



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL GUERRERO
COORDINACIÓN MÉDICA DE EDUCACIÓN EN SALUD.**

**“FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS
DROGORRESISTENTE EN PACIENTES DERECHOHABIENTES DE
LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N. 9 ACAPULCO
GUERRERO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.”**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR.**

**Presenta:
DRA. SELENE BENITEZ PAREDES**

**Director de Tesis:
M.C. GUILLERMINA JUANICO MORALES**

**Asesor de tesis:
DRA. CINTHYA JENNIFER RAYÓN CASTAÑEDA**

**Número de registro:
R-2020-1102-055**

ACAPULCO, GUERRERO, FEBRERO 2021



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1102.**
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 12 001 066

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 12 CEI 002 2018082**

FECHA **Lunes, 20 de julio de 2020**

M.C. Guillermina Juanico Morales

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN PACIENTES DERECHOHABIENTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N. 9 ACAPULCO GUERRERO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-1102-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Edgar Balbuena Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1102

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL GUERRERO
JEFATURA DE SERVICIOS DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN Y ENLACE INSTITUCIONAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**“FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN
PACIENTES DERECHOHABIENTES DE LA UNIDAD DE MEDICINA
FAMILIAR N. 9 ACAPULCO GUERRERO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL”**

No. Registro R-2020-1102-055



Dra. Guillermina Juanico Morales

Encargada de la Coordinación de Planeación y
Enlace Institucional



Dr. Francisco Barbosa Castañeda

Coordinador Auxiliar Medico de
Educación en Salud



Dra. Guillermina Juanico Morales

Coordinadora Auxiliar Medico de
Investigación en Salud



Dra. Irasema Isabel Urbina Aranda

Profesora Titular del Curso de Especialización en
Medicina Familiar



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

**“FACTORES ASOCIADOS A TUBERCULOSIS
DROGORRESISTENTE EN PACIENTES DERECHOHABIENTES
DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N. 9 ACAPULCO
GUERRERO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL.”**

TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA

EN MEDICINA FAMILIAR

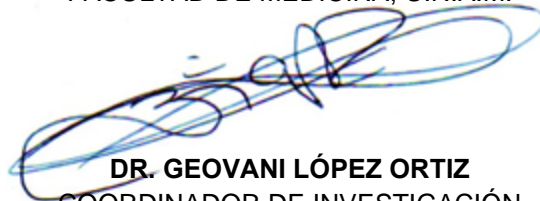
PRESENTA:

DRA. SELENE BENITEZ PAREDES

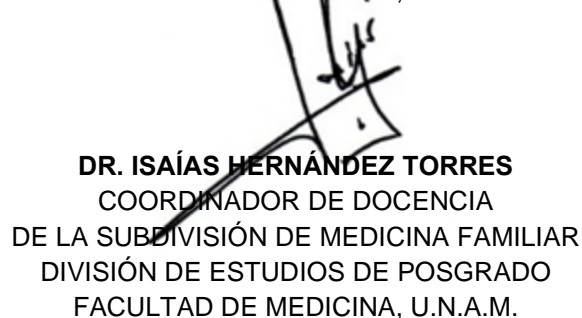
AUTORIZACIONES



DR. JAVIER SANTACRUZ VARELA
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.



AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por darme la vida, por permitirme culminar un logro más en mi vida profesional, por poner las cosas en su debido momento ni antes ni después, darme salud, amor, gozo, templanza, benignidad, paciencia y fe, por proveerme de los recursos humanos y económicos para poder alcanzar mi meta.

A MIS PADRES:

Armida Paredes y Vicente Benítez por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida, a mi madre por alentarme desde un inicio a seguir superándome, por su apoyo económico y emocional, por cuidar de mis hijos con su amor y cariño durante mi residencia, por estar siempre cuando la necesito, no tengo como pagarle lo mucho que ha hecho por mi.

A MI ESPOSO:

Isaac Olivarez por apoyarme a lograr una meta más, por su ayuda en la redacción de esta tesis, por cuidarme y alentarme cada vez que decaía.

A MIS HIJOS:

Andrés, Jeshua y Tadeo por no reprochar mi ausencia y siempre recibirme con un abrazo cálido, por perdonar el tiempo que les he robado para lograr una meta más, por cuidarme, Por ser mis chicos guapos y amarme como su mas grande amor, así como darme la inspiración para seguir adelante cada día a pesar de la fatiga.

A MI FAMILIA:

Mis hermanos Nelson, Neiva, Oswaldo, Cuauhtémoc, Sheila y José María por su amor. A mi tía, mi segunda mamá, Margarita Estrada por cuidar de mis hijos y de mí, por preocuparse que no pasáramos hambre, por todas sus atenciones y su gran cariño. A mis suegros Paula Rodríguez e Isaac Olivares por ayudarme a la crianza y educación de mis hijos. A mi iglesia familia MCC por sus oraciones. A Alma, Dulce, Xiomara y Andrea por su apoyo incondicional.

A MIS AMIGOS:

Porque cada uno en cierto momento de esta etapa contribuyo con sus consejos, con su compañía, con su tiempo y su experiencia. A mis compañeros de residencia por su amistad, por las risas, tristezas, angustias y hasta enojos que pasamos juntos. A Brigitte, Karla, Sabas, Merit y Pedro, por su hermosa amistad la cual surgió en esta aventura. Les recordare a todos con mucho cariño.

A MI ASESORA:

La Dra. Guillermina Juanico quien aceptó ser mi asesora, me guio por el mundo de la investigación el cual yo ignoraba, por su paciencia y su valioso tiempo, por compartir conmigo sus conocimientos y enseñarme como a un niño, por sus regaños y permitirme conocerla un poco más, agregándose a mi muro de personas que admiro. Muchas gracias por todo, porque hasta me atrevo a decir que me regaló un pedacito de su corazón.

A MIS PROFESORES:

Mi profesora titular La dra. Iracema Urbina por siempre facilitarnos el camino, por su paciencia, por su instrucción y trasmitirnos su amor y pasión a la especialidad. Al equipo de enseñanza, el Dr. Rogelio Ramírez, Dr. Librado Pérez, Dra. Teresa Ocampo, Dra. Alma Delia Cruz, Dra. Jaimes, Dr. Baltazar Joanico y Dr. Félix Arciniega por instruirnos en el mundo de la Medicina familiar y cultivar en nosotros la empatía hacia nuestros pacientes, así como el coraje de defender la especialidad como la mejor, siendo médicos sobresalientes cada día sin dejar ese espíritu de residente.

A cada uno de los instructores de práctica clínica, Coordinadores, Jefes de Servicio, Médicos familiares y no familiares.

Con mucho cariño... ¡MUCHAS GRACIAS!

DEDICATORIA:

El presente trabajo está dedicado a **Dios** por cuidar de mi como un padre amoroso por nunca abandonarme y hacerme sentir su presencia en cada momento de mi vida.

A esa bella mujer que cuidó de mi en mis primeros años de vida, quien colocó los primeros cimientos para mi formación, y regaló el privilegio de poder estar a su lado en sus últimos suspiros, así como darme la satisfacción de con mis conocimientos adquiridos en esta residencia poder cuidarla y así retribuir un poco de lo tanto que ella me dio, mi paciente estrella mi abuelita **Rafaela Rabadán Valladares**.

A la mujer que más admiro a mi madre **Armida** porque con su amor y ejemplo me enseñó que siempre podemos dar más de lo que pensamos y a que no hay sueños inalcanzables.

A mi padre **Vicente** por darme amor y darme palabras de aliento, por hacerme saber que estas orgulloso de mi.

Esta dedicado a mis chicos guapos **Andrés, Jeshua y Tadeo**, por recargar mis baterías con sus abrazos y besos cada fin de semana, y ser ese motor que me alentaba a continuar cada día.

A mi esposo **Isaac** por ser mi acompañante en esta travesía, por su amor y cariño.

A mis **hermanos** y mi **tía Margarita** porque siempre estuvieron apoyándome en todo momento durante estos 3 años.

A mi asesora la **Dra. Guillermina** que supo llevarme de la mano con cariño, sabiduría y paciencia a la realización de esta tesis.

INDICE:

RESUMEN.....	5
1 INTRODUCCION	6
<i>1.1. TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE</i>	<i>6</i>
<i>1.2. MULTIDROGORRESISTENTE.</i>	<i>7</i>
<i>1.3. MÉXICO Y LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE.....</i>	<i>8</i>
<i>1.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS MDR.....</i>	<i>9</i>
<i>1.5. FACTORES QUE PUEDEN PREVENIR LA TRANSMISIÓN O PROGRESIÓN.....</i>	<i>9</i>
2 MARCO TEORICO.	10
3 JUSTIFICACION.....	14
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	15
5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
6 OBJETIVOS.....	16
<i>6.1. OBJETIVO GENERAL.....</i>	<i>16</i>
<i>6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.</i>	<i>16</i>
7 HIPOTESIS.....	16
<i>7.1. HIPOTESIS</i>	<i>16</i>
<i>7.2. HIPOTESIS NULA</i>	<i>16</i>
8 METODOLOGÍA	17
<i>8.1. Tipo de estudio: Observacional</i>	<i>17</i>
<i>8.2. Población, ubicación temporo-espacial del estudio:.....</i>	<i>17</i>
<i>8.3. Tamaño de la muestra y tipo de muestra:</i>	<i>17</i>
9 CRITERIOS DE SELECCION	17
<i>9.1. Criterios de inclusión:.....</i>	<i>17</i>
<i>9.2. Criterios de exclusión:</i>	<i>18</i>
<i>9.3. Criterios de eliminación:</i>	<i>18</i>
10 VARIABLES	19
<i>10.1. Definición y operacionalización de las variables:</i>	<i>19</i>
11 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	26
<i>11.1. Método de recolección de datos:.....</i>	<i>26</i>
<i>11.2. Organización de datos:</i>	<i>26</i>
<i>11.3. Análisis estadístico.....</i>	<i>26</i>
12 CONSIDERACIONES ETICAS	27
13 PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	29
14 RESULTADOS.....	28
15 DISCUSION.....	33
16 CONCLUSIONES.....	36
17 RECOMENDACIONES.....	36
18 REFERENCIAS.	39

RESUMEN

Antecedentes: La aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los medicamentos antituberculosos (MDR-TB) es una de las mayores amenazas para la salud pública en México. El tratamiento de la TB-MDR es más complicado ya que son difíciles de adquirir, de administración intravenosa, más tóxicos y menos efectivos por lo que es importante identificar los factores que condicional la presencia de esta patología.

Objetivo: Identificar los factores asociados a Tuberculosis drogorresistente en pacientes derechohabientes de la UMF n. 9 del Instituto Mexicano del Seguro Social. **Material y**

métodos: Tipo de estudio observacional Diseño: Casos y controles De la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero diagnosticados con tuberculosis en el periodo de 2010-2017 pareados por edad y sexo. Los factores a estudiar serán: enfermedades crónicas, abandono y adherencia al tratamiento antifímico. La base datos se obtendrá del departamento de epidemiología y del Sistema de información de Medicina Familia. Se obtendrán análisis bivariado, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, RM, Razón de prevalencia para la significancia estadística utilizaremos valor de $p < 0.05$. **Resultados:** Los factores que presentaron mayor asociación en nuestra población fue el haber recibido Tratamientos previos de TB, el no ser caso nuevo, ser reingreso, tener recaída, Fracaso al Tx 1ra línea y Diabetes mellitus Descontrolada. **Conclusión:** Los resultados encontrados en nuestra población son similares a las descritas a nivel mundial, sin embargo, podríamos mejorar nuestras estadísticas en la detección oportuna y control estricto de glicemias de paciente portadores de diabetes mellitus II.

Palabras clave: Tuberculosis, factores de riesgo, drogorresistencia.

1 INTRODUCCION

Una proporción relativamente pequeña (5 a 10 %) de los aproximadamente 1,700 millones de personas infectadas con M. tuberculosis desarrollará la enfermedad durante su vida. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar TB es mucho mayor entre las personas infectadas con VIH, desnutrición, tabaquismo, consumo de alcohol y diabetes¹.

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS, hubo 558 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), de los cuales el 82% padecían TB-MDR².

1.1. TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE

Asimismo, la OMS define a la TB MDR como una enfermedad grave y compleja que necesita un tratamiento extenso y de mayor costo. Esta enfermedad puede ser consecuencia de una infección primaria por bacterias resistentes, o puede aparecer en el curso del tratamiento del paciente³.

La tuberculosis con resistencia a los medicamentos (DR-TB) son más difíciles de tratar que las susceptibles a los medicamentos y amenazan el progreso global hacia los objetivos establecidos por la Estrategia para poner fin a la tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud⁴.

Hay dos vías principales que conducen al desarrollo de la tuberculosis farmacorresistente activa:

- I) Resistencia al fármaco primaria.
- II) Resistencia al fármaco adquirida (secundaria).

Estas vías son inter-conectados y tienen muchos factores contribuyentes; La resistencia a los medicamentos primaria o inicial significa que una persona ha sido infectada con una cepa de TB resistente a los medicamentos⁴.

Los diversos patrones de resistencia a los medicamentos tienen diferentes implicaciones para el tratamiento y el manejo. Para fines de monitoreo, los casos resistentes a los medicamentos se clasifican en categorías basadas en Pruebas de susceptibilidad a

medicamentos (DST):

- Monorresistencia: resistencia a un solo fármaco antituberculoso de primera línea.
- Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea, que no sea ambos isoniazida y rifampicina.
- Resistencia a múltiples fármacos (MDR): resistencia al menos tanto a la isoniazida como a la rifampicina.
- Ultra resistencia a los medicamentos (XDR): resistencia a cualquier fluoroquinolona, y al menos una de tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de resistencia a múltiples fármacos.
- Resistencia a la rifampicina (RR): resistencia a la rifampicina detectada mediante fenotipo o métodos genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, en forma de mono-resistencia, poli-resistencia, MDR o XDR⁴.

1.2. MULTIDROGORRESISTENTE.

Según el Informe mundial sobre la tuberculosis de 2017, más de 100 países notificaron casos de XDR-TB en 2016⁵. En la última década, la tuberculosis multirresistente (MDR) y ampliamente resistente a los medicamentos (XDR) se han convertido en un importante problema para la salud pública y mundial, Si bien la frecuencia de MDR/XDR aún es relativamente pequeño en todo el mundo, varía significativamente según la región y el país. En Bielorrusia, la tasa de TB MDR/XDR se estima en aproximadamente 50 casos por cada 100,000 y ha estado disminuyendo constantemente desde el año 2010. Las tasas superan los 100 casos por cada 100,000 en Tailandia y aumentan en aproximadamente un 4 % anual⁶. Los datos recientes de la OMS estiman que la tasa de éxito del tratamiento de la TB es aproximadamente del 83 %, mientras que la tasa de éxito de la TB MDR es solo del 54 % e incluso menor (30 %) para la XDR. De manera prometedora, la introducción de regímenes de medicamentos más cortos ha aumentado las tasas de éxito del tratamiento a aproximadamente el 90 %⁷.

Debido a que la tuberculosis extremadamente resistente es resistente a los medicamentos más poderosos contra la tuberculosis, los pacientes que tienen este tipo de afección solo cuentan con opciones de tratamiento que son mucho menos eficaces. La tuberculosis extremadamente resistente es motivo de preocupación particular para las personas con

infección por el VIH u otras afecciones que pueden debilitar el sistema inmunitario. Si estas personas contraen la infección de tuberculosis, tienen más probabilidades de que se produzca la enfermedad y un mayor riesgo de morir a causa de esta. Para el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente se debe consultar a expertos en tuberculosis⁸.

1.3. MÉXICO Y LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE.

Se ha comunicado que en México los casos de TB han tendido a decrecer durante la última década; sin embargo, también se ha observado un aumento persistente de los casos de TB MDR y TB XRD. De acuerdo con el Informe de 2014 sobre la TB del Programa Nacional de Micobacteriosis, de los 19,000 casos de TB pulmonar diagnosticados cada año en México, cerca de 200 (1.3 %) son causados por cepas resistentes a los medicamentos⁹.

El número de casos de MDR-TB y XDR-TB reportados está aumentando especialmente en cinco estados: Nuevo León, Tamaulipas, **Guerrero**, Veracruz y Baja California, los tres primeros contribuyeron con el 50 % y los últimos dos con el 80 % del total número de casos de DR-TB y MDR-TB⁹.

De acuerdo con la Secretaría de Salud (SSA), en México “más de la mitad de todos los municipios notifica casos de tuberculosis cada año; sin embargo, las entidades federativas de mayor número de nuevos casos y muertes por esta causa son: Baja California, Veracruz, Guerrero, Sonora, Tamaulipas, Chiapas, Nuevo León y Tabasco. La mayor concentración de afectados se encuentra en las grandes ciudades o municipios de mayor número de población, como Tijuana, Mexicali, Cd. Juárez, Veracruz, Acapulco, Reynosa, Matamoros, Hermosillo, Tuxtla Gutiérrez, Tapachula, Monterrey y Tabasco”¹⁰.

Por lo tanto, el mecanismo de la resistencia a los medicamentos puede ser causado por factores relacionados con el tratamiento previo y otros factores como la comorbilidad con diabetes mellitus (DM). Aunque hay algunas pruebas que postulan que la predisposición genética del huésped es la base para el desarrollo de la TB MR, los cambios en el contenido genómico son el principal evento subyacente en la aparición de variantes de cepas en el complejo de *M. tuberculosis*¹¹.

1.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE

La tuberculosis drogorresistente no diagnosticada, no tratada o mal tratada contribuye a una alto prevalencia de TB resistente a medicamentos. Entornos propicios para la transmisión de TB (como hacinamiento, mala ventilación y mala las prácticas de control de infecciones en los establecimientos de salud y otros entornos congregados) también contribuyen a transmisión de TB drogorresistente⁴.

Los factores de riesgo clínico para el fracaso del tratamiento y el desarrollo posterior de la MDR/XDR incluyen: el número de tratamientos anteriores, la puntuación en los frotis de esputo, el peso y las anomalías en la imagen (lesiones extensas, cavidades, cambio mediastínico)⁵. Más recientemente, la investigación se ha centrado en la predicción de resistencia basada en datos de secuenciación genómica. Usando la secuenciación del genoma completo, Walker et al. identificaron 120 mutaciones que confieren resistencia al tratamiento y fueron capaces de predecir el 89.2 % de los fenotipos de conjuntos de validación con una sensibilidad media del 92.3 % y una especificidad del 98.4 %¹².

1.5. FACTORES QUE PUEDEN PREVENIR LA TRANSMISIÓN O PROGRESIÓN.

Control de infecciones e intervenciones ambientales. Buena inmunidad del huésped, Tratamiento de TB latente, Diagnóstico de alta calidad, tratamiento, apoyo al paciente y manejo de la tuberculosis farmacorresistente⁴.

Por lo tanto, un paciente enfermo con TB MDR es aquel que posee la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* o Bacilo de Koch, pero de una forma agresiva contra la salud del paciente, éste se vuelve más vulnerable respecto a su salud, ya que se encuentra propenso a adquirir segundas enfermedades como gastritis, cirrosis hepática por la alta carga de fármacos que consume. A medida que pase el tiempo la situación podría mejorar, no obstante, la mejoría de su salud depende mucho de sí mismo, la constancia y orden con tu tratamiento y alimentación balanceada^{13,14}.

2 MARCO TEORICO.

El uso negligente de los antibióticos ha creado una presión selectiva que empuja una evolución rápida de *M. tuberculosis*, marchando desde monofármacos resistentes a MDR, XDR y, finalmente, totalmente resistentes a medicamentos (TDR), a través de secuencias acumulación de mutaciones de resistencia¹⁵.

La farmacorresistencia asociada con la TB es consecuencia de la selección de mutantes resistente en la población bacteriana secundaria a la destrucción de bacilos sensibles por los fármacos antituberculosos¹⁶.

Una revisión de la literatura publicada sugiere fuertemente que el predictor más poderoso para la presencia de TB MDR es un historial de tratamientos previos de TB. Muchos casos nuevos de TB MDR son creados por errores de los médicos relacionados con el régimen de medicamentos, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento¹⁷.

La TB MDR se desarrolla debido a un error en el manejo de la TB en el pasado, como el inicio de un régimen inadecuado utilizando medicamentos antituberculosos de primera línea, la adición de un solo fármaco a un régimen fallido, la falta de identificación de la resistencia preexistente y las variaciones en biodisponibilidad de los medicamentos antituberculosos que predisponen al paciente al desarrollo de la TB MDR¹⁸.

La falta de adherencia al tratamiento prescrito a menudo es subestimada por los médicos y es difícil de predecir. Ciertos factores, como la enfermedad psiquiátrica, el alcoholismo, la adicción a las drogas y la falta de vivienda pueden predecir el incumplimiento del tratamiento. El mal cumplimiento del tratamiento también es un factor importante en el desarrollo de la resistencia adquirida a los medicamentos¹⁷.

En un metaanálisis de 20 estudios que incluyeron 20,017 pacientes con TB MDR realizado por Pradipta et al. encontraron una tendencia hacia un mayor riesgo para pacientes de 40 años o más, desempleados, sin seguro médico, frotis positivo, falta de finalización y fracaso del tratamiento de la TB, con reacción adversa al fármaco, no adherencia, VIH positivo, presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e infección por *M. tuberculosis* cepa Beijing. La modificación del efecto por área geográfica se identificó por varios factores de riesgo, como el sexo masculino, los pacientes casados, el domicilio urbano, la falta de vivienda y la presencia de antecedentes penales¹⁹.

Entre pacientes con TB MDR, Bei et al. Encontró que un índice de masa corporal (IMC) <18.5 kg/m² (índice de riesgo ajustado [aHR] 4.5, intervalo de confianza del 95 % 1.3–15.7), la presencia de tabaquismo (aHR 4.7, IC del 95 % 1.7–13.2), o una comorbilidad clínicamente significativa que incluye trastornos cardíacos, pulmonares, hepáticos o renales o enfermedades autoinmunitarias (aHR 3.5, IC 95 % 1.3–9.4), fueron factores asociados de forma independiente con un aumento de la mortalidad⁵.

Un estudio realizado en Serbia por Stosic et al. encontraron que un ingreso mensual de la familia bajo (Odds ratio [OR] 3.71; IC del 95 % 1.22-11.28), el incumplimiento del tratamiento (OR 3.33; IC del 95 % 1.14-9.09), un estigma asociado con la TB (OR 2.97; IC del 95 % 1.18-7.45), una sensación subjetiva de tristeza (OR 4.05; IC del 95 % 1.69-9.70), el uso de sedantes (OR 2.79; IC del 95 % 1.02-7.65) y la presencia de EPOC (OR 4,51; IC del 95 % 1.07-18.96) se asociaron positivamente con el desarrollo de TB MDR²⁰.

En el caso de Mulu et al. ellos identificaron en un estudio desarrollado en Etiopía que los pacientes que tuvieron una falla en el tratamiento de la TB (aOR 13.5, IC del 95 % 2.69–70), presencia de cavitaciones en la radiografía de tórax (aOR 1.9, IC del 95 % 1.1–3.38) y contacto con pacientes con MDR-TB (aOR 1.4, IC del 95 % 0.19 –0.39) fueron más propensos a ser pacientes con TB MDR. la edad joven (<20 años) (aOR 2.9, IC del 95 % 1.07–7.68) fueron otros factores de riesgo identificados ²¹.

Asimismo, en ese mismo país, además de los factores mencionados, Alene et al. reportaron a la presencia de infección por VIH como una asociación significativa con el desarrollo de la TB MDR (aOR 5.55; IC del 95 % 1.17, 26.20)^{22, 23}.

En México, Gómez-Gómez et al. encontraron que la edad, el género, la malnutrición, el hecho de ser trabajadores de la salud, el estado de VIH/SIDA y el abuso de drogas no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con TB MDR y los que no lo padecen. No obstante, las diferencias significativas entre los pacientes con TB MDR y los pacientes sin TB MDR fueron la presencia de DM (47.2 vs. 28.1 %; p = 0.028); tratamientos previos contra la TB (3 frente a 0, respectivamente; p <0.001), y duración del primer tratamiento contra la TB (8 vs. 6 meses, respectivamente; p <0.001)²⁴.

La DM es un factor de riesgo importante para la TB, debido a la inmunosupresión que ocasiona²⁵.

De acuerdo con Pérez-Navarro et al., los pacientes con TB y DM tuvieron una mayor probabilidad de permanecer positivos para los bacilos alcohol-ácido resistentes después de dos meses de tratamiento antituberculoso (riesgo relativo [RR] 2.01, IC del 95 % 1.3, 3.1), para tener resistencia al fármaco (DR) (OR 3.5, IC del 95 % 1.8 - 6.7) y TB MDR (OR 3.5, IC del 95 % 1.8, 7.1). La D de Cohen (tamaño del efecto), para DR o MDR en DM, fue de 0.69 (efecto mediano) en comparación con los sujetos sin DM. Los pacientes DM2 tuvieron mayores probabilidades de resistencia a la isoniacida (OR 3.9, IC del 95 % 2.01, 7.9), rifampicina (OR 3.4, IC del 95 % 1.6-7.2) y pirazinamida (OR 9.4 IC del 95 % 2.8-25.6), y sus tamaños del efecto fueron ≥ 0.67 . Los pacientes con TB y DM tuvieron más probabilidades de presentar TB MDR (cociente de riesgo [CR] 3.1, IC del 95 % 1.7, 5.8; $p < 0.001$), fracaso del tratamiento (CR 2.04; IC del 95 % 1.07, 3.8; $p = 0.02$) y recaída (CR 1.86; IC del 95% 1.09, 3.1; $p = 0.02$), con un tamaño de efecto ≥ 0.34 ²⁶.

Existe una mayor probabilidad de que la persistencia de bacilos de TB esté presente en el esputo de un paciente con TB pulmonar y DM que el paciente solo con TB después de 5 meses de tratamiento, y esta persistencia hace que sea necesario un tratamiento más prolongado. La presencia de DM en pacientes con TB causa un período más largo para la conversión del esputo, por lo tanto, puede convertirse en una causa importante de un mal resultado del tratamiento en pacientes con TB²⁷.

La TB pulmonar en pacientes diabéticos generalmente muestra mayores cargas micobacterianas al inicio del tratamiento, por lo tanto, pueden tener una mayor probabilidad de mutación bacilar y la aparición de TB MDR con la presentación de mayores cargas bacterianas; se necesita un tratamiento más prolongado para eliminar las bacterias. Un estudio farmacocinético observó que las concentraciones plasmáticas de rifampicina eran 53 % más bajas en pacientes con TB con diabetes, lo que podría afectar los resultados del tratamiento. La respuesta inmunológica inadecuada del huésped también puede ser importante en este efecto negativo de la diabetes. La producción deprimida de IFN- γ en pacientes diabéticos está relacionada con la disminución de la respuesta inmune a la infección por TB. La reducción de la respuesta de IL-12 a la estimulación micobacteriana en los leucocitos de la TB con pacientes diabéticos sugiere un compromiso de la respuesta inmune innata¹⁷.

De acuerdo a la literatura la presencia de DM es un factor de riesgo importante para la presencia de TB y para el desarrollo de cepas resistentes, lo cual es de suma importancia

si consideramos que en México la DM es una enfermedad con alta prevalencia, aunque los pacientes con DM y TB-MR tienen un mayor riesgo de toxicidad por el tratamiento (nefrotoxicidad o hipotiroidismo) si se tratan de forma adecuada, los resultados son similares a los de los pacientes no diabéticos lo que representa un beneficio ya que ambas enfermedades impactan de manera directa en el sistema de salud local, estatal y nacional²⁸.

En un estudio realizado en Centro Médico Nijmegen de la Universidad Radboud, Nijmegen, Países Bajos en el año 2009 con Diecisiete pacientes indonesios adultos con TB y DM y 17 pacientes con TB y sin DM, Todos los pacientes recibieron 450 mg de rifampicina (10 mg / kg) y 600 mg de isoniazida 3 veces por semana. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de rifampicina y su metabolito desacetilrifampicina se evaluaron a las 0, 2, 4 y 6 h después de la ingesta del fármaco. Como resultados obtuvieron las medias geométricas de exposición a la rifampicina (AUC (0-6 h)) fueron 12.3 mg xh / L (intervalo de confianza [IC] del 95%, 8.0-24.2) en pacientes con TB y DM, y 25.9 mg xh / L (IC del 95%, 21.4-40.2) en pacientes con TB solamente (P = .003). Se encontraron diferencias similares para la concentración máxima de rifampicina. No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la concentración máxima de rifampicina. El AUC (0-6 h) de desacetilrifampicina también fue mucho más bajo en pacientes con TB y DM en comparación con pacientes con TB solamente (media geométrica, 0.60 vs. 3.2 mg xh / L; P = .001). El análisis de regresión lineal reveló que un mayor peso corporal (P <.001), la presencia de DM (P = .06) y la concentración de glucosa en plasma (P = .016) se correlacionaron con la exposición a la rifampicina. Concluyeron que la exposición a la rifampicina fue 53% menor en pacientes indonesios con TB y DM, en comparación con los pacientes con TB solamente. Los pacientes con TB y DM que tienen un peso corporal más alto pueden necesitar una dosis más alta de rifampicina ²⁹.

La rifampicina induce de manera potente la actividad de CYP1A2, 2C9, 2C19 Y 3A4 por lo que su administración hace que se acorte la semivida de diversos compuestos como los inhibidores de **proteasa del VIH y de la transcriptasa inversa no nucleosídicos**, digitoxina, digoxina, quinidina, disopiramide, mexiletina, tocainida, ketoconazol, propranolol, metoprolol, clofibrato, verapamilo, metadona, ciclosporina, corticoesteroides, anticoagulantes cumarínicos, teofilina, barbitúricos, anticonceptivos orales, halotano, fluconazol y **sulfonilureas (hipoglucemiantes)**. Ocasiona ineficacia terapéutica de dichos fármacos y pueden surgir consecuencias catastróficas³⁰.

Las principales armas con las que cuenta el huésped en la defensa del organismo contra el bacilo de Koch (BK) son los macrófagos activados, que pueden matar o inhibir al BK que ingieren (inmunidad mediada por células, resistencia celular adquirida) y la habilidad de frenar el crecimiento intracelular del bacilo dentro de un macrófago no activado formando tejido caseoso sólido (hipersensibilidad retardada). Las alteraciones inmunes presentes en los pacientes diabéticos mal controlados afectarían principalmente estas respuestas normales del organismo (adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, destrucción intracelular), generando pacientes más susceptibles y formas más severas de la TB³¹.

La hiperglicemia y los productos finales de la glicosilación avanzada llevan a un estado persistente de pobre nivel de activación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). Hay una significativa correlación negativa entre los niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1C) y la actividad bactericida de los neutrófilos. Por otra parte, el sistema antioxidante involucrado en la actividad bactericida se ve alterado, encontrándose que el buen control de la glicemia rectifica algunas de estas deficiencias³¹.

3 JUSTIFICACION

Lo pacientes con tuberculosis Drogorresistente tienen un riesgo elevado mortalidad con el 50% de probabilidad de curación. La tendencia de la tasa de Drogorresistencia en Guerrero ha ido en incremento situación preocupante para nuestra población por la falta de tratamientos y la falta de efectividad de los mismos. Es importante pensar en evitar o disminuir la tasa de Drogorresistencia a los medicamentos antituberculosos, comenzando con identificar la causa. Los factores de riesgo que mencionan diferentes autores pueden estar presentes en nuestra población, solo realizando la presente investigación tendremos el sustento para generar herramientas que modifiquen el actual comportamiento de la enfermedad. Además de las repercusiones que tiene la enfermedad en el paciente y en su familia también en los servicios de salud se elevan los costos por el tipo de medicamento, por la discapacidad y por el riesgo de la cadena de transmisión el número de casos siga en incremento. Los beneficios que se obtendrán con la presente investigación serán para la población en general, para el paciente con tuberculosis, para el familiar y para la institución de salud ya que al identificar la causa se podrá realizar una intervención con método científico que disminuya la tasa de Drogorresistencia.

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El 1.3% (200) de los 19,000 casos de TB pulmonar diagnosticados cada año en México, son causados por cepas resistentes a los medicamentos. El número de casos de MDR-TB y XDR-TB reportados está aumentando especialmente en cinco estados: Nuevo León, Tamaulipas, Guerrero, Veracruz y Baja California⁹. El costo promedio del tratamiento de una persona con enfermedad de tuberculosis aumenta a medida que aumenta la resistencia a los medicamentos. Los costos directos (en dólares estadounidenses del 2014) promedian desde los 17 000 dólares para tratar la tuberculosis sensible a los medicamentos hasta los 482 000 dólares para tratar la forma de la enfermedad más resistente a los medicamentos (XDR TB). Los costos son incluso más altos cuando se incluye la pérdida de productividad que enfrentan los pacientes (p. ej., los ingresos perdidos) mientras reciben el tratamiento⁸.

En 2015, 10.4 millones de personas desarrollaron TB y 580,000 de ellas padecían TB MR. Un total de 111,000 personas comenzaron a recibir tratamiento con TB MR en 2014, mientras que 190,000 pacientes con TB MR murieron, en gran parte debido a la falta de acceso a un tratamiento efectivo¹¹.

Alternativas de solución:

Muchos estudios demostraron que la aparición de TB resistente a los medicamentos está claramente relacionada con el diagnóstico erróneo, el mal manejo de la TB susceptible a los medicamentos y el mal control de las enfermedades concomitantes. Por lo tanto, la detección rápida y el tratamiento adecuado son necesarios para tratar exitosamente a los pacientes con tuberculosis, evitar una amplia propagación de la enfermedad y la resistencia de esta misma. Este documento proporciona un análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la TB DR en nuestra población guerrerense.

5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son factores de riesgo asociados a la tuberculosis drogorresistente en pacientes derechohabientes de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social?

6 OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar los factores de riesgo asociados a la tuberculosis drogorresistente en pacientes derechohabientes de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comparar las principales características clínicas, sociodemográficas y del tratamiento relacionadas con la DR-TB y en los NO DR
- Identificar las antecedes de enfermedades crónicas en ambos grupos
- Conocer la frecuencia de la presencia de DM Y DM descontrolada en los casos y los controles.
- *Analizar abandono y adherencia como causa de Drogorresistencia*
- Describir el tipo de tratamiento recibido para la DM en los casos y los Controles.
- Comparar tipo de tratamiento recibido para la DM en los casos y los Controles.
- Clasificar por tipo de Drogorresistencia.

7 HIPOTESIS

7.1. HIPOTESIS

El abandono al tratamiento antituberculoso se asocia significativamente a drogorresistencia.

7.2. HIPOTESIS NULA

El abandono al tratamiento antituberculoso NO se asocia significativamente a drogorresistencia.

8 METODOLOGÍA

8.1. Tipo de estudio: Observacional

Diseño: Casos y controles.

8.2. Población, ubicación temporo-espacial del estudio:

Estará integrada por 35 Paciente Diagnosticados con tuberculosis Drogorresistente y 35 paciente con TB no drogorresistente en el periodo 2010-2017 en la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco, Guerrero

- Casos: Población con tuberculosis drogorresistente (n=35)
- Controles: Población con tuberculosis NO drogorresistente (n=35)
Pareados por edad y sexo.

8.3. Tamaño de la muestra y tipo de muestra:

No se calcula muestra se pareará por edad y sexo de acuerdo al número de casos con drogorresistente registrados en el periodo 2010-2017) 35 casos.

9 CRITERIOS DE SELECCION

9.1. Criterios de inclusión:

CASOS

- Pacientes con diagnóstico TB Drogorresistente, derechohabiente de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco, Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social, periodo 2010-2017
- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Seguimiento de la enfermedad y el tratamiento dentro de las unidades médicas de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CONTROLES

- Pacientes con diagnóstico de TB NO Drogorresistente, derechohabiente de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social, periodo 2010-2017
- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Seguimiento de la enfermedad y el tratamiento dentro de las unidades médicas de la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social

9.2. Criterios de exclusión:

CASOS

- Afiliados que cambiaron el seguimiento de su tratamiento a otra unidad médica no perteneciente a la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero.

CONTROLES

- Afiliados que cambiaron el seguimiento de su tratamiento a otra unidad médica no perteneciente a la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero.

9.3. Criterios de eliminación:

CASOS

- Pacientes cuya información contenida en su expediente sea errónea, incompleta, inconclusa, incongruente o ilegible.

CONTROLES

- Pacientes cuya información contenida en su expediente sea errónea, incompleta, inconclusa, incongruente o ilegible.

10 VARIABLES

10.1. Definición y operacionalización de las variables:

Variable:	Defunción conceptual	Definición operacional	Escala:	Unidad de medición:	Fuente
Tipo de paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Caso: Pacientes con diagnóstico de TB DR que pertenezcan a la UMF 9 y cumplan los criterios de inclusión. • Control: Pacientes con diagnóstico de TB sin DR que pertenezcan a la UMF 9 y cumplan con los criterios de inclusión. 	<ul style="list-style-type: none"> • Caso: Pacientes con diagnóstico de TB DR que se encuentren en la base de datos del periodo 2010-2017 como caso confirmado de TB DR • Control: Pacientes con diagnóstico de TB NO DR que se encuentren en la base de 2010-2017 datos como caso confirmado. 	Cualitativa a nomina	1.- Caso 2.- Control	Evaluador
Tipo de drogorresistencia	<ul style="list-style-type: none"> • Monorresistencia: resistencia a un solo fármaco antituberculoso de primera línea. • Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea, que no sea ambos isoniazida y rifampicina. • Resistencia a múltiples fármacos (MDR): resistencia al menos tanto a la isoniacida como a la rifampicina. • Ultra resistencia a los medicamentos (XDR): resistencia a cualquier fluoroquinolona, y al menos una de tres medicamentos 	Se tomará del expediente clínico, según sea haya confirmado por pruebas de resistencia específicos.	Cualitativa a nomina	1.- Monoresistencia 2.- Polirresistencia 3.- Multidrogorresistencia 4.- Ultradrogorresistencia 5.- Resistencia a la rifampicina.	Plataforma SINOLAVE y expediente clínico.

	<p>inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de resistencia a múltiples fármacos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la rifampicina (RR): resistencia a la rifampicina detectada mediante fenotipo o métodos genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, en forma de mono-resistencia, poli-resistencia, MDR o XDR. 				
Sexo	<p>Definición conceptual: Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.</p>	<p>Definición operacional: En hombre o mujer de acuerdo a lo que se encuentre en el expediente clínico.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>1-Hombres 2-mujeres</p>	<p>Expediente clínico.</p>
Edad	<p>Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.</p>	<p>Definición operacional: Número de años cumplidos al momento del diagnóstico de la entrevista.</p>	<p>Cuantitativa discreta De razón</p>	<p>Años</p>	<p>Expediente clínico.</p>
Escolaridad	<p>Definición conceptual: Período de tiempo durante el que se asiste a un centro de enseñanza de cualquier grado para realizar estudios.</p>	<p>Definición operacional: Categorización de los años y tipo de enseñanza en función del sistema educativo mexicano, en primaria, secundaria, preparatoria,</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.- Analfabeta. 2.- Primaria, 3.- secundaria, 4.-preparatoria, 5.- carrera técnica. 6.- licenciatura o posgrado.</p>	<p>Estudio epidemiológico</p>

		licenciatura, maestría y doctorado, esto se tomará del estudio epidemiológico de cada paciente.			
Ocupación (trabajo)	Definición conceptual: Se refiere al empleo, es decir, al trabajo asalariado o al servicio de un empleador	Definición operacional: actividad económicamente remunerada el cual se obtendrá de la historia clínica.	Cualitativa Nominal	1.- Desempleado. 2.- Ama de casa. 3.- Obrero. 4.- Empleado 5.- Profesional 6.- Pensionado. 7.- Autónomo.	Expediente clínico.
Estado civil	Definición conceptual: Condición de una persona, según el registro civil, en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.	Definición operacional: Ausencia de pareja o la situación de unión libre o en matrimonio la cual se obtendrá del estudio epidemiológico.	Cualitativa Nominal	1.- Soltero 2.- Casado 3.- Unión Libre 4.- Divorciado 5.- Viudo	Expediente clínico
Contacto de paciente con tuberculosis confirmada.	Definición conceptual: Se denominan contactos las personas que comparten temporalmente con un Caso índice de tuberculosis, un espacio en común, cualesquiera sean las características de la enfermedad: localización (pulmonar o extrapulmonar).	Definición operacional: Antecedente de haber tenido contacto con algún paciente confirmado de tuberculosis, la información se obtendrá del estudio epidemiológico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.- NO	Estudio epidemiológico
Tratamiento previo	Definición conceptual: Tratamientos antituberculosos otorgados por cuadros de Tb remitidos previamente o que ha iniciado y sostenido dos o más tratamientos antituberculosos, por	Definición operacional: Antecedente de tratamientos contra la TB referidos en el expediente clínico completados o inconclusos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.- NO	Expediente clínico.

	lo menos durante un mes o más.				
Tipo de tratamiento actual	Definición conceptual: Si la modalidad del tratamiento antifímico fue acordado estrictamente supervisado (TAES), autoadministrado o administrado por personal comunitario	Definición operacional: La modalidad de tratamiento encontrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1.-TAES 2.- Autoadministrado 3.- Administrado En La Comunidad	Expediente clínico.
Antecedente de Abandono	Definición conceptual: Definido como la interrupción del tratamiento contra la tuberculosis durante 30 días o más.	Definición operacional: Antecedente del paciente según lo reportado en la plataforma SINOLAVE.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.-NO	Plataforma SINOLAVE.
Recaída	Definición conceptual: Presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación o fracaso,	Definición operacional: Antecedente del paciente según lo reportado en la plataforma SINOLAVE.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.-NO	Plataforma SINOLAVE.
Fracaso	Definición conceptual: Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmada por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización, tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.	Definición operacional: Antecedente del paciente según lo reportado en la plataforma SINOLAVE.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.-NO	Plataforma SINOLAVE.
Caso nuevo	Definición conceptual:	Definición operacional: Antecedente del paciente según lo reportado en la plataforma SINOLAVE.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- SI 2.-NO	Plataforma SINOLAVE.
VIH	Definición conceptual: La infección por VIH produce un espectro de enfermedades	Definición operacional: Presencia o ausencia de la infección por	Cualitativa Nominal dicotómica	1.- SI 2.- NO	Estudio epidemiológico

	cuya característica es la inhibición del sistema inmunológico adquirido.	VIH confirmada, se obtendrá del estudio epidemiológico del paciente.			
Diabetes mellitus	Definición conceptual: es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas.	Definición operacional: Presencia o ausencia de esta enfermedad en los pacientes seleccionados información obtenida de la historia clínica del paciente.	Cualitativa Nominal dicotómica	1.-SI 2.-NO	Expediente clínico
Diabetes mellitus Descontrolada (Estado de Hiperglucemia).	Definición conceptual: la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre por arriba de 130mg/dl en ayunas o mayor de 180mg/dl posprandial de manera persistente o crónica por mas de 3 meses.	Definición operacional: Presencia o ausencia de descontrol de glucosa en sangre en sus últimos laboratorios previo a su diagnóstico de tuberculosis drogoresistente .	Cualitativa Nominal dicotómica	1.-SI 2.-NO	Expediente clínico
Comorbilidades	Definición conceptual: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Definición operacional: ausencia o presencia de estas enfermedades información la cual se obtendrá del expediente clínico y del estudio epidemiológico.	Cualitativa Nominal	0.- SI 1.-NO	Expediente clínico y estudio epidemiológico.

Tipo de comorbilidades	Definición conceptual: son un grupo heterogéneo de padecimientos que contribuye a la mortalidad mediante un pequeño número de desenlaces, caracterizados por su larga evolución y falta de tratamiento curativo.	Definición operacional: ausencia o presencia de estas enfermedades, sean pulmonares, cardíacas, hepáticas, neurológicas, autoinmunitarias u otras.	Cualitativa Nominal	1.- Ausente 2.- pulmonares 3.- cardíacas 4.- renales 5.- hepáticas 6.- neurológicas 7.- autoinmunitarias 8.- otras	Expediente clínico
Enfermedades psiquiátricas	Definición conceptual: Una amplia variedad de afecciones que afectan el estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento.	Definición operacional: Ausencia o presencia de este tipo de enfermedades, sean psicoafectivas, psicóticas, de la personalidad u otras, información obtenida del expediente clínico.	Cualitativa Nominal dicotómica	1.- SI 2.- NO	Expediente clínico
Alcoholismo	Definición conceptual: Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito	Definición operacional: Presencia o ausencia de esta enfermedad en los pacientes seleccionados información obtenida de la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	1.- SI 2.- NO	Expediente clínico
Tabaquismo	Definición conceptual: Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo del tabaco y el consumo desmedido de este producto.	Definición operacional: Presencia o ausencia de esta en los pacientes seleccionados información obtenida de la historia clínica.	Cualitativa Nominal dicotómica	1.- SI 2.- NO	Expediente clínico.
Adicción a Drogas ilícitas	Definición conceptual: Enfermedad causada por el consumo y abuso de sustancias potencialmente	Definición operacional: Presencia o ausencia de este hábito en los pacientes	Cualitativa Nominal dicotómica	1.- SI 2.- NO	Expediente clínico.

	adictivas prohibidas por las autoridades.	seleccionados información obtenida de la historia clínica.			
Desnutrición	Definición conceptual: Es un estado patológico caracterizado por la falta de aporte adecuado de energía y/o de nutrientes acordes con las necesidades biológicas del organismo, que produce un estado catabólico, sistémico y potencialmente reversible.	Definición operacional: Un IMC por debajo de 18.4 kg/m ²) información obtenida del expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No	Expediente clínico.

11 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del Comité Local de Investigación en Salud, se realizará un estudio de casos y controles en pacientes con Tuberculosis drogorresistente mayor de 18 años de edad adscritos a la unidad de medicina familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en avenida Cuauhtémoc número 95, colonia Centro, código postal 39300, Acapulco de Juárez, Guerrero. Durante el 2019.

De la base de dato del departamento de epidemiología de la UMF 9 se elegirá por cada CASO (paciente con tuberculosis drogorresistente) un CONTROL (paciente con tuberculosis NO drogorresistente pareado por edad y sexo. Las variables se obtendrán del estudio epidemiológico y del Sistema de Información de Medicina familiar

11.1. Método de recolección de datos:

Mediante la información del estudio epidemiológico se alimentara el programa SPSS, y del sistema de Información de Medicina Familiar (SIMF) se obtendrá los valores de glucosa y del índice de masa corporal.

11.2. Organización de datos:

La variable cualitativa será codificada para el análisis Univariado y recodificada para el análisis bivariado. Las variables cuantitativas no se codificarán para el análisis Univariado.

11.3. Análisis estadístico.

Se utilizará estadística descriptiva para los datos generales de los grupos de estudio y las características sociodemográficas recabadas. Se empleará el porcentaje como medida de proporción para las variables categóricas (cualitativas) y la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en las variables cuantitativas. El intervalo de confianza (IC) del 95 % será empleado como medida de variabilidad de la media. Para la variable «edad», la amplitud o rango intercuartil (RIC), como medida de dispersión. Se calculará RM para medir asociación entre la variable dependiente y la independiente y valor de $p < 0.05$ para la significancia estadística y razón de prevalencias para los casos y para los controles.

12 CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo de investigación está apegado a los siguientes lineamientos:

Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: del capítulo I al V, además de todos los artículos en torno a la población de estudio.

Reglamento Federal de Seguridad y Salud en el Trabajo: capítulos III, XVI y XVII.

Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, para la prevención y control de la tuberculosis.

Declaración de Helsinki (Brasil 2013): En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificada apropiadamente.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

La presente investigación se clasifica como sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación, ya que solo se tomarán datos del

expediente clínico. La base de datos que concentrará la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existirá en una única copia resguardada por la investigadora principal y será manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los autores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del presente estudio.

No se utilizará consentimiento informado por no tener comunicación directa con el paciente la información se obtendrá de una base existente. Y no se obtendrán los nombres del paciente ni el domicilio para resguardar la seguridad y la identidad del paciente.

13 PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Humanos:

- Investigador.
- Asesor de tema.
- Asesor metodológico.

Materiales y físicos:

- | | | |
|-----------------------------|----|--------------|
| • Una computadora portátil. | \$ | 15,000 pesos |
| • Una impresora. | \$ | 1,200 pesos |
| • Horas de internet | \$ | 300 pesos |
| • Mil hojas blancas. | \$ | 200 pesos |
| • 10 lápices. | \$ | 50 pesos |
| • 5 lapiceros. | \$ | 60 pesos |
| • USB. | \$ | 400 pesos |

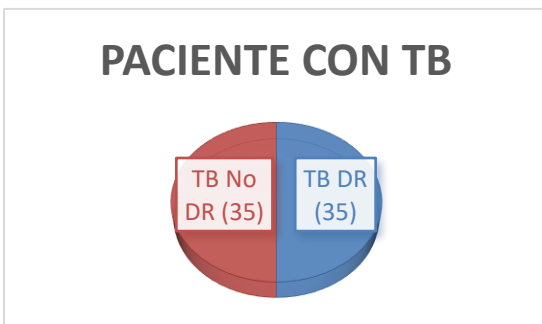
Financiamiento:

- | | | |
|----------------------------|--|---------------|
| • Salario del investigador | | \$ 6500 pesos |
|----------------------------|--|---------------|
-

Total		\$ 23,010.00 Pesos
-------	--	--------------------

14 RESULTADOS

La población estudiada fue un total de 70 pacientes de los cuales 35 fueron casos con TB DR y 35 a controles de TB sin DR, quienes fueron pareados por edad y sexo, correspondiente a una corte histórica del módulo de tuberculosis de la unidad de medicina familiar N. 9 de Acapulco, Guerrero en el periodo del 2010 al 2017, los datos se obtuvieron de SIMF (expedientes electrónicos), Winlab y de los estudios epidemiológicos, recabando los siguientes resultados.



14.1 Características sociodemográficas:

La población se pareo por edad y sexo, la distribución se puede observar en la tabla 1. La edad de los pacientes varia de 22 años a 80 años, con una media de 45.8 ($DE \pm 14.4$), moda 43. y mediana de 47; En relación al grado de estudios, el 30% (21/70) tubo preparación hasta secundaria; Su ocupación era como empleado 57.1% (40/70). La escolaridad en los casos es de 65% de secundaria y más, a diferencia en los controles es este rubro es de 58%. La ocupación que predomina en ambos es la de empleado, pero los casos el 25% es taxista versus controles con solo el 2%. Predomina el estado civil de casados en los 2 grupos.

TABLA 1. Datos sociodemográficos en pacientes derechohabientes con tuberculosis de la Unidad de Medicina Familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano Del Seguro Social.

VARIABLE		Tipo de paciente:			
		CASO		CONTROL	
SEXO	Masculino	24	68.6%	24	68.6%
	Femenino	11	31.4%	11	31.4%
GRUPO DE EDAD	20 A 59	30	85.7%	30	85.7%
	60 A 80	5	14.3%	5	14.3%
GRADO DE ESTUDIOS	Analfabeta	2	5.7%	4	11.4%
	Primaria	10	28.6%	10	28.6%
	Secundaria	13	37.1%	8	22.9%
	Preparatoria	7	20.0%	5	14.3%
	Carrera Tec	1	2.9%	1	2.9%
	Licenciatura	2	5.7%	7	20.0%
OCUPACION	Ama De Casa	6	17.1%	3	8.6%
	Empleado	17	48.6%	27	77.1%
	Profesional	1	2.9%	3	8.6%
	Pensionado	2	5.7%	1	2.9%
	Taxista	9	25.7%	1	2.9%
ESTADO CIVIL	Soltero	4	11.4%	6	17.1%
	Casado	27	77.1%	29	82.9%
	Union libre	4	11.4%	0	0%
	Divorciado	0	0%	0	0%
	Viudo	0	0%	0	0%

14.2 Características epidemiológicas:

Entre las características epidemiológicas estudiadas e identificadas son la presencia de contacto previo con paciente con tuberculosis en el cual se observa ligero predominio en los casos 6% de diferencia, el tipo de contacto predominio en ambos la pareja y los hijos, en los casos el 48% había recibido tratamiento previo de TB y en los controles 5.5%. Estatus del paciente al momento de del diagnóstico de casos Tuberculosis drogorresistente es no ser un caso nuevo en el 48.4%, El patrón de sensibilidad es del 74% multirresistentes. Podrá observar datos más detallados en la tabla 2.

TABLA 2 Características epidemiológicas en pacientes derechohabientes con tuberculosis de la Unidad de Medicina Familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social.

VARIABLE		Tipo de paciente:			
		CASO		CONTROL	
CONTACTO PREVIO CON PX CON TB	Si	10	28.6%	8	22.9%
	No	25	71.4%	27	77.1%
TIPO DE CONTACTO	Pareja/Hijos	6	17.1%	3	8.6%
	Abuelos	2	5.7%	0	0
	Tíos/Primos	2	5.7%	0	0
	Amigos/Trabajo	0	0	5	14.3%
	Ninguno	25	7.4%	27	77.1%
ANTECEDENTE DE TRATAMIENTOS PREVIO DE TB DEL PX	Si	17	48.6%	2	5.7%
	No	18	51.4%	33	94.3%
ESTATUS ACTUAL DEL PACIENTE	Caso Nuevo	18	51.4%	33	94.3%
	Reingreso	5	14.3%	0	0
	Recaída	12	34.3%	2	5.7%
	Abandono	5	14.3%	0	0
PATRON DE SENSIBILIDAD TB	Sin Drogo resistencias	0	0	35	100%
	Mono resistente	3	8.6%	0	0
	Poli resistente	5	14.3%	0	0
	Multirresistentes	26	74.3%	0	0
	Extremadamente	1	2.9%	0	0
TIPO DE RESISTENCIA	Primaria	7	20.0%	0	0
	Secundaria	28	80.0%	0	0

14.3 Características clínicas:

Entre las características clínicas encontramos que predominó en los casos alguna otra enfermedad asociada con un 91.4%, siendo esta la diabetes mellitus tanto en casos con un 42.9% como en controles con un 45.7%, de los cuales contaban con diabetes mellitus descontrolada mayormente en los casos en un 62.9%; El tratamiento hipoglucemiante usado en mayor porcentaje fue el oral, siendo la glibenclamida en los casos un 37.1%. Como se observa en la Tabla 3.

TABLA 3 Características clínicas en pacientes derechohabientes con tuberculosis de la Unidad de Medicina Familiar n. 9 Acapulco Guerrero del Instituto Mexicano del Seguro Social

VARIABLE		Tipo de paciente:			
		CASO		CONTROL	
ENFERMEDADES ASOCIADAS	SI	32	91.4%	25	71.4%
	NO	3	8.6%	10	28.6%
TIPO DE ENFERMEDAD	DIABETES MELLIT	15	42.9%	16	45.7%
	Mixta (DM/HAS)	11	34.4%	1	2.9%
	NINGUNA	3	8.6%	10	28.6%
	VIH	2	5.7%	5	14.3%
	ALCOHOLISMO	2	5.7%	2	5.7%
	DESNUTRICION	2	5.7%	1	2.9%
	CIRROSIS HEPAT	0	0	0	0
DM DESCONTROLADA	SI	22	62.9%	3	8.6%
	NO	2	5.7%	13	37.1%
TIPO DE TX PARA DM	ORAL	13	37.1%	8	22.9%
	INYECTABLE	11	31.4%	8	22.9%
TX ESPECIFICO PARA DM	GLIBENCLAMIDA	13	37.1%	7	20.0%
	INSULINA	11	31.4%	8	22.9%
	METFORMINA	0	0	1	2.9%
	MIXTA	0	0	0	45.7%
	NINGUN TX	0	0	0	0
	NO DM	11	31.4%	19	54.3%

14.4 Análisis Bivariado

Se realizó un análisis bivariado cruzando la información del tipo de paciente (caso o control) con cada uno de los factores estudiados en los paciente portadores de tuberculosis de la unidad de medicina familiar N.9, encontrando los resultados como se muestra en la tabla 4.

TABLA 4 Factores asociados a Tuberculosis Drogorresistente. (Análisis bivariado)

FACTOR		CASO	CONTROL	OR	IC95%	P	Fisher																																																																																																																																																																
Estado Civil	C/PAREJA	31	29	1.603	0.410-6.264	0.495	0.734																																																																																																																																																																
	S/PAREJA	4	6					Contacto de persona con TB	SI	10	8	1.350	0.460-3.964	0.584	0.785	NO	25	27	Tratamientos previos de TB	SI	17	2	15.583	3.230-75.181	0.000	0.000	NO	18	33	Caso Nuevo	NO	17	2				0.000	SI	18	33	Reingreso	SI	5	0	2.167	1.666-2.817	0.020	0.054	NO	30	35	Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006	NO	23	33	Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195
Contacto de persona con TB	SI	10	8	1.350	0.460-3.964	0.584	0.785																																																																																																																																																																
	NO	25	27					Tratamientos previos de TB	SI	17	2	15.583	3.230-75.181	0.000	0.000	NO	18	33	Caso Nuevo	NO	17	2				0.000	SI	18	33	Reingreso	SI	5	0	2.167	1.666-2.817	0.020	0.054	NO	30	35	Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006	NO	23	33	Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8						
Tratamientos previos de TB	SI	17	2	15.583	3.230-75.181	0.000	0.000																																																																																																																																																																
	NO	18	33					Caso Nuevo	NO	17	2				0.000	SI	18	33	Reingreso	SI	5	0	2.167	1.666-2.817	0.020	0.054	NO	30	35	Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006	NO	23	33	Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																	
Caso Nuevo	NO	17	2				0.000																																																																																																																																																																
	SI	18	33					Reingreso	SI	5	0	2.167	1.666-2.817	0.020	0.054	NO	30	35	Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006	NO	23	33	Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																												
Reingreso	SI	5	0	2.167	1.666-2.817	0.020	0.054																																																																																																																																																																
	NO	30	35					Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006	NO	23	33	Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																							
Recaída	SI	12	2	8.609	1.758-42.164	0.003	0.006																																																																																																																																																																
	NO	23	33					Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000	NO	13	35	Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																		
Fracaso al Tx 1ra línea	SI	22	0	3.692	2.321-5.873	0.000	0.000																																																																																																																																																																
	NO	13	35					Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054	NO	30	35	Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																													
Abandono al Tx 1ra línea	SI	5	0	2.167	1,666-2.817	5.385	0.054																																																																																																																																																																
	NO	30	35					Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062	NO	3	10	VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																								
Enfermedades asociadas	SI	32	25	4.267	1.060-17.168	0.031	0.062																																																																																																																																																																
	NO	3	10					VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710	NO	32	30	Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																			
VIH	SI	3	5	0.563	0.124-2.560	0.452	0.710																																																																																																																																																																
	NO	32	30					Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752	NO	28	30	Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																														
Desnutrición	SI	7	5	1.500	0.426-5.277	0.526	0.752																																																																																																																																																																
	NO	28	30					Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034	NO	24	32	Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																																									
Alcoholismo	SI	11	3	4.889	1.228-19.471	0.017	0.034																																																																																																																																																																
	NO	24	32					Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356	NO	31	34	Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																																																				
Tabaquismo	SI	4	1	4.387	0.465-41.404	0.164	0.356																																																																																																																																																																
	NO	31	34					Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090	NO	11	19	Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																																																															
Diabetes mellitus	SI	24	16	2.591	0.977-6.872	0.053	0.090																																																																																																																																																																
	NO	11	19					Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000	NO	2	13	Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																																																																										
Diabetes mellitus Descontrolada .	SI	22	3				0.000																																																																																																																																																																
	NO	2	13					Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000	INYECT	11	8																																																																																																																																																					
Tipo de tx hipoglucemiante	ORAL	13	8	1.182	0.333-4.195	0.796	1.000																																																																																																																																																																
	INYECT	11	8																																																																																																																																																																				

El estatus de estado civil se obtuvo un OR de 1.0(IC:0.288-3.467, P:1.0), siendo el mismo riesgo tanto en los pacientes con o sin pareja, en el caso de reingreso se observó que tiene una asociación por prueba exacta de Fisher (0.054) , En el caso de la recaída se obtuvo 8.06 OR (IC: 1.758-42.164, P:0.003), El riesgo de sufrir drogoresistencia cuando se cuenta con alguna enfermedad asociada es de 4.2 veces más (IC: 1.060-17.168, P:0.03), Siendo la diabetes mellitus presentando con un OR de 2.5 (IC: 0.977-6.872, P: 0.05) mayor riesgo de drogoresistencia; Alcoholismo tiene un OR de 4.8 (IC: 1.228-19.471, P:0.01).

15 DISCUSION

El objetivo del estudio fue identificar los factores asociados tuberculosis drogorresistente encontrando en la población Guerrerense los cuales fueron el haber recibido **Tratamientos previos** de TB tiene un OR:15 (IC95%230-75.181)y una p:0.000, **el no ser caso nuevo** una p:0.000, **ser reingreso** OR2 (IC95%1.666-2.817) P:0.020, **tener recaída** **OR 8.6** (IC95% 1.758-42.1640) P: 003, **Fracaso al Tx 1ra línea** OR 3.692 (IC95%2.321-5.873) P: 0.000 , Diabetes mellitus Descontrolada p:000, estos son los factores que se encontraron en nuestra población.

En la distribución por edad en nuestra población es de 45.8 (DE± 14.4), moda 43. y mediana de 47 ; Estadística similar a el estudio realizado en Peru por Rodríguez Hidalgo L, donde reporta una edad media de 38 años sin embargo en su estudio incluye niños , demostrando que la edad que predomina la drogoresistencia es en la edad adulta condición dada por que los adultos representan la edad económicamente activa y esto genera mayor riesgo. Como lo comenta Suarez Garcia et al en su estudio donde menciona que la edad de 45 años a 64 años tienen más riesgo de adquirir drogo resistencia (OR de 3.24). en nuestro estudio el rango de edad que presento mayor porcentaje fue la de 20 a 59 años siendo un 85.7%.

Con respecto a los contactos en nuestro estudio pudimos observar que el 28.6% de los casos presento en algún momento contacto con un paciente con tuberculosis, sin embargo solo el 3% presentaba contacto con paciente con tuberculosis drogorresistente a diferencia de Ramirez y colaboradores en Cantoblanco Madrid, donde el 23% presento contacto con un paciente con tuberculosis drogorresistente (32). Por otro lado Caminero-Luna y colaboradores en un estudio realizado en Gran Canaria donde el 16% de sus pacientes presentaron contacto previo con pacientes con tuberculosis una diferencia del 12% con nuestra población esto reafirma la necesidad de un buen estudio de contactos para evitar diseminación de la enfermedad (33).

En cuanto a las comorbilidades en nuestro estudio pudimos observar que el 42.9% de nuestros pacientes presentaban diabetes mellitus tipo II en los casos y 45.7% en los controles, al igual que múltiples estudios, concordando con Ramírez y colaboradores en su estudio donde el 32% presentaron alguna comorbilidad siendo más frecuente la diabetes mellitus, sin embargo en relación a un mal control glucémico se vio un porcentaje mayor en los casos con 62.9% a comparación a controles con un 8.6% , debido a que como lo menciona Pérez-Navarro y colaboradores en su estudio donde el 60% de los pacientes diabéticos presentaron glucosas arriba de 130mg/dl, con una estimación del RR demostrando que la ausencia de un adecuado control glucémico incrementa hasta 5 veces el riesgo a desarrollar tuberculosis y aumenta 9 veces el riesgo para desarrollar drogoresistencia (26).

En México, Gómez-Gómez et al. encontraron las diferencias significativas entre los pacientes con TB MDR y los pacientes sin TB MDR fueron la presencia de DM (47.2 vs. 28.1 %; $p = 0.028$); tratamientos previos contra la TB (3 frente a 0, respectivamente; $p < 0.001$), siendo resultados similares a nuestro estudio, ya que ser portador de diabetes mellitus se asocio a sufrir de drogoresistencia, y mayormente ser portador de una diabetes mellitus con mal control glucémico(24).

En nuestro estudio también observamos que el patrón de sensibilidad con mayor predominio fue la multiresistencia con un 74.3% al igual que Alvarez-Gordillo y colaboradores en un estudio que realizaron en Chiapas donde el 76.9% presentaron

multidrogoresistencia (34)., así como también Marroquin-Mazariegos en un estudio en Guatemala reportaron un 81.6% de multiresistencia (35), esto debido muy probablemente a las nuevas mutaciones que se presentan hacia este medicamento como lo menciona Bolado-Martinez y colaboradores quienes realizaron un estudio en cepas encontrando que las mutaciones en S31ST se presentó en un 27.5% reportando resistencia a isoniacida y rifampicina, la mutación 15C>T del gen inhA se detectó en un 38.46% con resistencia a la isonicida (36).

16 CONCLUSIONES:

Los factores asociados a Tuberculosis Drogorresistente son el haber recibido **Tratamientos previos** de TB **el no ser caso nuevo** **el ser reingreso** **el tener recaída** , **Fracaso al Tx 1ra línea** y tener Diabetes mellitus Descontrolada todo ellos coinciden en que el paciente ya se expuso a medicamentos previos y que no se apegó al tratamiento, el factor Diabetes descontrolada pensamos que tendría un riesgo alto solo se identificó que existe asociación se requiere un tamaño de muestra mucha más grande pero es una gran aportación para la clínica el saber que si su paciente con tuberculosis no le controlas la Diabetes este tiene una probabilidad de hacer drogorresistencia.

El patrón de sensibilidad de predomino en nuestra población fue la multiresistencia similar a la población mundial lo que nos indica que cada día se va aumentando la resistencia principalmente a los de primera línea, representando esto un mayor costo y mayor toxicidad para el paciente.

17 RECOMENDACIONES:

- 1.- Realizar capacitaciones al personal médico para la detección oportuna de la tuberculosis.
- 2.- Realizar una historia clínica completa realizando búsqueda intencionada de enfermedades concomitantes, así como su adecuado control.
- 3.- Realizar paraclínicos que incluyan glucosa central y hemoglobina glicosilada.
- 4.- Inicio de insulinización temprana en paciente con historial de mal control con diagnóstico de Tuberculosis.
- 5.- Realizar cultivos a todos los pacientes diabéticos.
- 6.- Realizar Gene Xpert a todos los pacientes con sospecha de TB drogorresistente para un rápido diagnóstico.
- 7.- Apoyarse del medico familiar y realizar estudio de familia para detectar oportunamente situaciones en las cuales pueda surgir mal apego, abandono o fracaso del tratamiento por falta de red de apoyo.
- 8.- Seguimiento mensual por medico familiar.

18 REFERENCIAS.

1. Cui Z, Lin M, Nie S, Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. *PloS one*. 2017;12(3): 6-12 disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0173976.
2. World Health Organization[Internet]. Global tuberculosis report 2017 Geneva: World Health Organization; 2017. [consultado 26 Agosto 2019] disponible en (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf>).
3. Te Riele JB, Buser V, Calligaro G, Esmail A, Theron G, Lesosky M, et al. Relationship between chest radiographic characteristics, sputum bacterial load, and treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;79:65-71. doi:10.1016/j.ijid.2018.10.026.
4. World Health Organization[Internet]. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization; 2014. [Consultado 27 Jun 2019]. Disponible en: (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf).
5. Bei C, Fu M, Zhang Y, Xie H, Yin K, Liu Y, et al. Mortality and associated factors of patients with extensive drug-resistant tuberculosis: an emerging public health crisis in China. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):261. doi:10.1186/s12879-018-3169-7
6. Krasnov DV, Skluev SV, Petrova YK, Skvortsov DA, Krasnov VA, Felker IG, et al. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Thoracic surgery clinics*. 2019;29(1):47-58. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.09.005
7. Sauer CM, Sasson D, Paik KE, McCague N, Celi LA, Fernandez IS, et al. Feature selection and prediction of treatment failure in tuberculosis. *PloS one*. 2018;13(11): e0207491. doi:10.1371/journal.pone.0207491

8. CDC Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination, [Internet]. [Consultado 27 Jun 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/>
9. Juárez-Eusebio DM, Munro-Rojas D, Muñoz-Salazar R, Laniado-Laborín R, Martínez-Guarneros JA, Flores-López CA, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from high prevalence tuberculosis states in Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017; 55:384-91. doi:10.1016/j.meegid.2016.09.012
10. Secretaría de Salud. Tuberculosis. Información general de micobacteriosis [Internet]. [Consultado 27 Jun 2016]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/tuberculosis>.
11. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis Seminar. *Lancet* 2019; 393:1642–56. doi:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
12. Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Elias CD, Bradley P, et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2015;15(10):1193-202. doi:10.1016/S1473-3099(15)00062-6
13. Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Uniyal R, Kumar N. Management of complex tuberculosis cases: a focus on drug-resistant tuberculous meningitis. Expert review of anti-infective therapy. 2018;16(11):813-31. doi:10.1080/14787210.2018.1540930
14. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S, Arbex MA, Munoz-Torrico M, Duarte R, et al. New and repurposed drugs to treat multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(2):153-60. doi:10.1590/s1806-37562017000000436
15. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Archives of toxicology*. 2016;90(7):1585-604. doi:10.1007/s00204-016-1727-6

16. Duarte R, Silva DR, Rendon A, Alves TG, Rabahi MF, Centis R, et al. Eliminating tuberculosis in Latin America: making it the point. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(2):73-6. doi:10.1590/s1806-37562017000000449
17. Rumende CM. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis. *Acta Medica Indonesiana*. 2018;50(1):1.
18. Dheda K, Gumbo T, Lange C, Horsburgh CR Jr, Furin J. Pan-tuberculosis regimens: an argument against. *Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(4):240-242. doi:10.1016/S2213-2600(18)30097-3
19. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2018;77(6):469-78. doi:10.1016/j.jinf.2018.10.004
20. Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley KL, Vujcic I, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. *BMC public health*. 2018;18(1):1114. doi:10.1186/s12889-018-6021-5
21. Mulu W, Mekkonen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *African health sciences*. 2015;15(2):368-77. doi:10.4314/ahs.v15i2.9
22. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Gray DJ, Melku M, Clements AC. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in northwest Ethiopia: A case-control study. *Transboundary and emerging diseases*. 2019;66(4):1611-8. doi:10.1111/tbed.13188
23. Workicho A, Kassahun W, Alemseged F. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. *Infection and drug resistance*. 2017; 10:91-96. doi:10.2147/IDR.S126274
24. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, López-Meza S, Aranda-Álvarez M, Díaz-

Ornelas DE, Hernández-Segura MG, et al. Diabetes and other risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in a Mexican population with pulmonary tuberculosis: case control study. *Archives of medical research*. 2015;46(2):142-8.

doi:10.1016/j.arcmed.2015.01.006

25. Restrepo BI. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4(6).

doi:10.1128/microbiolspec.

26. Pérez-Navarro LM, Fuentes-Domínguez FJ, Zenteno-Cuevas R. Type 2 diabetes mellitus and its influence in the development of multidrug resistance tuberculosis in patients from southeastern Mexico. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(1):77-82.

doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.09.007

27. Prada-Medina CA, Fukutani KF, Kumar NP, Gil-Santana L, Babu S, Lichtenstein F, et al. Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-16. doi: 10.1038/s41598-017-01767-4.

28. Orejel I, Castellanos M, Marín D, Mendoza A, Harries AD. Culture and drug sensitivity testing among patients with pulmonary tuberculosis in Mexico: national data for 2009–2013. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2016;39(1):65-8.

29. Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, Nelwan EJ, Alisjahbana B, Nelwan RH, et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(7):848-54. doi.org/10.1086/507543

30. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México. McGraw Hill. 2010 p. 1554.

31. Delgado Rospigliosi JL, Seclen Santisteban SN, Gottuzzo Herencia E. Tuberculosis in *Revista Medica Herediana*. [Internet] 2006 Jul [citado 2019 Nov 22];17(3):132-40. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-

130X2006000300003&lng=es.

32. Ramirez M, Pascual JF, Amer M, Vidal JL, Noguerao . Evolucion y tratamiento de pacientes con tuberculosis multirresistente. Med Clin(Barc)2012;138(15)643-649.

33. Caminero JA, Gonzalez A, Rodriguez F, Sarda G.J. Fernandez JM, Cabrera P. Epidemiologia de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canarias. Arch bronconeumol 1991;27:17-22.

34. Alvarez GC, Halperin D, Blancarte L, Vazquez JL. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifimicas en Chiapas, Mexico. Salud Publica Mex 1955;37:408-416.

35. Marroquín H, Lepe A, Huerta J.A, Thomas K, Alvarado J.F, Braun R.M. Caracterizacion clínica y epidemiológica de pacientes adultos y niños con diagnostico y sospecha de tuberculosis multidrogoresistente. Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Medicas. Junio 2009: 1-175.).

36. (Bolado E, Perez A, Alegria FM, Candia MC, Aguayo M.R, Alvarez G. Mutaciones asociadas con resistencia a Rifampicina e Isoniazida en aislamientos clínicos de M. Tuberculosis de Sonora, Mexico. Salud Publics Mex 2012; 54:167-170.).