



112404
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
COORDINACION DE SALUD COMUNITARIA
DIVISION DE EPIDEMIOLOGIA**

290309

**CURSO DE ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
1998 - 2001**

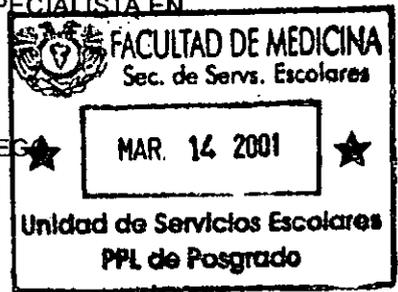
**INCIDENCIA DE FRACASO DE TRATAMIENTO
ANTIFIMICO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

P R E S E N T A D O P O R :

DR. ANTONIO CERERO GUDIÑO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGIA**

**ASESOR:
DRA. GABRIELA RODRIGUEZ ABREGO**



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

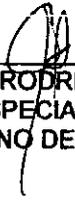
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

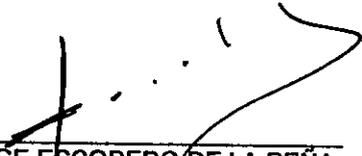
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Vo. Bo.



DRA. GABRIELA RODRIGUEZ ABREGO
PROFESOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Vo. Bo.



DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ÍNDICE

Páginas

- I. RESUMEN
- II. INTRODUCCIÓN
- III. ANTECEDENTES
- IV. JUSTIFICACIÓN
- V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- VI. HIPOTESIS
- VII. OBJETIVOS
- VIII. MATERIAL Y MÉTODOS
- IX. DESCRPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO
- X. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES
- XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- XII. RESULTADOS
- XIII. DISCUSIÓN
- XIV. CONCLUSIONES
- XV. BIBLIOGRAFÍA
- XVI. ANEXOS

RESUMÉN

Cerero Gudiño Antonio*, Rodríguez Abrego Gabriela, **Incidencia de fracaso al tratamiento antifímico y factores de riesgo asociados.** Coordinación de Salud Comunitaria.

Introducción: La tuberculosis actualmente continua representando un grave problema de salud pública en México, y es considerada en la actualidad como una enfermedad reemergente desde 1993 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En nuestro país se desconoce la incidencia de fracaso al tratamiento antifímico y los factores de riesgo asociados.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de fracaso de tratamiento antifímico y los factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte, en población solidariohabitante del estado de Oaxaca del 1 de marzo al 30 de octubre de 2000. Se incluyeron casos incidentes de Tuberculosis Pulmonar (TBP) diagnosticados y que terminaron tratamiento entre el 1 de enero de 1997 al 30 de Octubre del 2000, mayores de 15 años y de cualquier sexo y que aceptaran participar en el estudio. La información sobre el tratamiento se obtuvo del censo nominal de pacientes diagnosticados por tuberculosis de la coordinación del Programa IMSS Solidaridad del Estado de Oaxaca, de las tarjetas de control de Tuberculosis y de un cuestionario estructurado que se aplicó a cada paciente o familiar en caso de defunción. Se tomaron tres muestras de expectoración de los pacientes entrevistados para ser analizadas y determinar estado bacilífero actual. Los pacientes que tuvieron resultado de baciloscopia positiva, se les realizó cultivo para determinar resistencia y sensibilidad. Fracaso de tratamiento se definió como la Persistencia a partir del sexto mes de tratamiento regular, de bacilos en la expectoración. Se obtuvieron

frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión, tasa de incidencia (TI), razón de riesgos proporcionales de Cox (RT), con intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), como medida de efecto.

RESULTADOS: Se estudiaron 575 pacientes con diagnóstico de Tuberculosis pulmonar de primera vez, los cuales contribuyeron con 3330 meses persona de seguimiento. Se presentaron 52 casos de fracaso a tratamiento, con una tasa de incidencia de 0.01562 mes⁻¹, es decir un caso de fracaso a tratamiento antifímico por cada 100 meses de seguimiento (IC_{95%} 0.01140, 0.01983 mes⁻¹). Se estudiaron 297 hombres (51.7%) y 278 mujeres (48.3%) con un rango de edad entre 15 y 99 años con una mediana de 44 años, El 80% de los pacientes estudiados presentaron curación, 31 pacientes (5.4%) abandonaron el tratamiento y 32 pacientes (5.6%) fallecieron durante el tratamiento. La región geográfica que mostró mayor incidencia corresponde a Tlacolula con 24 fracasos y una tasa de incidencia de 0.04068 mes⁻¹, lo que indica que se presentan 4 casos de fracaso a tratamiento por cada 100 meses persona de observación (IC_{95%} 0.02474, 0.05662) $\chi=39.965$ ($p < 0.0001$). El modelo de riesgos proporcionales de Cox, que mejor explica el riesgo de fracaso incluye las siguientes variables: accesibilidad: que al estratificarla mostró que quienes tienen difícil acceso a los servicios de salud tienen un riesgo de dos veces más de fracasar al tratamiento antifímico en comparación con quienes tienen una buena accesibilidad a los servicios de salud (RT= 2.4; IC_{95%} 1.08, 5.5), presentar desnutrición asociada a la tuberculosis mostró un exceso de riesgo de 92% de fracasar al tratamiento antifímico en comparación a quienes no la presentaron (RT= 1.92; IC_{95%} 1.05, 3.51), la estrategia de tratamiento mostró que el tratamiento autoadministrado incrementa hasta dos veces más el riesgo en comparación con el tratamiento supervisado (RT 2.2; IC_{95%} 1.07, 4.34), no llevar control de baciloscopia durante el tratamiento elevó el riesgo dos veces más en comparación con los que tuvieron control mensual (RT 2.45; IC_{95%} 1.28, 4.7), con relación a la edad al estratificarla esta mostró que los pacientes con más de 60 años de edad presentan un riesgo casi tres veces mayor de presentar fracaso al tratamiento comparados con

quienes tienen entre 15 y 29 años de edad (RT= 2.72; IC_{95%} 1.11, 6.67) con un estimador de máxima verosimilitud de 34.07 y un valor de $p < 0.001$.

Conclusiones: El estudio se realizó en población rural, donde la influencia de las variables de manejo de caso, socioeconómicas y organizacionales mostraron la mayor asociación con el fracaso al tratamiento, por lo que el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica de este problema de salud pública debe instrumentarse para un mejor control y seguimiento de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) actualmente continua representando un grave problema de salud pública en México y es considerada como una enfermedad re-emergente desde 1993 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la actualidad la OMS estima que aproximadamente un tercio de la población mundial se encuentra infectada, dos millones de personas mueren y 8 millones se infectan anualmente por *Mycobacterium Tuberculosis*, para el periodo 2000 al 2020 mil millones de habitantes en el planeta pueden ser infectados, doscientos millones pueden enfermar y 35 millones pueden morir si los programas de control de tuberculosis no se fortalecen en todos los países^{1, 2, 3}. La población que se considera con mayor riesgo para contraer TB es la que habita el sudeste asiático y África, quienes reportan 3 y 1.5 millones de casos por año respectivamente. La tasa de incidencia en el ámbito mundial es de 61.8/100 000 habitantes y en América es de 34.2/100 000 habitantes⁴.

En México su incidencia registró un incremento durante los años 1986 a 1995, sobre todo si se considera que el incremento y dispersión de las cepas drogorresistentes es cada día más evidente, como se demuestra en estudios realizados por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica y el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, donde se documentaron casos de resistencia primaria y secundaria⁵⁻⁸. La tasa registrada de muertes por tuberculosis en 1998 fue de 3.7 por 100 000 habitantes ocupando así el lugar 18 entre las principales causas de muerte en el país⁹ y el estado de Oaxaca registró una tasa de incidencia 15.08/100 000 habitantes y la de mortalidad fue de 1.99 por 100 000 habitantes¹⁰. Para 1999 la tasa de incidencia fue de 45/100 000 habitantes, variando la tasa de acuerdo a los diferentes estados entre 4.2 y 37 casos por cada 100 000 habitantes¹¹.

Hasta hace poco para mejorar los resultados de la quimioterapia antituberculosa en los países en desarrollo, se buscaba asegurar una mayor regularidad en el tratamiento de los pacientes detectados además de beneficiarlos directamente, esta

práctica impide la aparición de farmacoresistencia y permite que se reserven los fármacos más potentes para retratamiento ¹².

El tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES), es una estrategia implementada por la OMS para el control de la tuberculosis, la cuál ha demostrado curar más del 80% de los casos, siendo uno de los avances más significativos en la última década. Este tratamiento consiste en la administración a todos los casos de tuberculosis de un régimen de antibióticos que incluye Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida ^{13, 14, 15}.

Sí bien se han llevado a cabo investigaciones para determinar ocurrencia de abandono, adherencia al tratamiento, mortalidad por tuberculosis, y factores de riesgo, en lo que se refiere a fracaso al tratamiento antituberculoso los estudios realizados se limitan a reportar la proporción de fracasos, sin realizar un análisis de los factores de riesgo que influyen para que el paciente no llegue a la curación. Por lo anterior consideramos que es necesario identificar la ocurrencia de fracaso al tratamiento y los factores de riesgo que se asocian a este, con la finalidad de implementar estrategias que modifiquen el curso clínico de la enfermedad.

MARCO TEORICO

A más de cien años de que el agente etiológico de la tuberculosis haya sido descubierto por Roberto Koch, en la actualidad se reconoce que la tuberculosis continua siendo uno de los problemas más graves de salud pública y su resurgimiento en la década de los noventas en el ámbito mundial, se encuentra relacionado con diversos factores como la escasez de recursos humanos y económicos que permitan un adecuado control de los pacientes con Tuberculosis (TBP), la carencia de métodos de diagnóstico rápido para la identificación de casos nuevos, así como la ineficacia de las medidas de control de la transmisión de la enfermedad y problemas relacionados con una vigilancia epidemiológica efectiva¹⁶.

CARACTERISTICAS Y CLASIFICACION DEL *M. tuberculosis*

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, causada por una bacteria perteneciente al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, puede afectar también otros órganos pero se localiza en los pulmones con mayor frecuencia.

Pertenece a la familia Mycobacteriaceae y al orden de los Actinomicetales, la especie patógena más importante para el humano es el *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo, en circunstancias propicias otras micobacterias se han visto involucradas tales como el *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium africanum*, entre otros¹⁷⁻²⁰.

El *Mycobacterium Tuberculosis* es un bacilo fino, recto o ligeramente encorvado, microorganismo aerobio estricto de lento crecimiento, cuya longitud oscila entre 1 a 4 μm y su grosor entre 0.3 y 0.6 μm . Se tiñen mediante el método de Ziehl-Neelsen, con colorante fluorescente auramina O y auramina rodamina, debido a que posee un pared bacteriana ácida rica en lípidos y por lo tanto hidrófoba que le confiere su característica ácido alcohol resistente, la cual es utilizada en su tinción. La temperatura óptima para su crecimiento es de aproximadamente 37°C, misma que puede oscilar entre los 24 y 42°C y su reacción al medio es casi neutra (PH 6.4 y 7.0). Crece en medios como el suero coagulado, agar glicerinado, patata glicerinada, caldo glicerinado y en medios de huevo (Petrov, Petragnami, Dorset, Lowenstein-jensen, Vinogradov). Requiere para su multiplicación de presiones parciales de oxígeno entre 120 y 140 mm/hg, humedad moderada, obscuridad, y de nutrientes de origen celular ricos en nitrógeno^{21, 22, 23}.

En su estructura se distinguen citoplasma granuloso y membrana celular gruesa. En su composición participan proteínas, carbohidratos y lípidos, que mediante la intervención de numerosas enzimas y fermentos contribuyen a la síntesis de

sustancia nuclear, citoplasma y una envoltura gruesa. Esta actividad metabólica es particularmente intensa en los periodos de multiplicación celular²².

Dos son los hechos que deben considerarse con relación a la población microbiana que provoca la enfermedad tuberculosa. Uno es el número de la población y él otro su ubicación, para fines del presente estudio abordaremos solamente el número de la población bacteriana.

En comparación con ciertas bacterias, el bacilo tuberculoso se multiplica con cierta lentitud. En condiciones favorables puede duplicar su número cada 16 a 20 hrs lo cual en dos a tres semanas permite sobrepasar los 10 millones de gérmenes. Este crecimiento es lo que se llama fase logarítmica de desarrollo de una colonia y tiende a disminuir al aparecer fenómenos inmunitarios. Naturalmente, como en todo fenómeno biológico, la gran masa de la población esta constituida por bacilos normales y algunos mutantes portadores de alguna propiedad diferente, constituye una minoría pero su numero absoluto aumenta en proporción directa al número total de la población bacilar.

Si mediante el uso de un medicamento específico se elimina la población bacilar que no ha sufrido mutaciones, es posible que se lleve a cabo el fenómeno de selección de una población con alta proporción de mutantes y que esta alcance una gran multiplicación, así se habrá obtenido una población de bacilos con resistencia secundaria.

Si un enfermo portador de este tipo de población transmite la enfermedad a una persona sana, y ésta llega a enfermar, la población de micobacterias que aparezca tendrá una alta proporción de mutantes, sin necesidad que en esta población se haya producido algún proceso selectivo. Esta condición es denominada resistencia primaria²³.

En la práctica médica, los medicamentos antifímicos han sido los únicos factores que han interferido en el desarrollo de las cepas de *M. Tuberculosis*. Inicialmente su empleo aislado provocó mecanismos selectivos en poblaciones numerosas que provocaron la aparición y desarrollo de cepas mutantes y resistentes²⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la TB puede realizarse ante la sospecha clínica y radiológica en el paciente, pero depende principalmente de la identificación de la bacteria en esputo o cualquier otro material biológico. El diagnóstico por laboratorio incluye una amplia variedad de métodos que se resumen a continuación²⁵:

FINALIDAD	MÉTODO
Demostración directa de bacilos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tinción de Ziehl-Neelsen ➤ Método de Truant (auramina-rodamina)
Demostración de genoma	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
Aislamiento por cultivo	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Desarrollo colonial en medios sólidos: <ul style="list-style-type: none"> Lowenstein-Jensen Stonebrinck Middlebrook Herold ➤ Producción de metabolitos marcados: <ul style="list-style-type: none"> Método radiométrico BACTEC®
Identificación	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Morfología y afinidad tintoreal ➤ Características fisiológicas ➤ Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) ➤ Método Radiométrico BACTEC® (NAP)
Sensibilidad a antimicrobianos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Crecimiento en medio Lowenstein-Jensen ➤ Método radiométrico BACTEC®
Antígenos en el paciente	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ELISA en líquidos biológicos no contaminados
Anticuerpos en el paciente	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ELISA en suero y en LCR

TRATAMIENTO

Los medicamentos antituberculosos ejercen su actividad interfiriendo con procesos metabólicos fundamentales del bacilo, al administrarse en cantidad suficiente relacionada con dosis mínimas inhibitorias y niveles sanguíneos terapéuticos ²⁶.

La Rifampicina interfiere con la formación del ácido ribonucleico, sin el cuál la duplicación y función celular son imposibles; la Isoniacida interfiere en la síntesis del ácido micoloico, necesario para formar la pared celular y provoca lisis si esta acción se realiza durante la citodieresis. La estreptomycin interfiere con la síntesis de proteínas plasmáticas, produciendo proteínas con fallas, y la Pirazinamida interfiere en el metabolismo que permite el transporte de oxígeno.

La acción de otros fármacos antituberculosos puede provocar efectos similares, pero más leves (Etambutol, etionamida) y algunos de ellos como el PAS y tiacetazona, solo alcanzan las condiciones de bacteriostáticos.

Estudios in vitro ha permitido conocer de cada droga la cantidad mínima de medicamento, expresada en gamas por litro, capaz de suspender el desarrollo bacteriano. Del mismo modo ha sido posible determinar los niveles séricos que alcanza cada medicamento cuando se usan dosis terapéuticas. Los niveles máximos de concentración sérica que estas drogas alcanzan exceden muchas veces las dosis mínimas inhibitorias y desde el punto de vista bacteriológico se considera que una población de M. Tuberculosis es resistente sí lo son 1% ó más de los microorganismos a una concentración designada de un fármaco ²⁶⁻²⁹.

ESQUEMA ANTIFIMICO

El tratamiento de la tuberculosis a partir de 1972 se inicia con la introducción de regímenes cortos de tratamiento, permitiendo acortar la duración del tratamiento

aproximadamente a la mitad del tiempo, sin reducir el efecto terapéutico ²⁹ y desde 1986 la regulación del programa de control y prevención de la tuberculosis es obligatoria para todos los servicios de salud ³⁰

Actualmente el tratamiento de la tuberculosis se lleva a cabo mediante la administración de medicamentos como: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Estreptomina y Etambutol.

Se produce tuberculosis TB resistente a los fármacos cuando los bacilos resistentes a los fármacos superan en número a los bacilos susceptibles a éstos a causa de selección y multiplicación de las mutantes resistentes como consecuencia de tratamiento inapropiado debido a incumplimiento del tratamiento prescrito y el empleo de regímenes terapéuticos inadecuados ²⁹.

Ante toda esta situación la Organización Panamericana de la salud y la Organización Mundial de la salud (OMS) fijaron como estrategia central la implementación del Tratamiento Acortado estrictamente Supervisado (TAES), cuyas siglas en inglés es DOTS (Directly Observed Treatment short-course), la cuál es una de las intervenciones sanitarias más eficaces en función de costos y tiene como componentes los siguientes 5 componentes:

- Compromiso del gobierno para la implementación de un programa de tuberculosis.
- La detección pasiva de casos mediante el diagnóstico por baciloscopia.
- El tratamiento acortado directamente observado y estandarizado de todos los casos con baciloscopia positiva.
- El abastecimiento regular de medicamentos
- Un sistema de seguimiento y evaluación del programa.

Como finalidad la estrategia del TAES tiene cuatro objetivos:

- Curar pacientes
- Reducir el sufrimiento
- Cortar la Transmisión
- Evitar muertes innecesarias ¹³⁻¹⁵

CLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis se clasifica en tres esquemas: tratamiento primario acortado, tratamiento primario reforzado y retratamiento. Todos deben ser administrados en forma estrictamente supervisada.

El tratamiento primario es aquel que se otorga al paciente que nunca ha recibido tratamiento y en que se utiliza como estrategia el Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en el que se garantiza la toma total de la dosis de los medicamentos en los días establecidos, ya que estos son administrados por personal de salud exclusivamente.

Los medicamentos son manejados en dos fases, una Intensiva de sesenta dosis con Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida seguida de una fase de Sostén administrada en forma intermitente tres veces por semana con Rifampicina, Isoniacida hasta completar cuarenta y cinco dosis, aunque en pacientes con menos de cincuenta kilogramos de peso la dosis debe ajustarse (anexos 1 y 2).

El tratamiento primario reforzado consiste en reforzar el esquema primario con Etambutol o estreptomina y se administran 144 dosis (72 dosis durante la fase intensiva con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y 72 en la fase de sostén con isoniacida, rifampicina y etambutol, esta fase administrada 3 veces por semana (anexo 3).

El retratamiento es aquel que se indica por el médico especialista a un caso de tuberculosis multitratada ó en el que fracasó el tratamiento primario o el reforzado estrictamente supervisado, teniéndose como consideraciones de importancia el contar con cultivo y drogossensibilidad, utilizando drogas a las que se resulte sensible y agregar otras que no se hayan utilizado, el esquema esta conformado por 3 fases de tratamiento que se explican en el anexo 4. El cuál deberá ser bajo supervisión estricta en la unidad de salud con controles baciloscopicos y de cultivo ^{2, 13, 31}.

El esquema estándar de retratamiento, que propone la Organización Mundial de la Salud asegura la curación de más del 90% de los casos de TB con resistencia adquirida a Isoniacida y estreptomycin. En tanto que el esquema de retratamiento por multidrogoresistencia, fracaso o recaída reporta tasas de curación entre 60 y 80%, siempre y cuando se cumpla con los siguientes requisitos:

1. La disponibilidad de drogas de segunda línea existentes en el mercado
2. Elección de régimen de quimioterapia más efectivo y menos tóxico
3. Manejo de casos en unidades seleccionadas por personal y equipo especializado.
4. Apoyo financiero soporte institucional y medicamentos a largo plazo.

Ante todo este panorama se observa que la tuberculosis es una patología de relevante importancia, misma que es curable en un 100% de casos con un adecuado control y manejo. En el ámbito mundial y nacional se han realizado una serie de estudios con el propósito de establecer parámetros para un adecuado control y manejo de los pacientes; sin embargo, es un problema latente, debido a múltiples causas entre las que se encuentran: el abandono y el fracaso al tratamiento el cual se relaciona a diversos factores de riesgo ³².

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud, la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y el Grupo de Vigilancia de la Farmacorresistencia, reportaron en 35 países una resistencia primaria de 9.9%, resistencia a algún fármaco entre 5.3 y 100% y multiresistencia de 0-54%. En Estados Unidos se ha reportado que los portadores de estas cepas son población inmigrante de Asia, Latinoamérica y población mexicana en general proveniente de población rural, reportando el CDC (Centro de Control de Enfermedades) durante el 1º trimestre de 1991 la resistencia a uno a más fármacos de 14.2%, la resistencia a isoniacida o rifampicina fue de 9.5%, y el 61.4% fue identificado en Nueva York ²⁸. En California se encontró una resistencia de 27% a uno o más fármacos, del cuál 25% se presentó en pacientes con antecedente de tratamiento. De 1993 a 1996 se encontró en un Reporte del Sistema Nacional de Vigilancia de la Tuberculosis de Estados Unidos una resistencia a isoniacida del 8.4%, 3% a rifampicina, 2.2% a rifampicina e isoniacida juntas, 3% a pirazinamida, 6.2 a estreptomina y 2.2% a etambutol. En Arabia Saudita se encontró en otro estudio resistencia primaria a rifampicina en un 7.2%, seguida de 3.3 a estreptomina, 1.8% a isoniazida, 1.2% al ácido paraaminosalicílico y 0-8% a cicloserina. En Israel la resistencia a rifampicina encontrada fue mayor entre los casos nuevos y la resistencia combinada a dos o más fármacos fue mayor en pacientes con edad avanzada e inmunocomprometidos ³.

En 1992, en África aparecieron cepas resistentes a 8 antibióticos, 58% fue resistente por lo menos a 4 y 76% a no menos de dos de las drogas primarias. La resistencia a isoniacida, etambutol, estreptomina y rifampicina fue de 71.4%, 68.8%, 67.5% y 51.9% respectivamente y no fueron usualmente resistentes a pirazinamida ⁷.

En México la presencia de cepas de M. Tuberculosis resistentes esta bien documentada, el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) reportó de 1.637 cepas estudiadas una proporción del 8.2% de resistencia primaria y un 63% de

resistencia secundaria. De estas cepas el 27% resultaron resistentes a una droga, 31.2% a dos drogas y más del 30% fueron resistentes a tres o más drogas antifímicas³³.

Se ha documentado que existe asociación entre drogoresistencia y fracaso de tratamiento con una RM de 11.4 (IC 95% 1.4-90.8)³⁴. Por lo anterior la infección de tuberculosis relacionada con la presencia de cepas multiresistentes constituye un problema de salud pública que requiere identificar los aspectos epidemiológicos de mayor relevancia y como influyen estos en el riesgo de desarrollar tuberculosis pulmonar multifármaco-resistente (TbP-MFR).

Datos epidemiológicos disponibles muestran datos en ocasiones paradójicos, en algunos casos se mencionan posibilidades de curación hasta del 90%, en tanto que otros autores en México han publicado que no más del 76% de los pacientes muestran curación^{35,36}.

En México los enfermos en general provienen de todos los estratos socioculturales, en el cual el aporte más significativo es el de la población con importantes carencias económicas y al mismo tiempo la más desprotegida. Esta razón es sin duda uno de los generadores más importantes de las fallas en el cumplimiento adecuado del esquema terapéutico y por ende el mayor favorecedor de fracasos.

No obstante los factores unas veces predisponentes y otras veces causales son entre los más importantes la irregularidad en la ingesta del medicamento, Tratamientos incompletos ó abandono, automedicación, regímenes inadecuados, efectos colaterales y toxicidad³⁷.

Con el propósito de realizar una descripción de la epidemiología y las consecuencias clínicas del incumplimiento de la terapia directamente observada para el tratamiento de la tuberculosis, se han realizado diversos estudios que documentan que la tasa de

adherencia al tratamiento para un estudio de cohorte prospectiva fue del 88.5% y la de abandono del 11.5%. El 50% abandonó el tratamiento antes del cuarto mes de iniciado. El sexo masculino predominó en el abandono del tratamiento con un riesgo relativo (RR) de 3.1, $p=0.013$, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento fue mayor en los menores de 45 años de edad. En el análisis del estado civil y el abandono se observó en forma más frecuente en los solteros. Dos terceras partes de los pacientes que abandonaron el tratamiento habían recibido educación básica. En cuanto a la situación laboral se registró mayor abandono entre los que no tenían un trabajo estable. La asociación entre el hábito de beber alcohol y el abandono fue significativo, ya que el 62% abandonó el tratamiento ($X^2 = 28.89$ $p = 0.0001$). Según datos de esta encuesta de opiniones las causas que determinan el abandono del tratamiento son el alcoholismo (70%) y la intolerancia a medicamentos (30%)³⁸.

En una cohorte retrospectiva basada en el seguimiento del programa de control de tuberculosis, se encontraron en el análisis multivariado como factores de riesgo, el abuso en el consumo de alcohol RR 3.0 (IC95% 1.2 a 7.5; $p = 0.02$) y el hecho de vivir solo RR 3.2 (IC95% 1.5 a 7.2; $p = 0.004$)³⁹.

Otro estudio de seguimiento realizado en México presentó abandonó el tratamiento por lo menos una vez en el 42%. De estos 56% lo abandonó una vez, 15% dos veces, 14% tres veces y 15% más de tres veces. El factor de riesgo mayor para abandonar el tratamiento fue vivir en medio rural (RM ajustada 10.4, IC95% 4.0-26.8, $p < 0.01$), seguido por la escolaridad (RM 4.5 IC95% 2.1-10.0, $p < 0.01$). El tiempo de traslado fue otro factor relacionado con el abandono (RM ajustada 2.5, IC95% 0.9-5.0, $p = 0.07$)³⁷.

En el estado de Chiapas, México, se reporta un estudio de casos y controles, que estudió pacientes con multiresistencia a drogas antifímicas durante 1992. Comparando controles con diagnóstico de tuberculosis pulmonar notificados en el

mismo periodo de estudio con resultados negativos para baciloscopia y cultivo, o bien aquellos con cultivos positivos y *M. Tuberculosis* sensibles a las drogas estudiadas. Se encontró que los pacientes con más de un tratamiento resultaron con un riesgo 28.3 veces mayor de presentar resistencia antifimica que aquellos que nunca, o solo una vez lo habían tomado. El riesgo de resistencia antifimica en pacientes con antecedente de monoterapia fue de 34.2 veces. Sin encontrar evidencia de resistencia primaria, ya que todos los pacientes con bacilos resistentes tenían antecedente de tratamiento previo ⁴⁰.

Otro estudio basado en defunciones con causa básica de muerte de tuberculosis pulmonar fué realizado, mediante la localización de familiares para levantar autopsias verbales. Se analizaron 300 pacientes de los que 209 asistieron a servicios de salud oficiales y 91 a los privados. Las causas de abandono principales fueron; no sentirse bien con los medicamentos, el alcoholismo y la mejoría. Los pacientes que recibieron más de un tratamiento antifimico se atendieron en los servicios de salud privados y el porcentaje de abandono fue mayor. Entre las causas referidas por los pacientes fue que no tenían remedio o que estaba muy avanzada su enfermedad, que no era derechohabiente o que no era su unidad médica de atención y él haber visto a otro médico previamente ⁴¹.

En un estudio a pacientes diagnosticados con baciloscopia. Se evaluó y siguió el tratamiento antifimico en pacientes sometidos a tratamiento autoadministrado, semisupervisado y estrictamente supervisado. Se analizó a 237 pacientes con tratamiento autoadministrado, 166 con esquema semisupervisado y 61 con esquema estrictamente supervisado. La frecuencia de abandonos de tratamiento fue del 18% para el esquema de tratamiento auto-administrado, 15.5% para el semisupervisado y de 6.5% para el estrictamente supervisado ⁴².

Otro estudio realizado en el Estado De Morelos incluyó 260 casos nuevos, de estos se analizaron solo 246 esquemas de tratamiento, el 58% de los pacientes

presentaron curación bacteriana o probable, un 18% de los pacientes abandono el tratamiento, se encontró asociación estadísticamente significativa solo entre el abandono de tratamiento y el antecedente de haber recibido dos o más tratamientos o pertenecer a un estrato socioeconómico bajo (RM 3.3, IC95% 1.3-8.5, $p= 0.01$). Los que recibieron dos o más tratamientos comparados con los que recibieron un solo esquema resulto con un doble riesgo de abandono (RM 2.2, IC95% 1.0-4.9, $p= 0.04$)³⁵.

En las cohortes de casos sometidos a tratamiento en un periodo de 7 años en el estado de Chiapas, se encontró que aunque el 95% de los casos nuevos inician tratamiento, solo el 78% lo termina, el 70% se considera curado y el 8% fracasa. El promedio de abandono de ese periodo fue del 17% y en algunas jurisdicciones alcanzó hasta el 30%. De los cuales el 24% de los pacientes no curan.

Otro estudio en Comitán Chiapas sobre el seguimiento de 106 pacientes con tuberculosis, después de un promedio de tres años, el 46% de los sobrevivientes aun presentaba tos y se identificó enfermedad persistente o nueva infección³⁶

Un estudio de cohorte realizado en Orizaba, Veracruz, entre marzo de 1995 y febrero de 1988, en el que se incluyeron 232 pacientes, con el propósito de identificar factores de riesgo para abandono de tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar y se encontró que del total de pacientes, que ingresaron a tratamiento 75% curaron, 8% abandonaron, 9% fracasó y 4% murieron. Las personas que no tenían hogar resultaron con una RM para abandono de tratamiento de 11.6 (IC 95% 1.0-151.0), los reclusos en alguna institución RM de 6.8 (IC 95% 1-43), vivir en hacinamiento RM de 9.0 (IC 95% 2-35) y los pacientes con enfermedad cavitaria RM 3.2 (IC 95% 1-10)⁴³.

III. JUSTIFICACIÓN

La investigación en epidemiología, tiene como propósito primordial incidir en los problemas de salud más impactantes, de tal forma que permita orientar acciones y establecer programas enfocados a su control con la finalidad de prevenir daños a la salud reduciendo la ocurrencia de los padecimientos. En México la Tuberculosis Pulmonar aún constituye un serio problema de salud pública, que se asocia con condiciones de pobreza, hacinamiento y la infección por el VIH/SIDA en los últimos tiempos.

El estado de Oaxaca, se localiza en la región sureste del pacífico mexicano, limita al norte con Puebla y Veracruz, al este con Chiapas y al oeste con Guerrero, cuenta con una superficie territorial de 95 mil 364 Km², cuenta con 570 municipios y una población estimada en 1998 de 3.4 millones de habitantes, de los que 2 millones 284 mil son atendidos por el sistema nacional de salud y la población predominante es de tipo rural (54%).

La incidencia de fracasos y aparición de cepas resistentes a los esquemas de tratamiento para la Tuberculosis, surgen como consecuencia de múltiples factores biológicos como los relacionados con el antecedente de la enfermedad, tipo de tratamiento antifímico, abandono temprano del tratamiento, alcoholismo y desnutrición. Otros factores incluyen, factores sociodemográficos como la edad, sexo, condición socioeconómica, hacinamiento, los relacionados con los sistemas de salud como la accesibilidad, utilización de servicios, calidad de los servicios, recursos disponibles para el programa y educación para la salud. Algunos reportes señalan hasta 21% de cepas resistentes a un antifímico de primera línea y un 6% de cepas multiresistentes. Sin embargo en el estado de Oaxaca no se cuenta con estudios que sustenten la incidencia de factores de riesgo asociados a fracaso al tratamiento.

La presente investigación se llevo a cabo para conocer la asociación de factores de riesgo para fracaso de tratamiento antifímico en población solidariohabitante del Programa IMSS Solidaridad, con la finalidad de conocer el comportamiento epidemiológico del potencial de transmisibilidad del M. tuberculosis resistente en población rural y proponer estrategias que refuercen el control y seguimiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis pulmonar en la actualidad, es un grave problema de salud pública, cuyo control y curación se dificulta aún más en años recientes por la aparición de cepas resistentes, situación en la que participa en forma importante el fracaso del tratamiento.

En nuestro país se desconoce la tasa de incidencia de fracaso al tratamiento y los factores de riesgo asociados Por lo que es importante conocer:

¿Cuál es la incidencia de fracaso del tratamiento antifímico?

¿ Que factores de riesgo se asocian con el fracaso del tratamiento antifímico, en la población rural atendida por el Programa IMSS Solidaridad del estado de Oaxaca?.

HIPÓTESIS GENERAL

El fracaso del tratamiento antifímico se asocia a factores de riesgo como: Edad, género, escolaridad, nivel socioeconómico, tipo de tratamiento, estrategia de tratamiento, resistencia a antifímicos, la educación para la salud, accesibilidad a los servicios.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la edad del paciente.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y el género.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la escolaridad.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y el nivel socioeconómico.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la estrategia de tratamiento.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la resistencia a antifímicos.

Existe asociación entre fracaso al tratamiento antifímico y la presencia de enfermedades concomitantes.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y otorgar educación para la salud por el personal de salud a la población susceptible.

Existe asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la accesibilidad a los servicios de salud.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de fracaso de tratamiento antifímico y los factores de riesgo asociados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Medir la incidencia de fracasos a tratamiento antifímico en población rural.

Describir el comportamiento epidemiológico de las cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la edad.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y el género.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la escolaridad.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y el nivel socioeconómico.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la estrategia de tratamiento.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la resistencia a tratamiento antifímico.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y el antecedente de alcoholismo.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la presencia de enfermedades concomitantes.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y no otorgar educación para la salud por el personal de salud a la población susceptible.

Determinar la fuerza de asociación entre el fracaso de tratamiento antifímico y la accesibilidad a los servicios de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño de Estudio:

Cohorte

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico incidente de tuberculosis pulmonar realizado entre el 1 Enero de 1997 y el 31 de octubre de 2000, pertenecientes al universo de trabajo del programa IMSS SOLIDARIDAD del estado de Oaxaca.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se consideró una cohorte de pacientes incluidos en los censos nominales de la Coordinación del Programa IMSS Solidaridad del Estado de Oaxaca, con diagnóstico de tuberculosis y que correspondió a 575 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años de edad con diagnóstico incidente clínico y bacteriológico de tuberculosis pulmonar.
- Que recibieron tratamiento antifímico.
- Que contaron con tarjetas de control de tuberculosis y/o expediente clínico.
- Que aceptaron participar y proporcionaran muestra de expectoración.

CRITERIOS DE NO INCLUSION: Pacientes en los que el diagnóstico de tuberculosis pulmonar no se haya confirmado por BAAR

VARIABLES DE ESTUDIO

Dependiente: Fracaso.

Definición: Persistencia a partir del sexto mes de tratamiento regular, de bacilos en la expectoración.

Operacionalización: Se obtendrá del control bacteriológico del paciente con tuberculosis pulmonar registrado en el expediente clínico durante su tratamiento.

Escala de medición Nominal.

Indicador: 0= No 1= Sí.

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento en que se realice la entrevista con el paciente.	Se registrará la referida por el paciente al momento de la entrevista.	Razón.	Años cumplidos.
Genero	Distinción biológica que clasifica a los individuos en hombres y mujeres.	Se clasificara en el momento de la entrevista, de acuerdo al género que corresponda.	Nominal.	1= Masculino 2= Femenino
Ocupación	Actividad laboral principal que el paciente desempeña durante el día dentro o fuera del hogar	Lo que refiera la persona al momento de la entrevista	Nominal	Labores del hogar, Labores del campo, artesano, comerciante, estudiante, otras
Estado civil	Condición legal de paciente ante la sociedad.	La que el paciente refiera al momento de la entrevista.	Nominal	1=soltero (a) 2=Casado (a) 3=Unión libre 4=Separado (a) 5=Divorciado(a) 6=Viudo(a)
Escolaridad	Años de escolaridad alcanzado por el paciente	Número de años de estudios cursados referidos por el paciente al momento de la entrevista	Razón	Años de escolaridad.

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Combe Positivo	Convivencia del paciente con alguna persona tuberculosa en su hogar ó centro de trabajo	Se registrará de acuerdo a lo que el paciente refiera al momento de la entrevista y en sus registros médicos	Nominal	0= No 1= Sí
Duración del Contacto	Tiempo que el paciente convivió con la persona tuberculosa en meses	Se registrará de acuerdo a lo que exprese el paciente en la entrevista	Razón	Meses
Parentesco del contacto	Tipo de familiar con tuberculosis que estuvo en contacto con el paciente	Se registrará de acuerdo a lo manifestado por el paciente durante la entrevista.	Nominal	Padre, madre, hijo, hermano, tío, etc.
Nº de enfermos con Tuberculosis con los que convive	Nº de convivientes con tuberculosis con los que esta en contacto de paciente	Se registrará de acuerdo a lo que el paciente refiera al momento de la entrevista	Razón	1, 2, 3 ,4, etc
Tiempo Persona	Se contabilizara el tiempo que el paciente se sometio a la exposición (tratamiento antifímico)	Se contabilizara el tiempo transcurrido desde la fecha en que inició el tratamiento hasta la fecha en que tomó la última dosis.	Razón	Meses 6 días
Resistencia	Cuando el 1% o más de la población de <i>M Tuberculosis</i> muestra crecimiento en una o más de los siguientes fármacos por el método radiométrico BACTEC. Estreptomicina, Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida	Se registrará de acuerdo a resultado de laboratorio	Nominal	0= No 1= Sí

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Estrategia de administración del tratamiento de TB	<p>TAES Terapia administrada al paciente con tuberculosis estrictamente supervisada por personal de salud.</p> <p>Autoadministrado el que se aplica el paciente por sí mismo o vigilado por otra persona, utilizando medicamentos proporcionados por la unidad de salud.</p>	Se registrará de acuerdo a lo manifestado por el paciente	Nominal	<p>0=Superviso</p> <p>1=Autoadministrado</p>
Abandono del tratamiento	Inasistencia del caso de tuberculosis a la unidad de salud por más de 15 días continuos después de la fecha de la última cita.	Se registrará basándose en la tarjeta de control y el expediente clínico	Nominal	<p>0= No</p> <p>1= Si</p>
Esquema de Tratamiento	<p>Tratamiento administrado durante la enfermedad:</p> <p>Primario: Tratamiento que se instituye en un caso nuevo que nunca ha recibido tratamiento.</p> <p>Primario Reforzado: Cuando el tratamiento primario es reforzado con etambutol por 144 dosis.</p> <p>Retratamiento: tratamiento que es instituido por un médico especialista a un Caso de tuberculosis multitratado</p>	Se obtendrá de los registros clínicos del paciente	Nominal	<p>1= Primario</p> <p>2= Primario reforzado</p> <p>3= Retratamiento</p>

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Enfermedad concomitante	Enfermedad crónica que presente el paciente además de tuberculosis.	Enf. que el paciente con tuberculosis presente registrada en el expediente clínico.	Nominal	Diabetes, VIH/SIDA, Desnutrición, etc.
Nivel socioeconómico	Status socioeconómico que tiene el paciente y su familia en la sociedad	El nivel socioeconómico se determinará de acuerdo a una serie de preguntas acerca de propiedades diversas, ingreso familiar, etc. a las que se les dará un valor ponderal	De intervalo	1= Alto 2=Medio 3=Bajo
Tabaquismo	Hábito de consumo de tabaco por el paciente	Se registrará las costumbres en el hábito de consumir tabaco y se clasificará al paciente de acuerdo al valor ponderal de una serie de preguntas que se realizarán en la entrevista.	Ordinal	0=No fumador 1=Fumador leve 2=Fumador moderado 3= Fumador severo 4=Exfumador leve 5=Exfumador moderado 6=Exfumador severo
Alcoholismo	Hábito de ingerir bebidas alcohólicas por el paciente.	Se registrará el hábito de ingerir bebidas alcohólicas por el paciente y de acuerdo a una serie de preguntas a las que se dará un peso para categorizar el consumo.	Ordinal	0=No consume 1= leve 2=moderado 3= severo.

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Accesibilidad	Mayor o menor posibilidad de que el paciente utilice los servicios de salud	Se determinará de acuerdo a una serie de preguntas que se realizarán en la entrevista y que contemplarán aspectos geográficos y económicos.	Ordinal	1=Deficiente 2=Regular 3=Buena
Educación para la salud	Estrategia que vincula a las personas con actividades preventivas a fin de crear un futuro más saludable y que es otorgada por el personal de salud.	Se determinara si el paciente ha recibido educación para la salud de acuerdo a una serie de preguntas a las que se les otorgará un valor ponderal y que se realizarán al momento de la entrevista.	Ordinal	1=Deficiente 2=Regular 3=Buena

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte del 1 de marzo al 30 de octubre de 2000, en población solidariohabitante del estado de Oaxaca. El universo de trabajo comprendió 323 municipios atendidos por 9 hospitales de segundo nivel y 433 Unidades Médicas Rurales del Programa IMSS Solidaridad. La información del tratamiento de los pacientes se obtuvo de registros existentes en la Coordinación del Programa IMSS Solidaridad del estado de Oaxaca y de las tarjetas de control de todos los casos de tuberculosis pulmonar. Se incluyeron casos incidentes de Tuberculosis Pulmonar (TBP) con diagnóstico clínico y bacteriológico de tuberculosis pulmonar, que hubieran recibido tratamiento, de ambos sexos, mayores de 15 años, que aceptaran participar en el estudio y que hubiesen concluido tratamiento para el 30 de Octubre del 2000. A todos los pacientes del estudio se les aplicó un cuestionario semi-estructurado que contenía variables socio-demográficas, así como preguntas

relacionadas con factores de riesgo, se interrogó sobre ocupación habitual, estado civil, escolaridad, estrategia de tratamiento, toma de muestras de expectoración para control durante el tratamiento, antecedente de contacto con otros pacientes con diagnóstico de tuberculosis, condiciones de la vivienda, accesibilidad a servicios de salud y educación para la salud. Información de pacientes que habían fallecido o que habían cambiado de domicilio se obtuvo de los familiares convivientes del paciente.

Se obtuvo tres muestras de expectoración de los pacientes entrevistados para ser analizadas y determinar estado bacilífero actual. Las muestras se conservaron bajo refrigeración, se realizó frotis de la expectoración para ser analizadas con tinción de Ziehl-Neelsen, aquellas muestras con resultado positivo fueron enviadas a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias Sección Micobacterias de la Coordinación de Investigación Médica del IMSS bajo refrigeración para cultivo y sensibilidad (Ver anexos 1, 2 y 3).

PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DEL CULTIVO

El cultivo es el método más sensible y específico para descubrir la presencia de micobacterias y en especial de *M. Tuberculosis*. Dicho procedimiento se llevó a cabo mediante la siguiente técnica:

Preparación de Muestras con el método de Petroff

Mediante este método se eliminó la flora bacteriana asociada que se encuentra en la mayoría de las muestras, las cuales se desarrollan en forma acelerada impidiendo el desarrollo adecuado del bacilo. La muestra se homogeneizó con la finalidad de lograr la licuefacción de la muestra y de liberar al bacilo del moco, material celular y tejidos que pudiesen acompañarlo.

A cada muestra se agregó un volumen igual al de la muestra de NaOH al 4% con rojo fenol incorporado en tubos de centrifugación de 50 ml. Posteriormente se agitaron las muestras con el equipo mecánico vortex por espacio de 20 segundos, se dejaron reposar durante 15 a 20 minutos y se centrifugaron a 3000 revoluciones por minuto durante 15 minutos, para después eliminar el sobrenadante en un dispositivo

previamente preparado con fenol al 5% a prueba de salpicaduras y se neutralizo el sedimento a un pH de 6.8 . Finalmente se procedió a la siembra de la muestra en medio de BACTEC 12B (7H12 Middlebrook), el cual es una base de caldo Middlebrook 7H9 enriquecida. Las micobacterias utilizan un sustrato marcado con $^{14}\text{CO}_2$ a la atmósfera situada encima del medio. Cuando los frascos del medio 7H12 con crecimiento se ensayan en el instrumento BACTEC 460, se aspira el $^{14}\text{CO}_2$ del frasco y se determina cuantitativamente su radioactividad en función de números en escala de 0 a 999. estos números constituyen lo que se denomina índice de crecimiento (IC). Los números del IC se visualizan en el instrumento BACTEC 460 y se imprimen junto con el número de identificación de la muestra. El aumento diario de los valores de IC es directamente proporcional al índice y cantidad de crecimiento del medio

Las muestras se incubaron a 37 grados centígrados y se leyeron en forma diaria durante las primeras 3 semanas y posteriormente dos veces por semana hasta completar 8 semanas para detectar el desarrollo de micobacterias. Los valores de IC para frascos negativos fueron entre 0 y 10 y positivos cuando los frascos dieron una lectura mayor a 10. Cuando los frascos 12B de Bactec indicaron un IC mayor de 10, los frascos se ensayaron diariamente hasta que el valor de IC se encontraba entre 50 y 100, se realizo además un subcultivo en agar sangre y frotis para observar las características morfológicas de las bacterias ácido alcohol resistentes. Una vez que es descarto contaminación de las muestras se procedió al Ensayo de diferenciación NAP TB de Bactec, el cual es un compuesto intermedio en la síntesis del cloramfenicol, que inhibe casi completamente las micobacterias pertenecientes al complejo TB (*M. Tuberculosis*, *M. Bovis*, *M. Africanum*, *M microti*). De la muestra con resultado positivo se transfirió 1 ml al frasco de NAP de Bactec y el resto de la muestra sirvió como control de crecimiento. Los frascos se ensayaron diariamente durante 6 días y ningun aumento o disminución en el frasco NAP indico la presencia de complejo TB. El procedimiento Bactec para el ensayo de susceptibilidad a medicamentos para micobacterias es semejante al que se utilizo para el aislamiento primario. En este ensayo se utilizan preparaciones liofilizadas de estreptomcina,

rifampicina, isoniacida y etambutol, a las que se añade 5 ml de agua destilada / desionizada esterilizada al frasco liofilizado para preparar una solución madre y se agrega 0.1 ml de esta solución a cada frasco de 12b para lograr las siguientes concentraciones:

Medicamento	Concentración del medicamento después de reconstituido / ml	Cantidad añadida al medio 12B	concentración final en medio 12B/ml
Estreptomina	240 mcg	0.1	6.0 mcg
Isoniacida	4 mcg	0.1	0.1 mcg
Rifampicina	80 mcg	0.1	2.0 mcg
Etambutol	300 mcg	0.1	7.5 mcg

Procedimiento: previo a la inoculación para el ensayo de susceptibilidad, los frascos de 12B se ensayaron en el instrumento Bactec a fin de establecer la atmósfera recomendada de CO₂ al 5%, se añadió 0.1 ml de cada medicamento de prueba en frascos individuales de 12B previa identificación y se inoculo 0.1 ml de suspensión bacteriana a cada frasco de 12B Bactec con medicamento. Un frasco control se inoculo previa dilución 1:100 transfiriendo 0.1 ml de suspensión a 9.9 ml de fluido de dilución especial, después se mezclo completamente y se inoculo 0.1 ml de esta dilución en el frasco control. Los frascos se incubaron a 37°C y se ensayaron diariamente por un mínimo de 5 días y un máximo de 12, cuando los frascos de control alcanzan un IC \geq 30, los resultados se interpretaron como sigue: si el IC es menor en el frasco del medicamento que en el control, la población bacteriana es susceptible, si es mayor resistente.

CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN

La mejor forma para detectar contaminación en los frascos es la observación. Los frascos contaminados normalmente muestran una turbidez evidente, además de que un incremento súbito de los valores del IC también puede indicarla (normalmente 999). Esta contaminación puede confirmarse por medio de frotis o haciendo subcultivos en placa de agar sangre.

El protocolo de investigación fue avalado por el comité de investigación y ética de la Coordinación de Salud Comunitaria del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo no representó riesgos a la población de estudio ya que en ningún momento se vio amenazada su integridad física, razón por la que no se requirió de autorización de consentimiento informado, invitándoseles a participar en forma verbal previa explicación, los pacientes con resultados positivos fueron canalizados al servicio de Medicina Interna para su tratamiento y a Medicina preventiva para su control y seguimiento o su Unidad Médica Rural según correspondía.

se realizó estudio de contactos de los pacientes con resultado positivo y se les inició quimioprofilaxis si lo requerían de acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-006-ssa2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias simples, proporciones, medidas de tendencia central y tasas de incidencia, tomando en el numerador el total de fracasos y en el denominador el tiempo persona de seguimiento. Como medida de asociación se estimó la razón de tasas para cada una de las variables estudiadas

como factores de riesgo, con calculo de intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), como prueba estadística se utilizo la χ de Mantel y Haensel y en la variables ordinales se estimo la χ^2 de tendencias como medida de asociación y para evaluar el gradiente biológico. Con la finalidad de controlar las potenciales variables confusoras y evaluar la contribución independiente de cada variable, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Como medida de asociación se calculó la razón de riesgos proporcionales de Cox, como un estimador de la razón de tasas ajustadas, así como el estimador de máxima verosimilitud, para evaluar la eficacia del modelo propuesto.

RESULTADOS

ANÁLISIS UNIVARIADO

Los resultados que se muestran pertenecen a una cohorte de 575 pacientes con diagnóstico incidente de Tuberculosis pulmonar, los cuales contribuyeron con 3330 meses persona de seguimiento. Se presentaron 52 casos de fracaso a tratamiento, con una TI de 0.016 mes^{-1} , es decir 1.6 casos de fracaso a tratamiento antifímico por cada 100 meses de seguimiento (IC_{95%} 0.01140, 0.01983 mes^{-1}). Se estudiaron 297 (52%)pacientes del sexo masculino y 278 (48%) del sexo femenino. El sexo masculino presento una TI de 0.018 mes^{-1} y el femenino de 0.012 mes^{-1} .

El rango de edad de los pacientes fue de 15 a 99 años y la mediana fue de 44 años de edad. En la tabla 1 se observa la distribución de los pacientes de acuerdo a grupo de edad de la cohorte. La primera columna muestra el número de pacientes con fracaso al tratamiento antifímico, la segunda la tasa de incidencia expresada en meses persona, observándose la mayor tasa de incidencia en el grupo de 60 y mas años de edad (0.022 mes^{-1}). En donde si se multiplica esta cifra por 100 se obtiene el número de fracasos al tratamiento por cada 100 meses persona de observación.

como factores de riesgo, con calculo de intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), como prueba estadística se utilizo la χ de Mantel y Haensel y en la variables ordinales se estimo la χ^2 de tendencias como medida de asociación y para evaluar el gradiente biológico. Con la finalidad de controlar las potenciales variables confusoras y evaluar la contribución independiente de cada variable, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Como medida de asociación se calculó la razón de riesgos proporcionales de Cox, como un estimador de la razón de tasas ajustadas, así como el estimador de máxima verosimilitud, para evaluar la eficacia del modelo propuesto.

RESULTADOS

ANÁLISIS UNIVARIADO

Los resultados que se muestran pertenecen a una cohorte de 575 pacientes con diagnóstico incidente de Tuberculosis pulmonar, los cuales contribuyeron con 3330 meses persona de seguimiento. Se presentaron 52 casos de fracaso a tratamiento, con una TI de 0.016 mes^{-1} , es decir 1.6 casos de fracaso a tratamiento antifímico por cada 100 meses de seguimiento (IC_{95%} 0.01140, 0.01983 mes^{-1}). Se estudiaron 297 (52%)pacientes del sexo masculino y 278 (48%) del sexo femenino. El sexo masculino presento una TI de 0.018 mes^{-1} y el femenino de 0.012 mes^{-1} .

El rango de edad de los pacientes fue de 15 a 99 años y la mediana fue de 44 años de edad. En la tabla 1 se observa la distribución de los pacientes de acuerdo a grupo de edad de la cohorte. La primera columna muestra el número de pacientes con fracaso al tratamiento antifímico, la segunda la tasa de incidencia expresada en meses persona, observándose la mayor tasa de incidencia en el grupo de 60 y mas años de edad (0.022 mes^{-1}). En donde si se multiplica esta cifra por 100 se obtiene el número de fracasos al tratamiento por cada 100 meses persona de observación.

Dado que la tasa de incidencia representa la velocidad con que se presenta un evento, los datos de la tercera columna permite comparar las diderentes velocidades con las que se presenta el fracaso al tratamiento.

Tabla N° 1 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de los pacientes con fracaso al tratamiento antifímico por grupo de edad.

GRUPO DE EDAD	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
15-29 AÑOS	7 (5.1)	130 (94.9)	0.008	0.002, 0.015
30-44 AÑOS	11 (7.2)	142 (92.8)	0.012	0.005, 0.020
45-59 AÑOS	18 (11.9)	133 (88.1)	0.020	0.011, 0.029
60 Y MAS AÑOS	16 (11.9)	118 (88.1)	0.022	0.011, 0.032

Del total de la población de estudio 460 pacientes (80%) presentaron curación, 31 pacientes (5.4%) abandonaron el tratamiento y 32 pacientes (5.6%) fallecieron durante el tratamiento.

La región de servicios médicos que mostró mayor incidencia corresponde a Tlacolula con 24 fracasos y una tasa de incidencia de 0.04068 mes^{-1} , lo que indica que se presentan 4 casos de fracaso a tratamiento por cada 100 meses persona de observación ($IC_{95\%} 0.02474, 0.05662$) $\chi^2=39.965$ ($p < 0.0001$) como se muestra en la tabla 2.

Tabla N° 2 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de los pacientes con fracaso al tratamiento antifímico por región de servicios médicos.

REGIÓN	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
REGIÓN I HUAJUAPAM	10 (17.5)	47 (82.5)	0.029	0.011, 0.047
REGIÓN II TLAXIACO	2 (5.9)	32 (94.1)	0.009	-0.003, 0.021
REGIÓN III MIAHUATLAN	6 (4.8)	118 (95.2)	0.008	0.002, 0.015
REGIÓN IV TLACOLULA	24 (22.6)	82 (77.4)	0.040	0.025, 0.057
REGIÓN V MATIAS ROMERO	10 (3.9)	244 (96.1)	0.007	0.003, 0.011

De acuerdo al estado civil el mayor número de fracasos se presentó en los divorciados con una tasa de incidencia de 0.023 mes⁻¹, es decir 2.3 casos por cada 100 meses persona de observación y quien registro la menor tasa fueron los solteros (tabla 3).

Tabla N° 3 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de los pacientes con fracaso al tuberculosis pulmonar por estado civil.

ESTADO CIVIL	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
SOLTERO	4 (5.3)	72 (94.7)	0.009	0.0002, 0.018
CASADO	40 (9.9)	366 (90.1)	0.017	0.012, 0.022
VIUDO	4 (6.6)	57 (93.4)	0.012	0.0003, 0.023
DIVORCIADO	1 (14.3)	6 (85.7)	0.023	-0.022, 0.068
UNIÓN LIBRE	3 (12)	22 (88)	0.022	-0.003, 0.048

La tabla 4 nos describe la distribución por frecuencia, proporción y tasa de incidencia, de las variables relacionadas con el control y seguimiento del paciente, donde se aprecia que a estrategia de tratamiento autoadministrado presentó la mayor tasa de incidencia (0.026 mes^{-1}) lo que nos indica que se presentan 2.6 casos de fracaso al tratamiento por cada 100 meses persona de observación, seguido de quienes no llevan control de BAAR mensual durante el tratamiento con una tasa de incidencia de 0.024 mes^{-1} .

Tabla N° 4 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de las variables relacionadas con el control y seguimiento del paciente con fracaso al tratamiento antifímico.

VARIABLE	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
ANTECEDENTE COMBE				
NEGATIVO	34 (9.1)	340 (90.9)	0.016	0.010, 0.021
POSITIVO	18 (9)	183 (91)	0.016	0.008, 0.023
ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO				
TAES	11 (3.6)	293 (96.4)	0.006	0.003, 0.010
AUTOADMINISTRADO	41 (15.1)	230 (84.9)	0.026	0.018, 0.034
CONTROL DE BAAR MENSUAL				
SI	13 (4.5)	278(95.5)	0.008	0.003, 0.012
NO	39 (13.7)	245(86.3)	0.024	0.017, 0.032

Se encontraron las siguientes proporciones de enfermedades concomitantes en la población estudiada; Diabetes Mellitus 9.1%, Desnutrición 12.1%, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 9.1%. En ninguno de los pacientes estudiados se documento por expediente antecedente de hipertensión arterial, cirrosis hepática, o VIH/SIDA. El tabaquismo estuvo presente en el 13.9% de los pacientes y el consumo de bebidas alcohólicas solo lo refirió el 8.8% de los pacientes entrevistados.

En la tabla 5 se observa que el nivel socioeconómico bajo presentó la mayor tasa de de incidencia (0.020 mes^{-1} es decir 2 casos por cada 100 meses persona de observación), el cual fue conformado por una serie de variables que evaluaron ingreso económico familiar, escolaridad, propiedad, tipo de vivienda, número de dependientes en el hogar, ocupación, etc.,

Tabla Nº 5 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de los pacientes con fracaso al tuberculosis pulmonar por estado civil.

VARIABLE	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
NIVEL SOCIOECONÓMICO				
BAJO	26 (11.8)	195 (88.2)	0.020	0.013, 0.028
MEDIO	17 (9.7)	158 (90.3)	0.017	0.009, 0.025
ALTO	9 (5)	170 (95)	0.008	0.003, 0.014

En la tabla 6 se observan la variables que conformaron el nivel socioeconómico, observándose en la primera columna el número y proporción de pacientes que presentaron fracaso al tratamiento y en la segunda la tasa de incidencia expresada en meses persona con sus correspondientes intervalos de confianza. Se observa que la tasa más alta corresponde a la ocupación de comerciante (tasa de incidencia de 0.030 mes^{-1}) lo que indica que se presentan 3 casos de fracaso al tratamiento antifímico por cada 100 meses persona de observación la segunda tasa en magnitud es que se observa en aquellos sujetos con escolaridad con primaria incompleta (tasa de incidencia de 0.022 mes^{-1}).

Tabla Nº 6 : Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de las variables socioeconómicas de los pacientes con fracaso al tratamiento antifímico.

VARIABLE	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
LEER				
SI	34 (9.7)	317 (90.3)	0.016	0.011, 0.022
NO	18 (8)	206 (92)	0.014	0.008, 0.021
ESCOLARIDAD				
ANALFABETA	18 (8)	206 (92)	0.014	0.008, 0.021
PRIMARIA INCOMPLETA	24 (13)	181 (87)	0.022	0.013, 0.030
PRIMARIA COMPLETA	6 (5.2)	109 (94.8)	0.009	0.002, 0.016
SECUNDARIA O MÁS	4 (7.8)	47 (92.2)	0.014	0.0004, 0.027
OCUPACIÓN				
AMA DE CASA	18 (7)	240 (93)	0.012	0.008, 0.018
CAMPESINO	26 (11.1)	208 (88.9)	0.019	0.012, 0.027
COMERCIANTE	4 (18.2)	19 (81.8)	0.030	0.001, 0.059
OTRAS OCUPACIONES	4 (6.6)	57 (93.4)	0.011	0.0003, 0.022
PROPIEDAD DE LA VIVIENDA				
PROPIA	50 (9.4)	482 (90.6)	0.016	0.012, 0.021
PRESTADA O RENTADA	2 (4.7)	41 (95.3)	0.008	0.003, 0.020
TECHO DE LA CASA				
MATERIAL INDUSTRIALIZADO	18 (6.5)	259 (93.5)	0.011	0.006, 0.016
MATERIAL RÚSTICO	34 (11.4)	264 (88.6)	0.020	0.013, 0.027
PARED DE LA CASA				
MATERIAL INDUSTRIALIZAD	8 (4)	192 (96)	0.007	0.002, 0.011
MATERIAL RÚSTICO	44 (11.7)	331 (88.3)	0.020	0.014, 0.026
PISO DE LA CASA				
CONCRETO	14 (5.6)	235 (94.4)	0.009	0.004, 0.014
TIERRA	38 (11.7)	288 (88.3)	0.020	0.014, 0.027
HACINAMIENTO				
NO	21 (11.2)	167 (88.8)	0.020	0.011, 0.028
SI	31 (8)	356 (92)	0.014	0.009, 0.018
Nº DE CUARTOS				
1	26 (10.2)	229 (89.8)	0.018	0.011, 0.025
2	20 (10.3)	175 (89.7)	0.017	0.009, 0.024
3	6 (4.8)	119 (95.2)	0.008	0.001, 0.014
INGRESO ECONÓMICO				
> DE UN SALARIO MÍNIMO DIARIO	16 (6.3)	239 (93.7)	0.011	0.005, 0.016
< DE UN SALARIO MÍNIMO DIARIO	36 (11.3)	284 (88.6)	0.020	0.013, 0.026
RECIBEN APOYO ECONÓMICO DE ALGUN FAMILIAR				
SI	16 (7.8)	189 (92.2)	0.013	0.007, 0.020
NO	36 (9.7)	334 (90.3)	0.017	0.011, 0.022
NUMERO DE HIJOS DEPENDIENTES				
NINGUNO	22 (10.2)	193 (89.8)	0.018	0.010, 0.025
DE 1 A 2	8 (5.2)	147 (94.8)	0.009	0.003, 0.015
3 O MAS	22 (10.7)	183 (89.3)	0.018	0.010, 0.025

Con relación a la accesibilidad a los servicios de salud, esta se midió mediante la construcción de un indicador, las variables utilizadas contemplaron accesibilidad geográfica (distancia a la unidad medica de atención, tiempo de traslado, tipo de transporte utilizado), económica (gastos que el paciente realiza al acudir para su atención) para y de los servicios de salud (barreras de tipo organizacional y disponibilidad de recursos para el tratamiento), a las que se les dio un peso ponderal para clasificar finalmente la accesibilidad como se muestra en la tabla 7, donde puede apreciarse que 21 pacientes (13%) presentaron fracaso al tratamiento tienen una deficiente accesibilidad a los servicios de salud y presentaron una tasa de incidencia de 0.023 mes^{-1} , es decir se presentan 2.3 fracasos al tratamiento antifímico por cada 100 meses persona de observación. Por otra parte en lo concerniente a la educación para la salud, se observa que aquellas personas que tienen conocimiento acerca de la enfermedad fueron tienen una menor incidencia de fracaso al tratamiento (tasa de incidencia de 0.008 mes^{-1}).

TABLA 7: Distribución por frecuencias, proporciones y tasas de incidencia de las variables relacionadas con accesibilidad a servicios de salud y educación para la salud del paciente con fracaso al tratamiento antifímico.

VARIABLE	FRACASO		TASA DE INCIDENCIA (MESES PERSONA)	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
	SI n(%)	NO n(%)		
ACCESIBILIDAD				
BUENA	9(4.5)	193 (95.5)	0.007	0.003, 0.012
REGULAR	22 (10.4)	190 (89.6)	0.018	0.010, 0.025
DIFICIL	21 (13)	140 (87)	0.023	0.013, 0.033
CONOCER LA ENFERMEDAD				
SI	8(5.1)	149 (94.9)	0.008	0.003, 0.014
NO	44(10.5)	374 (89.5)	0.018	0.013, 0.024
RECIBIR ORIENTACIÓN SOBRE TUBERCULOSIS				
SI	41 (10)	367 (90)	0.017	0.012, 0.022
NO	11 (6.6)	156 (93.4)	0.012	0.005, 0.020
RECIBIR ORIENTACIÓN CON MATERIAL DIDACTICO				
SI	25 (7.9)	290 (92.1)	0.013	0.009, 0.017
NO	16 (17.2)	77 (82.8)	0.030	0.016, 0.045

El total de pacientes estudiados 480 (83.5%) presento resultado negativo, 63 (11%) presentó resultado positivo y a 32 pacientes no se les realizo debido a que habían fallecido. Todas las muestras con resultado de BAAR positivo fueron cultivadas en medio Bactec 12B Middlebrook, 8 (12.7%) se reportó con resultado negativo, 55 (87.3) resultaron positivos, en 45 (84.9%) pacientes no se demostró resistencia a antifímicos y en 10 pacientes (15.9%) se reportó resistencia a algún medicamento antifímico.

Del total de cultivos con resistencia 1 (10%) presento resistencia primaria, 6 (60%) presentaron resistencia secundaria y 3 (30%) multidrogoresistencia. La resistencia a isoniacida se encontró en 9 pacientes (14.3%), a estreptomocina en 3 (4.8%), la, a rifampicina 8 (12.7%) y a etambutol 6 (9.5). la tasas de incidencia de fracaso al tratamiento para cada una de las resistencias fueron para isoniacida 0.12 mes^{-1} ($IC_{95\%} 0.04, 0.20$) es decir se presentan 12 fracasos al tratamiento antifímico por cada 100 meses persona de observación, para rifampicina la tasa de incidencia de fracaso al tratamiento fue de 0.13 mes^{-1} ($IC_{95\%} 0.040, 0.22$) y para etambutol fue de 0.12 mes^{-1} ($IC_{95\%} 0.022, 0.22$).

ANÁLISIS BIVARIADO

En este análisis se obtuvieron las razones de tasas con sus correspondientes $IC_{95\%}$. Con relación a la variables de tipo demográfico, se encontró que los pacientes de la región de servicios médicos de Tlacolula, Oaxaca, presentan 4.5 veces mas riesgo de fracasar al tratamiento, ($RT=4.58$; $IC_{95\%} 1.08, 19.36$; $\chi^2 39.97$ $p < 0.0001$), comparados con los pacientes que se atienden en la región de Tlaxiaco, Oaxaca, con mayor riesgo de fracaso (cuadro 1), los pacientes del sexo masculino presentan un exceso de riesgo del 47% en comparación con las mujeres ($RT=1.47$; $IC_{95\%} 0.84, 2.58$; $\chi_{MH} 2.24$ $p=0.13$), el grupo de edad de 60 a 99 años presenta 2.5 veces mas riesgo de fracaso al tratamiento antifímico comparados con aquello que tienen entre 15 y 29 años de edad ($RT=2.52$; $IC_{95\%} 1.04, 6.13$; $\chi^2 6.10$ $p= 0.107$).

Tabla 8: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON FRACASO AL TRATAMIENTO.

VARIABLE	RAZON DE TASAS	INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%
REGION DE SERVICIOS MÉDICOS		
TLAXIACO	1	
MIHUATLAN	0.94	0.19, 4.68
HUAJUAPAM	3.27	0.72, 14.93
MATIAS ROMERO	0.77	0.17, 3.53
TLACOLULA	4.58	1.08, 19.36
SEXO		
FEMENINO	1	
MASCULINO	1.47	0.84, 2.58
EDAD		
15-29 AÑOS	1.0	
30-44 AÑOS	1.45	0.56, 3.73
45-59 AÑOS	2.45	0.98, 5.63
60 Y MAS AÑOS	2.52	1.04, 6.13
ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO		
AUTOADMINISTRADO	1	
TAES	0.46	0.22, 0.99
CONTROL MENSUAL DE BAAR		
NO	1.0	
SI	0.31	0.17, 0.59
ENFERMEDADES CONCOMITANTES		
NO	1.0	
SI	1.61	0.91, 2.83
DIABETES MELLITUS		
NO	1.0	
SI	1.07	0.38, 2.96
DESNUTRICIÓN		
No	1.0	
SI	1.85	1.04, 3.30
EPOC		
No	1.0	
SI	1.57	0.22, 11.38
TABAQUISMO		
NO	1.0	
SI	1.66	0.66, 4.16

La estrategia de tratamiento mostró que el tratamiento administrado estrictamente supervisado protege contra el fracaso al tratamiento en 46% (RT=0.46; IC_{95%} 0.22, 0.99); llevar control de baciloscopia durante el tratamiento protege en 31% contra el fracaso al tratamiento (RT=0.31; IC_{95%} 0.17, 0.59). Con relación a las variables sobre enfermedades concomitantes los pacientes con desnutrición presentan un 85% de exceso de riesgo de fracasar al tratamiento comparados con quienes no lo presentan (RT=1.85; IC_{95%} 1.04, 3.30; χ_{MH} 2.16 p=0.14), El tabaquismo presentó un exceso de riesgo para fracaso al tratamiento de 66% comparado con quienes no fuman (RT=1.66; IC_{95%} 0.66, 4.16; χ_{MH} 1.09 p=0.29), en las variables de estado civil y alcoholismo no se encontró asociación.

En el cuadro dos se observa que el conocimiento de lo que es la tuberculosis protege contra el fracaso al tratamiento en un 47% (RT= 0.47; IC_{95%} 0.22,0.99) y recibir educación para la salud con material didáctico protege contra el fracaso al tratamiento en 42% comparados con quienes no reciben educación para la salud (RT= 0.43; IC_{95%} 0.23, 0.80). quienes presentan una deficiente accesibilidad a los servicios de salud presentan tres veces mas riesgo de fracasar al tratamiento comparados con quienes tienen una accesibilidad buena y aquellos pacientes que tienen nivel socioeconómico bajo presentan 2.4 veces mayor riesgo de fracaso comparado con el nivel socioecoómico alto(RT=2.4; IC_{95%} 1.12, 5.11).

Tabla 9: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON FRACASO AL TRATAMIENTO

VARIABLE	RAZON DE TASAS	INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%
CONOCER LA ENFERMEDAD		
NO	1.0	
SI	0.46	0.22, 0.99
ORIENTACIÓN CON MAT. DIDÁCTICO		
NO	1.0	
SI	0.42	0.22, 0.80
ACCESIBILIDAD A SERVICIOS DE SALUD		
BUEN ACCESO	1.0	
REGULAR ACCESO	2.39	1.10, 5.19
DIFÍCIL ACCESO	3.05	1.40, 6.65
NIVEL SOCIOECONOMICO		
ALTO	1.0	
MEDIO	2.0	0.89, 4.49
BAJO	2.4	1.12, 5.11

La tabla 9 muestra los riesgo para fracaso de acuerdo a la resistencia encontrada en los aislados de *M. tuberculosis*. la resistencia general presenta hasta nueve veces mas de riesgo para fracaso al tratamiento (RT=8.85; IC_{95%} (4.17, 18.80) en comparación con los que no mostraron resistencia, se observó un riesgo similar para fracaso al tratamiento cuando existe resistencia a isoniacida y rifampicina (RT= 9.43; IC_{95%} 4.44, 20.03) y (RT=9.44; IC_{95%} 4.26, 20.92) respectivamente. La resistencia a etambutol presento un riesgo de hasta 9 veces mas para fracaso al tratamiento comparado con quienes no presentan este tipo de resistencia.

TABLA 10: Riesgo de fracaso al tratamiento antifímico por a resistencia a medicamentos

VARIABLE	RAZÓN DE TASAS	INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95%
RESISTENCIA GENERAL		
NO	1.0	
SI	8.85	4.17, 18.0
RESISTENCIA A ISONIACIDA		
NO	1.0	
SI	9.43	4.44, 20.03
RESISTENCIA A RIFAMPICINA		
NO	1.0	
SI	9.44	4.26, 20.92
RESISTENCIA A ETAMBUTOL		
NO	1.0	
SI	8.75	3.48, 21.99

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Para el control de las posibles variables confusoras y evaluar su contribución independiente, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, donde el modelo que mejor explica el riesgo de fracaso incluye las siguientes variables: accesibilidad: que al estratificarla mostró que quienes tienen difícil acceso a los servicios de salud tienen un riesgo de dos veces más de fracasar al tratamiento antifímico en comparación con quienes tienen una buena accesibilidad a los servicios de salud (RT= 2.4; IC_{95%} 1.08, 5.5), presentar desnutrición asociada a la tuberculosis

mostró un exceso de riesgo de 92% de fracasar al tratamiento antifímico en comparación a quienes no la presentaron (RT= 1.92; IC_{95%} 1.05, 3.51), la estrategia de tratamiento mostró que el tratamiento autoadministrado incrementa hasta dos veces más el riesgo en comparación con el tratamiento supervisado (RT 2.2; IC_{95%} 1.07, 4.34), no llevar control de baciloscopia durante el tratamiento elevó el riesgo dos veces más en comparación con los que tuvieron control mensual (RT 2.45; IC_{95%} 1.28, 4.7), con relación a la edad al estratificarla esta mostró que los pacientes con mas de 60 años de edad presentan un riesgo casi tres veces mayor de presentar fracaso al tratamiento comparados con quienes tienen entre 15 y 29 años de edad (RT= 2.72; IC_{95%} 1.11, 6.67) con un estimador de máxima verosimilitud de 34.07 y un valor de $p < 0.001$ (tabla 11).

DISCUSIÓN

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad curable sin duda alguna, ya que se cuentan con los recursos diagnósticos y terapéuticos adecuados, sin embargo estos no están accesibles en todas las unidades médicas del país. Tal es la magnitud de la tuberculosis que la OMS estima un incremento de casos y muertes en los próximos veinte años en el mundo si no son reforzados los programas de control y seguimiento de los pacientes en todos los países del mundo.

El presente trabajo constituye un primer acercamiento al fracaso del tratamiento y a los factores de riesgo que lo condicionan, tales como las socio-demográficas, de percepción y conocimiento de la enfermedad, así como de la operación del programa de control de la tuberculosis. A pesar de que en México se cuenta con el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, así como con una Norma Oficial que tiene como propósito uniformar los criterios los procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria ³¹, esta continua representando un grave problema de salud pública, el problema radica principalmente en el control, seguimiento y educación para la salud en el paciente como se mostró en este

mostró un exceso de riesgo de 92% de fracasar al tratamiento antifímico en comparación a quienes no la presentaron (RT= 1.92; IC_{95%} 1.05, 3.51), la estrategia de tratamiento mostró que el tratamiento autoadministrado incrementa hasta dos veces más el riesgo en comparación con el tratamiento supervisado (RT 2.2; IC_{95%} 1.07, 4.34), no llevar control de baciloscopia durante el tratamiento elevó el riesgo dos veces más en comparación con los que tuvieron control mensual (RT 2.45; IC_{95%} 1.28, 4.7), con relación a la edad al estratificarla esta mostró que los pacientes con más de 60 años de edad presentan un riesgo casi tres veces mayor de presentar fracaso al tratamiento comparados con quienes tienen entre 15 y 29 años de edad (RT= 2.72; IC_{95%} 1.11, 6.67) con un estimador de máxima verosimilitud de 34.07 y un valor de $p < 0.001$ (tabla 11).

DISCUSIÓN

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad curable sin duda alguna, ya que se cuentan con los recursos diagnósticos y terapéuticos adecuados, sin embargo estos no están accesibles en todas las unidades médicas del país. Tal es la magnitud de la tuberculosis que la OMS estima un incremento de casos y muertes en los próximos veinte años en el mundo si no son reforzados los programas de control y seguimiento de los pacientes en todos los países del mundo.

El presente trabajo constituye un primer acercamiento al fracaso del tratamiento y a los factores de riesgo que lo condicionan, tales como las socio-demográficas, de percepción y conocimiento de la enfermedad, así como de la operación del programa de control de la tuberculosis. A pesar de que en México se cuenta con el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, así como con una Norma Oficial que tiene como propósito uniformar los criterios los procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria³¹, esta continúa representando un grave problema de salud pública, el problema radica principalmente en el control, seguimiento y educación para la salud en el paciente como se mostró en este

estudio. El tratamiento administrado estrictamente supervisado por personal de salud en este estudio resulto ser un factor protector contra el fracaso de tratamiento hasta en un 46%. El control del paciente durante el tratamiento con toma de BAAR en forma mensual de igual forma mostró protección contra el fracaso al tratamiento hasta en 31% comparados contra aquellos que no llevan control mensual de baciloscopia. Por otra parte a pesar de que esta normado que el tratamiento debe ser administrado y supervisado por el personal de salud, se encontró que una gran proporción de los pacientes (47%) tomo el medicamento sin la supervisión por personal de salud (autoadministrado). Es evidente la influencia que tiene la educación para la salud y el conocimiento de la enfermedad para que el paciente no presente fracaso del tratamiento, como lo muestran los resultados de este estudio.

Las enfermedades concomitantes que presentaron riesgo de fracaso al tratamiento, fueron la Desnutrición, Diabetes Mellitus y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, esto condicionado probablemente porque en estos pacientes se tiene una deficiente producción de citocinas, que hace que las células de defensa no se activen y no produzcan sustancias que maten a la micobacteria.

Sin duda alguna la resistencia a medicamentos antifímicos juega un rol importante en el fracaso del tratamiento, estudios previos ^{34, 40} detectaron como factores de riesgo para resistencia antifímica el abandono al tratamiento, la monoterapia y los multitratamientos. Otros factores de riesgo que se citan son resistencia a isoniacida y rifampicina, y educación primaria o menos, sin encontrar correlación con sexo, nivel socioeconómico, alcoholismo, enfermedades concomitantes o infección con VIH. A diferencia de nuestro estudio donde se encontró como factores de riesgo al tabaquismo, nivel socioeconómico, sexo y al nivel socioeconómico, aunque con intervalos de confianza no precisos probablemente por el número de casos encontrados con fracaso. La resistencia a isoniacida, rifampicina y etambutol tambien represento riesgo de fracaso al tratamiento en nuestro estudio.

Una de las limitaciones mas importantes del estudio fue la contaminación de las muestras, debido a las condiciones de accesibilidad que condiciono la conservación de las mismas hasta por mas de tres días en condiciones de refrigeración y al manejo de las muestras, razón por la que se regreso hasta en dos ocasiones para repetir la toma de muestra en los pacientes.

CONCLUSIONES:

El estudio se realizó en población rural, donde la influencia de las variables de manejo de caso, socioeconómicas y organizacionales mostraron la mayor asociación con el fracaso al tratamiento, por lo que:

Tomando en cuenta la problemática encontrada se hace necesario el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis con la finalidad de garantizar una mayor curación de los pacientes.

Es necesario intensificar las acciones de educación para la salud en la población, a fin de que conozca la enfermedad a fin de contribuir en la disminución de la incidencia de casos de fracaso al tratamiento.

Es necesario promover la realización de cultivo para diagnóstico de la enfermedad y la detección de drogorresistencia.

Es necesaria la adquisición de medicamentos de medicamentos para retratamiento de los pacientes detectados con algun tipo de resistencia, para tratar de evitar la diseminación de cepas resistentes y evitar que este problema se incremente.

Una de las limitaciones mas importantes del estudio fue la contaminación de las muestras, debido a las condiciones de accesibilidad que condiciono la conservación de las mismas hasta por mas de tres días en condiciones de refrigeración y al manejo de las muestras, razón por la que se regreso hasta en dos ocasiones para repetir la toma de muestra en los pacientes.

CONCLUSIONES:

El estudio se realizó en población rural, donde la influencia de las variables de manejo de caso, socioeconómicas y organizacionales mostraron la mayor asociación con el fracaso al tratamiento, por lo que:

Tomando en cuenta la problemática encontrada se hace necesario el reforzamiento de la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis con la finalidad de garantizar una mayor curación de los pacientes.

Es necesario intensificar las acciones de educación para la salud en la población, a fin de que conozca la enfermedad a fin de contribuir en la disminución de la incidencia de casos de fracaso al tratamiento.

Es necesario promover la realización de cultivo para diagnóstico de la enfermedad y la detección de drogorresistencia.

Es necesaria la adquisición de medicamentos de medicamentos para retratamiento de los pacientes detectados con algun tipo de resistencia, para tratar de evitar la diseminación de cepas resistentes y evitar que este problema se incremente.

Se hace necesario que las unidades medicas rurales cuenten con los insumos necesarios para tratamiento y para toma de muestra en pacientes con sospecha de tuberculosis e implementar estrategias que permitan obtener resultados en forma oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chavez-Sanchez FR, Báez-Saldaña R, Montañó-Estrada LF, Lascurain-Ledesma R, Goroica Rosete PS, Zenteno-Galindo E. Respuesta inmune en la Tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997;10(3):195-202.
2. Manual de Procedimientos. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Sector Salud 1996.
3. World Health Organization, Fact Sheet N° 104, Revised April 2000.
4. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global Epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA* 1995;273(3):220-226.
5. Chavez-Sanchez FR, Báez-Saldaña R, Montañó-Estrada LF, Lascurain-Ledesma R, Goroica Rosete PS, Zenteno-Galindo E. Respuesta inmune en la Tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997;10(3):195-202
6. Rico-Méndez FG, Massey-Reynaud LF, Múgica-Hernández JJ. El problema de la multirresistencia en Tuberculosis Pulmonar. Problema de ayer y hoy. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1997;10(1):50-53
7. Alvarez-Gordillo GC, Tuberculosis Pulmonar Resistente a Fármacos. *Rev Med IMSS* 1999;37(2):155-164
8. Vaca-Marín MA, Tlacuáhuac-Cholula C, Olvera Castillo R, Tuberculosis Pulmonar entre sintomáticos respiratorios detectados en las unidades de salud de la SSA, en el estado de Tlaxcala, México 1999;12(1):29-34

9. Principales resultados de la estadística sobre mortalidad en México, 1998 Dirección General de Estadística e Informática, Secretaría de Salud, México. Salud Pública de México 2000;42:155-161.
10. Boletín Epidemiológico del Instituto Mexicano del Seguro Social 1999.
11. .- 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.
12. Lazlo A. Kantor I. Encuesta por muestreo aleatorio de farmacoresistencia inicial en casos de tuberculosis en América latina. Bol Oficina Sanit Panam 1995;119(3).
13. lineamientos generales para la prevención y control de la tuberculosis pulmonar, Coordinación General del programa IMSS Solidaridad 1998.
14. Enfermedades Transmisibles. El control de la Tuberculosis en las Américas, Reporte Organización Panamericana de la Salud 1999. <http://www.paho.org>
15. Weekly Epidemiological Record, World Health Organization, Geneva, July 1999;27:217-228
16. Control Disease Center. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 1993. 41(RR-11); 59-71
17. Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, Tratamiento y Distribución Geográfica. Sria. de Salud, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, 1ª impresión agosto 1994, México D.F.: Indre SSA: 215-226.

18. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis, Harrison's Principios de Medicina Interna, McGraw-Hill Ed Interamericana, Séptima parte, cap. 171, Vol 1, 14ª Edición 1998.

19. Morbidity and Mortality Weekly Report, mayo 2 1997; 46(rr-10)

20. Bojalil JL, Santoscoy GG, Rodríguez M, Sosa MI. Microbiología Médica Tomo II. Ed. Fco. Mendez Oteo, México 1982: 39-57.

21. Piatkin K, Krivoshein YU, Microbiología. Ed. Mir Moscú 1981: 359-408.

22. Davis BD, Dulbecco R, Emsen HN. Tratado de microbiología. México, Ed. Salvat 1990.

23. Organización Mundial de la Salud. Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacoresistente. WHO/TB 1996 No 210:5-7.

24. Pablos -Mendez A Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL ant et al. Global surveillance for antituberculosis -drug resistance 1994-1997. N Engl J Med 1995;333:229-233

25. Manual de Procedimientos de laboratorio INDRE/SAGAR, 18 Tuberculosis, Junio 1996, 19-20

26. Rossman. Tuberculosis. Ed Mc. Graw Hill-Interamericana Mexico 1996 pp15-16, 206-207,265-267

27. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. Ed Ateneo 7ª Edición 1988 pp. 1581-1596

28. Secretaria de Salud Tratamiento de la Tuberculosis 1984;3-10
29. Simone PM, Dooley SW. El fenómeno de la tuberculosis resistente a muchos fármacos. En Tuberculosis Ed Mc. Graw Hill-Interamericana Mexico 1996 pp 317
30. García-García Ma.de Lourdes, Peter M Small, Cecilia Garcia-Sancho, Ma. Eugenia Mayar-Maya, Leticia Ferreira-Reyes, Manuel Palacios-Martínez, et al. Tuberculosis epidemiology and control in Veracruz, Mexico. Int J Epidemiol 1999;28:135-140.
31. 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 , 26 de enero de 1995.
32. Chaulet P. Drug resistant tuberculosis: can it be cured? Tubercle and lung disease;1996;77(suplemento 2).
33. Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica. Tuberculosis Boletín Informativo INDRE 1993;115-6.
34. García-García ML, Jiménez-Corona ME, Ponce de León A, Jimenez-Corona A, Palacios-Martínez M, Ferreyra-Reyes L, cols. Factores de riesgo asociados con abandono en el tratamiento antituberculoso en el sureste de México, Enlnf y Microbiología 1999; 19(S), 43-44.
35. García-García ML, Mayar-Maya ME, Ferreyra-Reyes I, Palacios-Martínez M, Alvarez García C, Valdespino-Gómez JL. Eficacia y eficiencia del tratamiento antituberculoso en Jurisdicciones Sanitarias de Morelos. Salud Pública Mex 1998;40:421-429.

36. Alvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jiménez JE, Halperin-Frish CD. Problemas para el control de la tuberculosis pulmonar en el estado de Chiapas, México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* Oct-Dic 1998;11(4):280-287.
37. Manjarrez-Morales EM, Serrano-Montes V, Cano-Petrez G, Verduzco-Guerrero E, Escandon Romero C, Escobedo de la Peña J. Principales causas de abandono del tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gac Med Mex* 1993;129(1):57-62
38. Ferrer X, Kirschbaum A, Toro J, Jadue J, Muñoz M, Espinoza A. Adherencia al Tratamiento de la Tuberculosis del Adulto en Santiago de Chile. *Bol of Sanit Panam*;111(5),1991:423-431.
39. Burman WI, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with Directly Observed Therapy for Tuberculosis. *Epidemiology and Effect on the Outcome of Treatment. Chest* 1997 May;111(5):1168-1173
40. Alvarez-Gordillo GC, Halperin-Frisc D, Blancarte-Melendres L, Vázquez-Castellanos JL. Factores de Riesgo para Resistencia a Drogas Antifimicas en Chiapas, México. *Salud Publica Mex.* 1995;37(5):408-416.
41. Bustamante-Rojas LP, Bellido-Barcenas F, Riojas Rodríguez H, Borja-Aburto VH, Yañez-Velasco L, Becerra-Posada F. Características Sociodemográficas de Personas que Murieron por Tuberculosis Pulmonar en Veracruz, México,1993. *Salud Publica Mex* 1996;38(5):323-331.
42. Alvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jimenez JE, Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado para tuberculosis pulmonar. *Salud Publica Mex* 1998;40(3):272-275.

43. García-García ML, Jiménez-Corona ME, Ponce de León A, Jiménez-Corona A, Palacios-Martínez M, Ferreyra-Reyes L, cols. Factores de riesgo asociados con abandono en el tratamiento antituberculoso en el sureste de México, *Enf Inf y Microbiología* 1999; 19(S), 43-44.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

ANEXO 1 Medicamentos antituberculosos

Medicamentos	Presentación	Adulto diario	Intermitente A	Reacciones adversas
Isoniacida	Comp. 100mg	300 mg	600-800 mg	Neuropatía periférica Hepatitis
Rifampicina	Cap. 300mg Jarabe 100mg x 5ml.	600 mg	600 mg	Hepatitis Hipersensibilidad
Pirazinamida B	Comp. 500 mg	1.5-2 g	2.5 g	Gota Hepatitis
Estreptomicina C D	Fco. Amp. 1 gr.	1 g	1 g	Vértigo Hipoacusia Dermatosis
Etambutol E	Comp. 200-400 mg	1200 mg	2400 mg	Alteración de la visión.

A 2-3 veces por semana según tabla de referencia.

B Enfermos con menos de 50 kg. De peso 1.5 gr. por día

C Enfermos mayores de 50 años, mitad de la dosis.

D no utilizarlo durante el embarazo.

E no utilizarlo en niños.

ANEXO 2 Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado para adultos

Fase intensiva		diaria de lunes a sábado hasta completar 60 dosis	
		Administrar en una toma	
Medicamento	Clave	Medicamentos separados (dosis)	Combinación fija Rifater clave 2414 4 grageas
Isoniacida	2404	300 mg	75 mg
Rifampicina	2409	600 mg	150 mg
Pirazinamida	2413	1, 500 a 2,000 mg	400 mg
Fase de sostén		intermitente 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes	
		Hasta completar 45 dosis	
		Administrar en una toma	
Medicamento	Clave	Medicamentos separados (dosis)	Combinación fija Rifinah clave 2415 4 cápsulas
Isoniacida	2404	800 mg	200 mg
Rifampicina	2409	600 mg	150 mg

ANEXO 3 Tratamiento primario reforzado

Fase intensiva		diaria de lunes a sábado hasta completar 72 dosis Administrar en una toma	
Medicamento	Clave	Medicamentos separados (dosis)	Combinación fija Rifater clave 2414 4 grageas
Isoniacida	2404	300 mg	75 mg
Rifampicina	2409	600 mg	150 mg
Pirazinamida	2413	1, 500 a 2,000 mg	400 mg
Etambutol	2405	1,200 mg	1200 mg
Fase de sostén		intermitente 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes Hasta completar 72 dosis Administrar en una toma	
Medicamento	Clave	Medicamentos separados (dosis)	Combinación fija Rifinah clave 2415 4 cápsulas
Isoniacida	2404	800 mg	200 mg
Rifampicina	2409	600 mg	150 mg
Etambutol	2405	1,200 mg	1,200 mg (Diario)

ANEXO 4 Retratamiento

Fase Inicial: 60 dosis Administración diaria Rifater Estreptomina 1 gr Etambutol 1200 mg	Fase Intermedia: 30 dosis Administración diaria Rifater Etambutol 1200 mg	Fase Final: 270 dosis Administración diaria Isoniacida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg

Fracaso

**Persistencia a partir del 6º mes de
Tratamiento regular de bacilos en la
expectoración**

Casos Tbp

Inicio del Tratamiento

Abandono

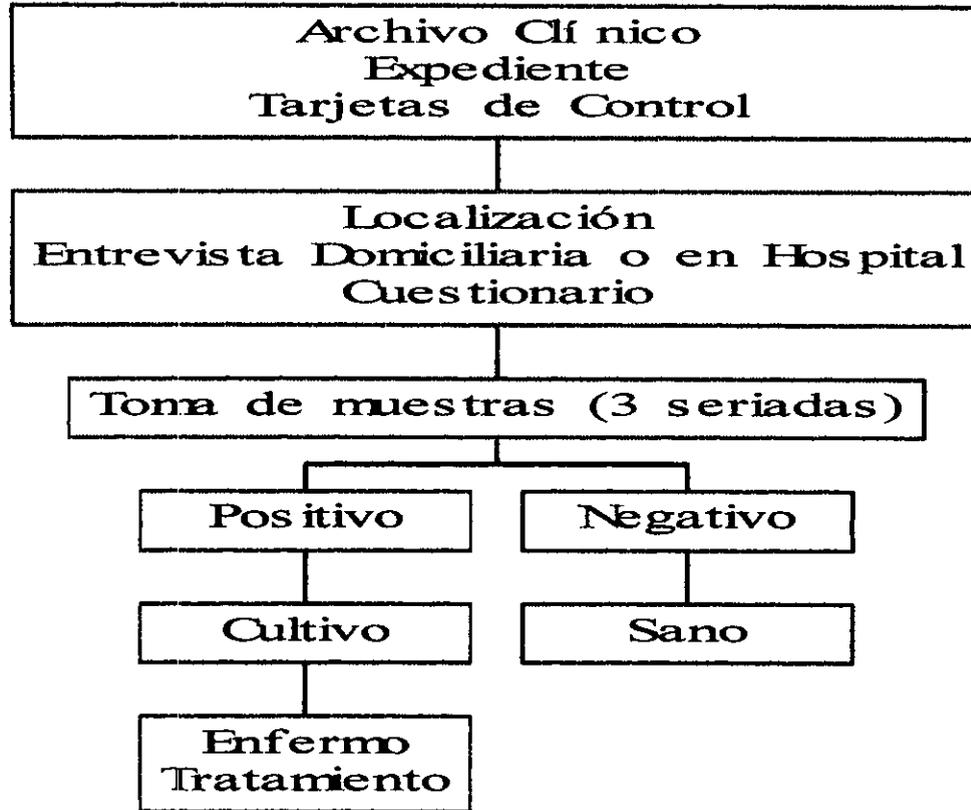
Defunción

Fracaso

Curación

Tiempo Persona

METODOLOGÍA





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE SALUD COMUNITARIA
DIVISIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA
INCIDENCIA DE FRACASO DE TRATAMIENTO ANTIFÍMICO Y FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE CEPAS FARMACORRESISTENTES DE
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Folio: _____	1 <input type="text"/>
FECHA DE IDENTIFICACIÓN: _____	
Nombre del paciente: _____	
Domicilio: _____	
Localidad: _____ 1.2 Municipio: _____	1.1 <input type="text"/> 1.2 <input type="text"/>
Sexo: 1= Masculino 2= Femenino	2 <input type="text"/>
Edad: _____ años	3 <input type="text"/>
Estado civil: (1) Soltero (a) (2) Casado(a) (3) Viudo (a) (4) Divorciado (a)	4 <input type="text"/>
Unión libre _____	
ANTECEDENTES DEL PACIENTE RELACIONADOS CON LA TUBERCULOSIS:	
-Convivencia con enfermos de TBP (Combe positivo) 0=No 1=Si _____	5.1 <input type="text"/>
-Duración del contacto en meses: _____	5.2 <input type="text"/>
Parentesco del contacto con el paciente: _____	5.3 <input type="text"/>
Nº de enfermos de tuberculosis con los que convive: _____	5.4 <input type="text"/>
ANTECEDENTES DEL PACIENTE RELACIONADOS A DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS:	
Fecha de Diagnóstico de tuberculosis: _____	6.1 <input type="text"/>
Fecha de inicio del tratamiento: _____	6.2 <input type="text"/>
Fecha de la toma de la última dosis: _____	6.3 <input type="text"/>
Tiempo de tratamiento en meses: _____	6.4 <input type="text"/>
¿Qué tipo de tratamiento antifímico se le administró al paciente?	6.5 <input type="text"/>
= Primario acortado ___ (2)= Primario reforzado ___ (3)=Retratamiento _____	
0 Otro (especificar) _____	
DROGAS ADMINISTRADAS (EN CASO DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS PARADOS) EN FASE INTENSIVA:	7.1 <input type="text"/>
Dosis de Isoniacida _____	7.2 <input type="text"/>
Dosis de Rifampicina: _____	7.3 <input type="text"/>
Dosis de Pirazinamida: _____	7.4 <input type="text"/>
Dosis de Etambutol: _____	7.5 <input type="text"/>
Dosis de estreptomina: _____	7.6 <input type="text"/>
Fecha de inicio _____	7.7 <input type="text"/>
Fecha de término: _____	
DROGAS ADMINISTRADAS (EN CASO DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS PARADOS) EN FASE DE SOSTÉN:	8.1 <input type="text"/>
Dosis de Isoniacida: _____	8.2 <input type="text"/>
Dosis de Rifampicina: _____	8.3 <input type="text"/>
Dosis de Etambutol: _____	8.4 <input type="text"/>
Fecha de inicio _____	8.5 <input type="text"/>
Fecha de término: _____	
DROGAS ADMINISTRADAS (EN CASO DE ADMINISTRACIÓN DE RIFATER) EN FASE INTENSIVA:	9.1 <input type="text"/>
Dosis de Rifater: _____	9.2 <input type="text"/>
Dosis de Etambutol: _____	9.3 <input type="text"/>
Fecha de inicio _____	9.4 <input type="text"/>

<p>0.4 Fecha de termino: _____</p> <p>0. DROGAS ADMINISTRADAS (EN CASO DE ADMINISTRACIÓN DE RIFINAH) EN FASE DE SOSTÉN</p> <p>0.1 Dosis de Rifinah: _____</p> <p>0.2 Dosis de Etambutol: _____</p> <p>0.3-Dosis de Estreptomicina: _____</p> <p>0.4 Fecha de inicio _____</p> <p>0.5 Fecha de termino: _____</p> <p>1. ¿Qué tipo de estrategia se empleó para administrar el tratamiento? (1)=TAES _____ (2)=Autoadministrado _____</p> <p>2 ¿Completo tratamiento antimicótico de acuerdo al esquema prescrito? (0)=Si (1)=No</p> <p>3 ¿Fue dado de alta con curación? (0)= Si (1) No _____</p> <p>ABANDONO: Inasistencia del caso de tuberculosis a la unidad de salud por más de 15 días continuos después de la fecha de la última cita para toma de medicamentos.</p> <p>4 ¿El paciente abandono el tratamiento(ver definición arriba)? (0)No (1)Si _____</p> <p>5 En caso de ser afirmativa la respuesta anterior ¿Cuál fue la causa de abandono de tratamiento?</p>	<p>10.1 <input type="checkbox"/></p> <p>10.2 <input type="checkbox"/></p> <p>10.3 <input type="checkbox"/></p> <p>10.4 <input type="checkbox"/></p> <p>10.5 <input type="checkbox"/></p> <p>11 <input type="checkbox"/></p> <p>12 <input type="checkbox"/></p> <p>13 <input type="checkbox"/></p> <p>14 <input type="checkbox"/></p> <p>15 <input type="checkbox"/></p> <p>16 <input type="checkbox"/></p> <p>17 <input type="checkbox"/></p> <p>18 <input type="checkbox"/></p> <p>19 <input type="checkbox"/></p>
<p>FRACASO: Persistencia a partir del quinto mes de tratamiento regular, de bacilos en la expectoración.</p> <p>6 ¿El resultado del tratamiento antimicótico fue el fracaso (ver definición arriba)? : (0)No 1)Si _____</p> <p>7 Fecha del diagnóstico del fracaso al tratamiento: _____</p> <p>8 Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de tuberculosis y el diagnóstico de fracaso al tratamiento antimicótico en meses: _____</p> <p>9 ¿Se realizó durante el tratamiento baciloscopia de control mensual? : (0) No (1) Si _____</p> <p>10. RESULTADOS DEL ESTUDIO:</p> <p>10.1 ¿Cuál fue el resultado de la baciloscopia tomada durante el presente estudio? (0) = Negativo (1) = Positivo _____</p> <p>10.2 ¿Cuál fue el resultado del cultivo? (0) = Negativo (1) = Positivo _____</p> <p>10.3 ¿Mostró el cultivo presencia de cepas resistentes? (0)No (1)Si _____</p> <p>10.4 El perfil de resistencia fue a: (1) Isoniacida (2)Rifampicina _____</p> <p>(3)Pirazinamida (4)Etambutol (5)Estreptomicina (6)Otro (Especificar)</p>	<p>20.1 <input type="checkbox"/></p> <p>20.2 <input type="checkbox"/></p> <p>20.3 <input type="checkbox"/></p> <p>20.4 <input type="checkbox"/></p>
<p>11 ENFERMEDADES CONCOMITANTES:</p> <p>11.1 Además de Tuberculosis, ¿usted padece otra enfermedad? (0) No (1) Si _____</p> <p>11.2 ¿Cuál?</p>	<p>21.1 <input type="checkbox"/></p> <p>21.2 <input type="checkbox"/></p>
<p>12. NIVEL SOCIOECONÓMICO</p> <p>12.1 ¿Sabe leer y escribir? (0) No (1) Si _____</p> <p>12.2 Si la respuesta es si, ¿cual fue el último grado escolar al que usted asistió? : _____</p> <p>12.3 Ocupación principal _____ 12.4 Otra ocupación: _____</p> <p>12.5 La casa donde usted vive es: (1) Prestada (2) Rentada (3) propia _____</p> <p>Tipo de material con que esta construida la vivienda en:</p> <p>12.6 Techo: (1)Lamina de cartón ó palma (2) Teja (3)Lamina de zinc ó de asbesto _____</p> <p>(4) Cemento ó ladrillo (5) Otro material (especificar) _____</p> <p>12.7 Paredes: (1) Madera, Carrizo (2)Lamina (3)Adobe (4) Cemento ó ladrillo _____</p> <p>(5) Otro material (especificar) _____</p> <p>12.8 Piso: (1)Tierra ó madera : (2)Cemento (3) Loseta ó Recubrimiento (4) Otro material (especificar) _____</p> <p>12.9 Número de cuartos para dormir con que cuenta la vivienda del paciente: _____</p> <p>12.10 Número de personas que viven en la vivienda del paciente: _____</p> <p>12.11 ¿Cuánto gana usted al día? _____</p> <p>12.12 ¿Alguna otra persona en su familia le da para el gasto familiar? (1) Si (2) No _____</p> <p>12.13 ¿A que se dedica el familiar que ayuda con el gasto en la familia? _____</p> <p>12.14 ¿Cuántos hijos dependen de usted? _____</p>	<p>22.1 <input type="checkbox"/></p> <p>22.2 <input type="checkbox"/></p> <p>22.3 <input type="checkbox"/> 22.4 <input type="checkbox"/></p> <p>22.5 <input type="checkbox"/></p> <p>22.6 <input type="checkbox"/></p> <p>22.7 <input type="checkbox"/></p> <p>22.8 <input type="checkbox"/></p> <p>22.9 <input type="checkbox"/></p> <p>22.10 <input type="checkbox"/></p> <p>22.11 <input type="checkbox"/></p> <p>22.12 <input type="checkbox"/></p> <p>22.13 <input type="checkbox"/></p> <p>22.14 <input type="checkbox"/></p>

TABAQUISMO:

- 1 ¿Usted fuma? (0) No ___ (1) Sí ___ 23.1
- Si la respuesta es negativa pase a la pregunta 23.12, si es afirmativa preguntar:
- 2 ¿A que edad empezó usted a fumar? _____ 23.2
- 3 ¿Cuántos cigarros fuma al día? _____ 23.3
- 4 ¿Conque frecuencia fuma? _____ 23.4
- 5 ¿Qué tiempo lleva usted fumando esa cantidad? _____ 23.5
- 6 ¿Si ha modificado su forma de fumar en promedio cuantos cigarros fuma por día? _____ 23.6
- 7 ¿Conque frecuencia? _____ 23.7
- 8 ¿Qué tipo de tabaco fuma? (1) Cigarro ___ (2) Pipa ___ (3) Puro ___ (4) Otro (especificar) _____ 23.8
- 9 ¿Si es cigarro es con filtro? (1) Sí ___ (2) No ___ (3) No se ___ 23.9
- 10 ¿Se fuma usted todo el cigarro. Puro o cantidad de tabaco en la pipa cada vez que lo enciende? Si ___ (2) No ___ (3) A veces ___ 23.10
- 11 ¿Cuándo fuma le da el golpe? (1) Sí (2) No 23.11
- Si la respuesta es afirmativa preguntar:
- 12 ¿Ha fumado usted alguna vez en su vida? (0) No ___ (1) Sí ___ 23.12
- Si la respuesta es afirmativa preguntar:
- 13 ¿A que edad empezó usted a fumar? _____ 23.13
- 14 ¿Cuántos cigarros fumaba al día? _____ 23.14
- 15 ¿Conque frecuencia fumaba? _____ 23.15
- 16 ¿Qué tiempo fumo usted esa cantidad? _____ 23.16
- 17 ¿Si modifíco su forma de fumar en promedio cuantos cigarros fumaba por día? _____ 23.17
- 18 ¿Conque frecuencia? _____ 23.18
- 19 ¿Qué tipo de tabaco fumaba? (1) Cigarro ___ (2) Pipa ___ (3) Puro ___ (4) Otro (especificar) _____ 23.19
- 20 ¿Si era cigarro era con filtro? (1) Sí ___ (2) No ___ (3) No se ___ 23.20
- 21 ¿Se fumaba usted todo el cigarro, Puro o cantidad de tabaco en la pipa cada vez que lo enciende? (1) Sí ___ (2) No ___ (3) A veces ___ 23.21
- 22 ¿Cuándo fumaba le daba el golpe? (1) Sí ___ (2) No ___ 23.22
- 23 ¿Hace que tiempo dejó usted de fumar? _____ 23.23

ALCOHOLISMO:

- 1 ¿Actualmente consume bebidas alcohólicas? (0) No ___ (1) Sí ___ 24.1
- Si la respuesta es negativa pasar a la pregunta 24.5, si es afirmativa preguntar:
- 2 ¿A que edad empezó a tomar bebidas alcohólicas? _____ 24.2
- 3 Tipo de bebida, Cantidad y Frecuencia de consumo
- | Tipo de bebida (24.3) | Cantidad en que se consume(24.4) | Frecuencia de consumo (24.5) |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
- 4 ¿Ha tomado usted alguna vez en su vida bebidas alcohólicas? (0) No ___ (1) Sí ___ 24.3
- 5 ¿Hace cuanto tiempo dejó de tomar bebidas alcohólicas? _____ 24.4
- 6 ¿A que edad empezó a tomar? _____ 24.5
- 7 ¿Ha tomado usted alguna vez en su vida bebidas alcohólicas? (0) No ___ (1) Sí ___ 24.6
- 8 ¿Hace cuanto tiempo dejó de tomar bebidas alcohólicas? _____ 24.7
- 9 ¿A que edad empezó a tomar? _____ 24.8

Tipo de bebida (24.9) Cantidad en que las consumía (24.10) Frecuencia con que las consumía(24.11)			
Tipo de bebida (24.9)	Cantidad que consumía(24.10)	Frecuencia de consumo(24.11)	
			24.9 <input type="checkbox"/>
			24.10 <input type="checkbox"/>
			24.11 <input type="checkbox"/>

25 ACCESIBILIDAD A LOS SERVICIOS:

25.1 ¿Qué tiempo emplea desde su vivienda para llegar hasta la Unidad Médica(minutos)? : _____ 25.1

25.2 ¿En qué medio de transporte se traslada hasta la unidad médica? : (1)A pie __ (2)Vehículo de motor propio __ (3)Vehículo de transporte Público __ (4)= Otro (especificar): _____ 25.2

25.3 ¿Cuánto gasta cada vez que acude a la unidad medica que lo atiende(pesos)? : _____ 25.3

25.4 ¿Tiene problemas al solicitar consulta para su atención? (0) No __ (1) Si __ 25.4

25.5 ¿ Qué tiempo espera para pasar a consulta desde que llega a la unidad médica(minutos)? : _____ 25.5

25.6. Conque frecuencia acude a su unidad médica para su atención: _____ 25.6

25.7 ¿A qué distancia de su casa esta la Clínica o Hospital donde acude para su atención (en Km): _____ 25.7

26 EDUCACIÓN PARA LA SALUD

26.1 ¿Ha recibido usted orientación acerca de tuberculosis por el personal de la clinica que le atiende? 26.1

0) No __ (2) Si __

26.2 Cuando le dan platicas sobre tuberculosis han utilizado: Rotafolio __ Tripticos __ Pósters 26.2

Videos __ Diapositivas __ Otros(especificar) _____ Ninguno _____

26.3 Describa que es la tuberculosis para usted:
 Respuesta (anotar lo que mencione el paciente): _____

De acuerdo a la respuesta proporcionada por el paciente ¿ Sabe el paciente que es la tuberculosis:
 1) Si __ (2) No __ 26.3

Fecha: _____