= 2.6 (IC95% 1.5-4.6), p =0.001], controlando por características de la vivienda, exposiciones ocupacionales y variables de control socio-económico. La introducción en el modelo de las variables de hacinamiento y ventilación no modificó la asociación. La magnitud de



la asociación entre IAP y TB fue similar a la observada en el estudio de 1998-1999. La RM global para los 4 estudios fue de 1.36 (IC95% 1.0-1.85), con una I2 de 98%. **Conclusiones.** En este estudio se encontró una fuerte asociación entre IAP y TB. La magnitud de la asociación encontrada en el periodo 2000-2005 fue similar a la observada para el periodo de 1998-1999.

TL004 Efecto de la exposición ambiental a manganeso sobre el aprendizaje y memoria verbal en niños

Torres-Agustín R,¹ Rodríguez-Agudelo Y,¹ Ríos-Rodríguez H,² Solís-Vivanco R,¹ Montes S,¹ Schilman A.² (1) Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México; (2) Instituto Nacional de Salud Pública, México

Objetivo. El distrito minero de Molango en Hidalgo cuenta con importantes depósitos de manganeso (Mn). El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de la exposición ambiental a Mn sobre el aprendizaje y memoria verbal en niños en edad escolar. **Material y métodos.** La muestra estuvo conformada por 100 niños residentes del distrito minero de Molango, y 95 niños de una comunidad no expuesta con condiciones sociodemográficas similares. Se aplicó la prueba de aprendizaje y memoria verbal (Children Auditory Verbal Learning Test CAVLT-2) y se tomaron muestras de sangre y cabello para determinar Mn. Se compararon los resultados en ambos grupos y se realizó análisis de regresión lineal múltiple para conocer la asociación entre los biomarcadores de Mn y las puntuaciones obtenidas en el CAVLT. **Resultados.** Las medianas de Mn en cabello y sangre son significativamente mayores en el grupo expuesto (12.6 mcg/g y 9.5 mcg/L) comparando con el grupo control (0.6 mcg/g y 8.0 mcg/L). La curva de aprendizaje promedio de los niños expuestos es significativamente menor comparando con los niños control, así como la puntuación percentilar promedio para los índices obtenidos. El Mn en cabello se asocia negativamente con los diferentes índices ajustando por confusores. Por cada unidad de incremento en Mn en cabello, hay una disminución significativa de un punto percentilar en el nivel de aprendizaje, índice que evalúa memoria a largo plazo. **Conclusiones.** La exposición a Mn en niños en edad escolar, reduce significativamente su desempeño en la memoria verbal y sus capacidades para el aprendizaje.

Toma de decisiones basadas en evidencia científica

Evaluación de programas

TL005 Efecto del Seguro Popular sobre el uso de los servicios de salud en adultos mayores

Manrique-Espinoza B,¹ Salinas-Rodríguez A,¹ Sosa-Rubí S,¹ Téllez Rojo-Solís M.¹ (1) Instituto Nacional de Salud Pública, México

Objetivo. Evaluar el efecto del Seguro Popular sobre el uso de los servicios de salud (consulta externa) y en la intensidad de uso en la población de adultos mayores. **Material y métodos.** Se utilizaron los datos de la Encuesta de Evaluación del Seguro Popular (diseño aleatorizado y con pareamiento a nivel localidad) con medición basal (2005) y una medición de seguimiento (2006). Se incluyó un total de 3536 adultos mayores de 65 años y más. Para estimar el efecto del Seguro Popular se empleó el modelo Hurdle, considerando que, el uso de servicios de salud es el resultado de dos procesos de decisión (dos partes) por separado. La primera parte especifica la decisión de buscar el servicio y la segunda modela los valores positivos de la variable para aquellos individuos que buscaron el servicio. **Resultados.** La aplicación del modelo hurdle en dos partes muestra que se incrementa tanto la probabilidad de uso como la intensidad de uso en la población afiliada al Seguro Popular. **Conclusiones.** La afiliación al Seguro Popular de Salud impacta positivamente en el uso e intensidad de uso de servicios de salud en los adultos mayores

Evaluación económica

TL006 Mitigación de los impactos de SIDA: Evidencia de efectividad, costo y costo-efectividad de intervenciones

Santa Ana Y,¹ DeMaria LM.¹ (1) Instituto Nacional de Salud Pública, México

Objetivo. Reunir información de las intervenciones realizadas por diversos organismos para mejorar el bienestar de los huérfanos y niños vulnerables por VIH/SIDA. **Material y métodos.** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática en PubMed y EconLit, centrándose en temas de efectividad, costos y costo-efectividad de intervenciones enfocadas a niños huérfanos y vulnerables en países de bajos ingresos. Además se incluyeron artículos de literatura gris y publicaciones de la OMS, PEPFAR, ONUSIDA, UNICEF, entre otras organizaciones internacionales. Nuestra búsqueda obtuvo un total de 198 artículos. Después de clasificar los artículos por dominio (efectividad, costo y costo-efectividad) y por tipo de estrategias (protección social, económica y salud) seleccionamos 48 artículos y 27 reportes. **Resultados.** La mayoría de las intervenciones dirigidas a huérfanos y niños vulnerables, se centran en la protección social, ayuda psicológica, apoyo alimentario, accesibilidad a los servicios educativos y de salud (incluyendo tratamiento para los niños VIH+). Sin embargo, no existe un acuerdo sobre la evaluación de efectividad en este tipo de intervenciones, haciendo difícil comparar los resultados entre ellas. Sólo un artículo tuvo un enfoque de costo-efectividad donde el cuidado de los niños por los familiares es más costo-efectivo que la atención en orfanatos. En cinco artículos se realizó un costeo de intervenciones siendo las menos costosas las enfocadas a mejorar la nutrición, accesibilidad a educación primaria y servicios de salud. **Conclusiones.** Se requieren más estudios de costo-efectividad y una medida de la efectividad para la comparabilidad de resultados de intervenciones dirigidas a los huérfanos y niños vulnerables.

Apéndice 4

Distinción.

Resúmenes de los trabajos premiados durante la Semana Nacional de Neumología en el INER. Septiembre, 2004.

Exposición a humo de leña y reactividad y conversión a PPD*

MA. CECILIA GARCÍA-SANCHO FIGUEROA †
MA. DE LOURDES GARCÍA-GARCÍA §
LETICIA FERREIRA REYES §
BULMARO CANO ARELLANO §
ALFREDO PONCE DE LEÓN ††
PETER SMALL ¶
JOSÉ SIFUENTES-OSORNIO ††
MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE ††
JOSÉ ROGELIO PÉREZ PADILLA †

* Primer lugar al mejor trabajo de investigación.

† Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.

§ Instituto Nacional de Salud Pública, México.

†† Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México.

¶ Universidad de Stanford, Estados Unidos.

239

Introducción: Se estima que la carga de enfermedad atribuible a la exposición a humo de leña dentro de la vivienda es de 2 millones de muertes al año. La presencia de tuberculosis activa ha sido asociada a dicha exposición en varios estudios epidemiológicos. Este estudio se propuso determinar si la asociación observada entre tuberculosis pulmonar y exposición a humo de leña existe también para la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* medida por la reactividad y conversión a PPD entre contactos domiciliarios y controles comunitarios.

Objetivo: Determinar la asociación entre exposición a humo de leña y reactividad y conversión a PPD en contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar bacteriológicamente confirmada y controles comunitarios.

Material y métodos: Con base en el estudio de cohorte de base poblacional que se viene realizando en la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz, desde 1995, se diseñó un estudio de

casos y controles en el cual la unidad de análisis fueron las viviendas. Se incluyeron las viviendas en donde fue diagnosticado un caso de tuberculosis pulmonar por BAAR o cultivo en comparación con viviendas en las cuales no existía un caso de tuberculosis activa en el momento del estudio. La selección de las últimas viviendas se hizo de manera aleatoria en la misma manzana o localidad en donde residía el caso. Se aplicó un cuestionario estandarizado que investigó las características de las viviendas. La medición de la exposición humo de leña se hizo a través de un cuestionario, interrogando sobre el combustible utilizado para cocinar y se consideró como expuestas a las viviendas que utilizaban únicamente leña como combustible. Las viviendas se clasificaron de acuerdo a si existía un sujeto PPD positivo o una conversión a PPD en la vivienda (viviendas-caso) en comparación con aquellas viviendas que no tenían un sujeto PPD positivo (viviendas-control).

Resultados: Se estudiaron 920 viviendas, 460 con un caso de TBP y 460 controles. Las viviendas con un sujeto PPD positivo tuvieron mayor frecuencia de piso de tierra ($p=0.02$); agua fuera de la vivienda ($p=0.009$); de falta de drenaje ($p=0.00003$) y de letrina ($p=0.01$). La proporción de viviendas con leña como combustible fue significativamente mayor entre las viviendas con sujetos PPD positivos que entre las viviendas de PPD negativos [RM=1.7 (IC95% 1.1-2.5) $p=0.007$]. En el análisis multivariado entre las viviendas de casos índice de TBP, la única variable asociada a reactividad fue el número de personas en la vivienda [RM=1.35 IC95% 1.21-50, $p<0.0001$]. En el modelo para viviendas sin caso índice de TBP el uso de leña y carbón [RM=1.99 IC95% 1.20-3.29, $p=0.007$] y el número de pisos en la vivienda [RM=0.29 IC95% 0.12-0.69, $p=0.005$] estuvieron significativamente asociadas a reactividad, controlando por número de cuartos en la vivienda. El análisis para conversión mostró el uso de leña y

carbón [RM=1.98 (IC95% 0.98-3.99) $p=0.05$] y el número de personas en la vivienda [RM=1.28 (IC95% 1.13-1.44) $p<0.0001$] estuvieron asociados a reactividad en las viviendas con casos de TBP mientras que en las viviendas de controles comunitarios, el uso de leña y carbón [RM=3.33 (IC95% 1.46-7.61) $p=0.004$] y el número de personas en la vivienda [RM=1.25 (IC95% 1.06-1.46) $p=0.005$].

Conclusiones: Se confirmó la hipótesis central de este estudio en cuanto a que la proporción de viviendas con uso de leña y carbón fue mayor entre viviendas con sujetos PPD positivos o con conversiones, que la observada en viviendas no expuestas, después de controlar por nivel socioeconómico. La asociación encontrada entre la exposición a humo de leña y tuberculosis activa también se ha encontrado para reactividad y conversión a PPD. Se tendrá que investigar si el humo de leña actúa como factor inductor o promotor de la infección o enfermedad.

Predictores de mortalidad del paciente crítico con mediastinitis necrotizante descendente*

JOSE LUIS SANDOVAL GUTIÉRREZ †
HECTOR ISMAEL SERNA SECUNDINO †
LOURDES GARCÍA GUILLÉN †

* Mención Honorífica, INER.

† Departamento de Medicina Crítica, INER.

Introducción: La mediastinitis necrotizante descendente (MND) es la infección del mediastino que ocurre como resultado de la diseminación de infecciones orofaríngeas o de estructuras profundas de cuello. Esta entidad es poco frecuente, pero representa la forma más letal de la infección mediastinal.

Objetivo: Conocer las características generales, clínicas y de mortalidad de la población de pacientes que acuden a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con MND.

Pacientes y métodos: Investigación clínica, retrospectiva, epidemiológica, observacional y transversal. Revisión de expedientes del periodo

comprendido entre el 1 de enero de 1993 al 30 de junio de 2004. **Criterios de inclusión:** Pacientes de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de MND que haya ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos del INER. **Criterios de exclusión:** Expediente incompleto. **Diseño:** Se evaluaron las siguientes variables: Edad, sexo, comorbilidad, días de estancia hospitalaria, lugar de origen, estatus socioeconómico, tiempo de iniciada la sintomatología, tiempo de realizado el acto quirúrgico desde su ingreso al hospital, tipo y número de cirugías (cervical y/o torácica) realizadas en su estancia hospitalaria, puntuación de APACHE a su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.