



11231
8

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**"PATRONES DE FÁRMACO-RESISTENCIA EN
RELACIÓN A LA EDAD, AL GÉNERO, AL LUGAR DE
RESIDENCIA Y AL ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO
ANTITUBERCULOSO DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR"**

**TESIS DE POSTGRADO
EN NEUMOLOGÍA DE:
DR. CARLOS ANTONIO GALLEGOS DISCUA**

TUTOR ACADEMICO: DR. CARLOS PÉREZ GUZMÁN

INER

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
MÉRITO DE CIENTÍFICO

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ OCT 1 2003 ★
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

AGOSTO DE 2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

NOMBRE: Edm. Antonio Jiménez

Diciembre

FECHA: 6 01 2003

FIRMA: _____

AGRADECIMIENTO

Este documento es el punto final de 14 años de aulas universitarias donde cubrí el gran proyecto de quienes soñaron y sufrieron sus sacrificios, alegraciones y exigencias conmigo, y es por tanto el presente que debo a esos que estuvieron allí para mí.

A mi madre Santísima Madre, en quien encomendé a diario los momentos difíciles y el esfuerzo,

A Luz María de quien aprendí a ser hombre, médico, paciente, padre, esposo y quien fue a diario el hombro que me acompañó en este camino; que me dio tanta...

a José Carlos y Daniel Alejandro cuyas manos pequeñas, ocurrencias y pequeñas sonrisas fueron en los últimos 10 años mi estímulo más grande;

a mis Socorrito y Don Toño quienes desde niño supieron transmitirme valores, metas, motivos, medidas, ilusiones y fe, y a quienes he tratado de emular en sus grandes virtudes;

a Don Tomás y a Doña Luz, mi Suegrita, que han sido amigos, padres y a quienes debo grandes lecciones y sin duda mucho de lo que soy;

a Marisabel, Noemí, Adelaid, Doracdo y Miguel siempre presentes en la tribuna al levantar las brazos o al tomar nuevo impulso,

a mi familia Rovek y Lozano, finas, fieles, presentes, familia; especialmente Doña Romelia, Doña Leobina y Doña Mirna; gracias mil

En ésta recta final del recorrido a los Dres. Carlos Pérez y Víctor Guizar; amigos que me han demostrado su aprecio e interés apoyándome en mi preparación

a mis pacientes de siempre cuyos gestos de confianza me obligaron a dar lo mejor cada día.

Gracias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Título.....	1
Índice.....	2
Lista de Autores.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	10
Planteamiento del problema.....	11
Objetivo.....	11
Hipótesis de investigación.....	11
Métodos.....	12
Variables del estudio.....	12
Elementos del estudio.....	14
Tamaño de la muestra.....	14
Medidas de seguridad.....	14
Análisis de datos.....	15
Recursos.....	15
Resultados.....	16
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Referencias.....	23
Cronograma.....	26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

Cédula de recolección de datos.....	27
Tablas.....	30
Figuras.....	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

II.- Título

**PATRONES DE FÁRMACO-RESISTENCIA EN RELACIÓN A LA
EDAD, AL GÉNERO, AL LUGAR DE RESIDENCIA Y AL
ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE
PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR**

III.- Lista de autores

Alumno de postgrado:

Dr. Carlos A. Gallegos Discua

Residente de la especialidad de Neumología INER, México DF.

Tutor de Tesis:

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

Médico Neumólogo Adscrito

Investigador Asociado "C"

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IV.-ANTECEDENTES

El bacilo tuberculoso infecta en el mundo a una persona cada segundo, y un tercio de la población mundial está actualmente infectada; se estima también que en la primera década del siglo XXI, 300 millones de personas serán infectadas, 90 millones de personas desarrollarán la enfermedad y 30 millones morirán a causa de la Tuberculosis ¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad como "emergencia mundial" en 1993 y para el 2000 ya se habían cuantificado 1900 millones de infectados en el mundo, 2.5 millones de muertes y 8 a 9 millones de enfermos anualmente.

La tuberculosis puede producir la muerte del 25% de los enfermos que la padecen en los primeros 18 meses de su enfermedad y del 50% a los 5 años de su inicio. Las altas tasas de prevalencia en países con menores recursos económicos son alarmantes teniendo en cuenta que el diagnóstico no se realiza hasta en un 50% de los casos ²

Cuando las medidas terapéuticas son las adecuadas, es posible llegar a conseguir la curación en más del 96% de los casos y disminuir la mortalidad por debajo del 1% de los casos ^{3,4}.

En los países industrializados la tuberculosis tiene muy bajas tasas de incidencia y es principalmente un problema en personas de edad avanzada. En éstos países el control de la enfermedad, el tratamiento a los enfermos, las medidas sanitarias para reducir el número de contagios y la supervisión son una realidad ^{5,6}. El 80%

de los sujetos infectados en los países desarrollados tiene más de 50 años, mientras que en las naciones en vías de desarrollo el 75% tiene menos de esta edad ⁷.

Para el año 1995 se calcularon 3.3 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo, 42% en la región sur-este de Asia, 24% en la región del Pacífico oeste, 14% en la región de África, 4% en la región del Mediterráneo, 9% en la región europea y 7% en América ⁸. Para el año de 1997 la carga de tuberculosis por país en orden de importancia son la India (1 millón 799 mil), China (1 millón 402 mil), Indonesia (583 mil), Bangladesh (300 mil), Pakistán (261 mil), Nigeria (253 mil), Filipinas (219 mil), Sud-África (170 mil), Etiopía (156 mil), Rusia (156 mil), Vietnam (145 mil), El Congo (127 mil), Brasil (122 mil), Tanzania (97 mil), Kenia (84 mil), Tailandia (84 mil), Birmania (80 mil), Afganistán (74 mil), Uganda (66 mil), Perú (65 mil), Zimbawe (63 mil) y Camboya (57 mil) ⁹.

En México, la incidencia de la tuberculosis en todas sus formas entre 1991 y el 2000 tuvo un aumento constante, durante éste período se registró un incremento de 15.1 a 18.5 por 100 mil habitantes; la cifra más alta se registró en 1997 con 23 mil 575 casos, paradójicamente, la mortalidad en el mismo período de tiempo descendió de 5520 a 3670 casos anuales y en los últimos años se situó en el lugar 15 entre las 20 primeras causas de muerte en el país. Las entidades federativas con las tasas más altas de incidencia de tuberculosis con respecto a la media nacional (18.6 por 100 mil habitantes) en el año 2000 se sitúan en: las fronteras norte y sureste, Pacífico y Golfo de México a excepción de los estados de Campeche y Yucatán. En el centro del país destacan por su menor incidencia con

respecto a la media nacional las entidades del Estado de México, Aguascalientes, Durango, Guanajuato, Jalisco, Querétaro, Tlaxcala, Zacatecas y el Distrito Federal. El resto de las entidades se sitúan alrededor de la media nacional ⁹.

La OMS ha estimado que existen en el mundo 50 millones de personas infectadas por bacilos tuberculosos con multifármaco-resistencia¹⁰. El 94% de los casos de resistencia se presenta en 35 países conocidos como zonas calientes de tuberculosis resistente, llamados así por la OMS por sus altos índices de resistencia primaria ^{11, 12, 13}. En relación a la tuberculosis multifármaco-resistente en el mundo, Nepal (48.0%) ocupa el primer lugar, seguido de Gujarat, India (33.8%), Nueva York (30.1%), Bolivia (15.3%) y Corea (14.5%) ¹⁴. En México no se cuenta con datos claros sobre la resistencia primaria y secundaria que sean representativos del país, sin embargo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ⁹ (INER) se cuenta con datos de resistencia secundaria obtenidos en enfermos durante 1994 al 2000; se observó que la resistencia a la isoniacida fue de 0.5%, a rifampicina 1.1%, a estreptomocina 0.8%, a isoniacida y rifampicina solamente (multi-fármaco-resistencia) 3.5%, isoniacida-rifampicina más otros fármacos 11.5% y resistencia a etambutol y a pirazinamida 0.7% a cada uno.

Se han postulado algunos factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a fármacos como entre los que se encuentran los regímenes terapéuticos inadecuados, la falta de adherencia a la terapia (considerado en la actualidad como el principal), la falta de disponibilidad a drogas, la falta de diagnósticos y tratamiento. De todas las poblaciones o grupos de riesgo analizados, en tres de ellos se ha visto un incremento de la frecuencia: los de origen asiático ^{15, 16}, los de

origen latinoamericano^{16, 17} y los pacientes jóvenes^{15, 18}. La tuberculosis resistente a fármacos se da bajo cualquier condición en la que se selecciona las cepas para el crecimiento de los bacilos, y pueden causar nuevas infecciones entre los contactos en la comunidad¹⁹.

El fenómeno de la resistencia farmacológica del *Mycobacterium tuberculosis* está relacionada con ineficaces programas de tratamiento, por lo que la incidencia, varía de una región a otra, favorecido por los patrones de migración y prevalencia de los sitios de procedencia.

En la fármaco-resistencia es necesario distinguir algunas definiciones con la finalidad de poder establecer diferencias entre cada una de sus categorías¹⁹.

La *Resistencia Natural* es aquella que presentan las cepas "salvajes" como consecuencia de su multiplicación continua, que hace que al alcanzar un determinado número de bacilos se produzca una mutación genética en un bacilo²⁰.

La *Resistencia Primaria o Inicial* se presenta en aquellos enfermos nunca antes tratados. El límite de tiempo de tratamiento previamente tomado para diferenciar el concepto de resistencia primaria y adquirida es de 1 mes, ya que se admite que aunque se haya dado una monoterapia durante este período, no es suficiente para que se seleccionen los mutantes resistentes naturales de la población bacilar inicial^{2,19}.

La *Resistencia Adquirida o Secundaria* es la que se encuentra cuando se seleccionan los mutantes resistentes en la población bacilar^{2,19} y se produce

Dr. Carlos Gallegos Discua

como resultado de alguna mala terapéutica (monoterapia real o encubierta) por parte del médico o del enfermo.

Debido a la dificultad en ocasiones de poder determinar los casos verdaderos de resistencia primaria y secundaria se acuñaron los siguientes dos conceptos con la finalidad de facilitar su clasificación:

La resistencia en pacientes no tratados previamente se aplica a los casos donde el *M. tb.* presenta resistencia a los antituberculosos sin haber recibido tratamiento antituberculoso alguno.

La resistencia en pacientes tratados previamente se aplica a los casos en los que el *M. tb.* presenta resistencia a los antituberculosos habiendo recibido previamente algún tratamiento antituberculoso.

Otra manera de clasificarlos es mediante el número de fármacos a los que el *M. tb* muestra resistencia.

Mono-resistencia es aquella en la que el enfermo padece de una infección causada por micobacterias resistentes solamente a una de las drogas antituberculosas de primera línea.

Resistencia múltiple a fármacos es la resistencia conjunta a isoniacida y rifampicina simultáneamente y se le denomina con el término más conocido de multifármaco-resistencia.

Otras resistencias se denomina a la resistencia a dos o más fármacos de primera o segunda línea, sin que haya resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina.

La transmisión de cepas de bacilos tuberculosos resistentes con producción de enfermedad es extremadamente infrecuente entre personas inmuno-competentes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

contagiadas por enfermos crónicos e igualmente entre estos pacientes y el personal sanitario sano que les atiende ²¹.

El sexo masculino en la tuberculosis pulmonar se ha reportado como el más frecuentemente afectado en relación a las mujeres, en prácticamente todos los reportes ^{22, 23, 24}; este predominio en el género masculino se ha considerado como consecuencia de la diferencia en las exposiciones entre ambos géneros y que son propias de su actividad laboral y social. En algunos estudios en el INER se ha encontrado que la relación hombre:mujer es de aproximadamente 1.8:1 ¹. En pacientes con tuberculosis pulmonar más diabetes se ha observado que existe una inversión de la relación hombre:mujer en pacientes mayores de 50 años, debido probablemente a algún factor intrínseco en las mujeres. Consideramos importante conocer si existe algún patrón de resistencia con respecto al género, edad, lugar de residencia y antecedente terapéutico de tuberculosis.

V.- JUSTIFICACIÓN

Debido a que se desconoce la posible relación del patrón de fármaco-resistencia con la edad, género, lugar de residencia, y antecedente de tratamiento antituberculoso deseamos determinar las posibles asociaciones entre estas variables.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

VI.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el patrón de distribución del género, edad, lugar de residencia y antecedente de tratamiento antituberculoso en relación a los patrones de fármaco-resistencia en pacientes en nuestro Instituto?

VII.- OBJETIVO

Determinar el patrón de distribución del género, edad, lugar de residencia y antecedente de tratamiento antituberculoso en relación a los patrones de fármaco-resistencia en pacientes de nuestro Instituto.

VIII.- HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

En estudios transversales descriptivos no se requiere de hipótesis.

IX.- MATERIAL Y METODOS

IX.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX.2.- MÉTODOS

Se solicitó al archivo clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias todos los expedientes de pacientes con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar fármaco-resistente mediante cultivos con fármaco-susceptibilidad para antituberculosos que se hayan realizado en el período comprendido entre Mayo de 1993 a Mayo de 1998. En cada uno de los expedientes se coleccionará la información por uno de los integrantes de este estudio (CGD) con relación a su género, edad, lugar de residencia, historia y número de medicamentos tomados previamente así como el resultado de fármaco-susceptibilidad.

IX.3.- VARIABLES DE ESTUDIO

Edad

Definición conceptual: Duración de la existencia de un individuo a partir de su nacimiento, medida en unidades de tiempo.

Definición operacional: Se coleccionará la edad anotada en el expediente clínico.

Tipo de variable: Numérica continua.

Unidad de medición: Años.

Género

Definición conceptual: Categoría que se le asigna a un individuo de acuerdo a fenotipo y genotipo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

Definición operacional: Se colectará el género de paciente anotado en el expediente clínico.

Tipo de variable: Categórica dicotómica.

Unidad de medición: Masculino o femenino.

Lugar de residencia

Definición conceptual: Lugar en el que se reside o habita.

Definición operacional: Se evaluará mediante la revisión de documentos personales contenidos en el expediente clínico.

Escala de medición: Categórica nominal.

Unidad de medición: Estado de residencia.

Fármaco-resistencia

Definición conceptual: Capacidad de una bacteria para resistir la acción de uno o diversos fármacos antimicrobianos sin que éstos impidan su crecimiento ni controlen la enfermedad.

Definición operacional: Se investigará mediante la revisión de los resultados de los cultivos de esputo en el expediente de cada paciente.

Escala de medición: Categórica dicotómica.

Unidad de medición: Previamente Tratado/ Previamente No Tratado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

IX.5.- ELEMENTOS DE ESTUDIO

IX.5.i.- Criterios de inclusión:

Ambos sexos

Expediente de pacientes con tuberculosis fármaco-resistente confirmado mediante cultivo y fármaco-sensibilidad.

IX.5.ii.- Criterios de exclusión:

Expedientes en los que no se cuente con la información deseada.

IX.5.iii.- Criterios de eliminación:

No hay.

IX.6.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

No es necesario el cálculo debido a que es un estudio transversal.

X.- CÉDULAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Anexo 1. -. Hojas de recolección de exámenes de laboratorio y gabinete.

XI.- MEDIDAS DE SEGURIDAD

No se requiere.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIII.- ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables de frecuencia se utilizará chi cuadrada y Prueba exacta de Fisher, para las variables numéricas de distribución Gaussiana se utilizará *t* de Student, y para las de distribución no Gaussiana se utilizara la *U* de *Mann-Whitney*.

Se utilizará coeficiente de correlación de Pearson para asociación entre variables numéricas.

XIV.- RECURSOS

Humanos

Dr. Carlos Pérez Guzmán.

Médico Neumólogo, INER.

Dr. Carlos Antonio Gallegos Discua.

Médico Residente, INER.

Personal del archivo clínico encargado de recuperar expedientes del archivo activo y muerto.

Físicos

Se utilizará las instalaciones del departamento de archivo clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el material consistirá en los expedientes de los pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis pulmonar con fármaco-resistencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XV.-RESULTADOS

De una base de 762 resultados de cultivo con fármaco-sensibilidad para *M. tb*, obtenida del laboratorio de Microbiología del INER, se localizaron solamente 111 expedientes, debido a que se encontraban 54 resultados duplicados de los 165 resultados con número de expediente. De esta manera se revisaron todos los expedientes encontrados de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con resultados de cultivos y de fármaco sensibilidad. Como se puede observar en la tabla 1, en el grupo completo ($n=111$ casos) la edad promedio fue de 39.7 ± 16.8 años; 63 casos (56.7%) pertenecían al sexo masculino; el 48.6% (54 casos) presentaron multifármaco-resistencia. En la figura 1, se puede observar que la mayor frecuencia de casos se presentó en la cuarta y quinta décadas de la vida. Al dividir los casos por género (figura 2), se puede observar que los casos de fármaco-resistentes en las mujeres se presentaron en grupos etarios más jóvenes que en los hombres. En el grupo de la cuarta década de la vida se observó significancia estadística ($p < 0.05$) al haber mayor número de hombres en comparación con las mujeres (22.9% vs 14.0%). La resistencia para los diferentes fármacos se distribuyó de la manera siguiente: Para la isoniacida se presentó resistencia en 61 casos (54.9%), 42.3% (47 casos) para la rifampicina, 27.2% (30 casos) para la estreptomocina, 9.0% (10 casos) para el etambutol, 37.8% (42 casos) para la protionamida, 47.7% (53 casos) para la pirazinamida y 47.7% (53 casos) para la tiocetazona. (tabla1)

Al analizar las diferentes variables mediante coeficientes de correlación en el grupo completo de fármaco-resistentes ($n=111$), no observamos asociación entre

la edad y otras variables como son el número de resistencias ($r= 0.0$, $p > 0.05$, figura 3), número de fármacos tomados ($r= -0.1$, $p > 0.05$, figura 4) y número de tratamientos previos ($r=0.1$, $p > 0.05$, figura 5).

Al evaluar los lugares de residencia de los pacientes incluidos en el análisis, el DF fue el sitio con el mayor número de residentes (33.3%), seguido del Estado de México (19.4%) y Veracruz (1.9%), los demás casos se distribuyeron en porcentajes menores (tabla 2). No se obtuvo relación entre los patrones de resistencia con los lugares de residencia ($p > 0.05$) pues la distribución en ambos géneros con los estados fue similar.

Al comparar las diferentes variables entre hombres y mujeres, observamos que los hombres fueron estadísticamente de mayor edad (44.8 ± 16.9 años, $p=0.0002$) en comparación con las mujeres (33 ± 14.3 años), y tomaron previamente una cantidad menor de tratamientos (1.2 ± 1.3 vs 2.1 ± 2.1 ; $p=0.002$). Como se puede apreciar en la tabla 3 no se observó diferencia entre ambos géneros con relación al número de resistencias, número de fármacos tomados previamente, la presencia de multifármaco-resistencia, y la resistencia a los diferentes antituberculosos.

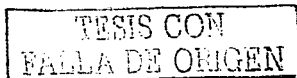
El total de los pacientes fue luego dividido en pacientes previamente tratados (PT) y en pacientes previamente no tratados (PNT), (Tabla 4).

Al comparar ambos grupos observamos que la proporción de hombres fue similar entre ambos grupos (58.7% vs 41.2%, $p=0.7$), para la edad los previamente tratados tuvieron una mayor edad 41.2 ± 16.2 que los no tratados previamente ($p=0.02$). El promedio de años de residencia en su localidad fue de 34.1 ± 19.8 en los tratados y 30.5 ± 18.5 años en los no tratados.

El promedio de fármacos con resistencia en el grupo tratado fue menor el grupo PT (4.0 ± 1.7) en comparación con el grupo PNT (5.0 ± 1.7 , $p=0.003$).

La presencia de multifármaco-resistencia se observó con menor frecuencia en el grupo PT, en comparación con el grupo PNT (36.5% vs 66.6%, respectivamente, $p=0.004$). Con relación a la frecuencia de resistencias para cada fármaco probado entre ambos grupos (PT y PNT), observamos que no hubo diferencia estadísticamente significativa para la rifampicina, estreptomcina, etambutol, protionamida, pirazinamida y tiocetazona (tabla 4). Sin embargo, como se observa en la tabla 4, sí hubo diferencia en la frecuencia de resistencia entre ambos grupos para la isoniacida; los casos del grupo PNT tuvieron un porcentaje mayor en comparación con el grupo PT (75.5% vs 41.2%, respectivamente, $p=0.0008$).

Al comparar las imágenes radiológicas entre ambos grupos, se observó que las lesiones exudativas, las fibróticas y los festones se observaron con mayor frecuencia en el grupo PT, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. Sin embargo, sí se observó diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de cavitaciones ($p=0.03$), en el número ($p=0.02$), en la pared de las cavitaciones ($p=0.002$), en las retracciones y en la frecuencia de fibrotórax ($p=0.03$ y $p=0.03$, respectivamente). Con relación a la presencia de derrame pleural y neumotórax, se observó que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, PT y PNT, aunque se identificó derrame pleural en 9.5% $n(6)$ de los tratados y en 8.8% $n(4)$ de los no tratados, neumotórax en 1.5% $n(1)$ de los tratados y en 2.2% $n(1)$ de los no tratados, (Tabla 5).



XVI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos que los pacientes con fármaco-resistencia que acuden al INER la relación hombre:mujer es de 1.3:1, hallazgo consistente con lo reportado en la literatura, donde se refiere que la tuberculosis pulmonar es más frecuente en el sexo masculino con una relación 1:6 en menores de 65 años y 2:6 en mayores de 65 años ²⁵. La edad promedio es también similar a lo observado por diversos autores de 43 años en caucásicos nacidos en los Estados Unidos de América y entre los 25 y 44 años para la población general en este mismo país ²⁶ y entre los 20 y los 45 años en los países en desarrollo ²⁷. Cuando se analizó de acuerdo a género observamos que los hombres fueron de mayor edad, sin embargo la diferencia del promedio era de aproximadamente 10 años, por lo que nos parece que clínicamente no tiene relevancia. Las mujeres tomaron una mayor cantidad en promedio de tratamientos, lo que puede ser debido a que las mujeres acuden con mayor frecuencia a los servicios médicos, situación que contrasta a lo publicado por diversos autores, quienes consideran que la mujer tiene una atención en los servicios de salud menor a los hombres ²².

Nuestros resultados no muestran que exista una distribución diferente de la fármaco-resistencia entre ambos sexos, por lo que parece no haber factores genéticos, ni sociales entre ambos géneros en sujetos con tuberculosis fármaco-resistente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La distribución de los patrones de fármaco-resistencia no muestran asociación con su lugar de residencia, sin embargo podría incrementarse la muestra para descartar esta posibilidad.

Los pacientes que desarrollan TB-FR tienen resistencia a un alto número de fármacos, y aproximadamente la mitad de los casos desarrollaron resistencia al menos a isoniacida y rifampicina simultáneamente, condición que complica su tratamiento y por ende resulta en una baja tasa de curación ²¹. En el mismo sentido la isoniacida y la rifampicina son los fármacos con mayor resistencia en nuestro grupo estudiado.

La comparación entre los casos del grupo PT y PNT brindaron algunos hallazgos importantes, en primer lugar los pacientes del grupo PT fueron de mayor edad que aquellos no tratados previamente (PNT), esto podría estar en relación al hecho de que por cronología evidentemente existe una mayor posibilidad de haber sido atendidos médicamente, sin embargo, aunque los promedios de edad son estadísticamente diferentes, nos parece que no lo son desde el punto de vista clínico.

Es importante señalar que el grupo PNT tuvo mayor frecuencia de multifármaco-resistencia y resistencia a la isoniacida en comparación con los previamente tratados (PT), esta observación podría deberse a que aquellos casos no tratados previamente (PNT), son contagiados por sujetos con micobacterias de individuos con gran resistencia a los antituberculosos, hallazgo que nos permite especular dos posibilidades, en primer lugar, que los casos índice con fármaco-resistencia no asistieron a nuestra institución, ya sea, por haber muerto de tuberculosis o

bien, no acudieron por voluntad propia o no fueron referidos por lo avanzado de su patología tuberculosa. Infortunadamente, no se pudo confirmar con nuestro estudio, por lo que se requiere de un estudio que intencionalmente evalúe este aspecto.

Con relación a los hallazgos radiológicos es de llamar la atención que los casos del grupo PT parecen tener una mayor frecuencia de lesiones cavitarias, en su número, y en el grosor de su pared, también se observó una frecuencia incrementada en las retracciones y en el número de casos con fibrotórax en este grupo. Estas imágenes radiológicas son compatibles con lesiones que requieren de una mayor capacidad en la respuesta inmunológica, situación que ha sido observada por otros autores, en donde al menos en pacientes con un deterioro inmunológico se favorece la disminución en la frecuencia de las cavitaciones, como en pacientes con VIH/SIDA y en los ancianos^{28, 29}, esto nos permite hasta cierto punto especular que aquellos casos que previamente han recibido tratamientos antituberculosos, desarrollan una mejor respuesta inmunológica en comparación con aquellos sujetos que no lo han recibido terapia antituberculosa, lo que podría deberse a que los casos PT han podido desarrollar una mayor capacidad de respuesta inflamatoria favorecido por la cronicidad de su enfermedad. En una amplia búsqueda en el medLine, no fue posible encontrar artículos que respaldaran esta posibilidad. Se ha observado que aquellos casos con fármaco-resistencia tienen una disminución en la respuesta inmunológica en comparación con aquellos que no son resistentes³⁰, sin embargo, no se ha dilucidado una posible diferencia en la respuesta inmunológica entre los casos

fármaco-resistentes previamente tratados y los previamente no tratados. En este sentido, es necesario realizar estudios que permitan verificar nuestros hallazgos.

XVII. CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos no muestran algún patrón de resistencia entre ambos géneros, por otro lado nos permiten claramente establecer que existen algunas diferencias entre los casos de tuberculosis fármaco-resistentes cuando han sido tratados previamente en comparación a aquellos sujetos que no lo han sido. Estas diferencias a nuestro entender no han sido reportadas previamente en la literatura, por lo que es necesario confirmar estos hallazgos con estudios comparativos tanto clínicos como básicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XVIII.- REFERENCIAS

- 1.- Villareal Velarde H, Vargas Mario H, Torres-Cruz A, Urueta-Robledo J, Pérez-Guzmán C. Tuberculosis Pleuropulmonar en el anciano. Estudio Comparativo con otras edades. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1998; 2; 111-116.
- 2.- World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1999. Geneva: World Health Organization, 1999.
- 3.- Grzybowski S, Enarson DA, El Destino de los Casos de Tuberculosis Pulmonar Sometidos a Diferentes Formas de Tratamiento. Bol Un Intern Tuberc 1978; 53: 66-71.
- 4.- Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat o Seguritat Social. Epidemiologia de la Tuberculosis. Informe: La Tuberculosis en Catalunya. Generalitat de Catalunya 1983;17-85.
- 5.- Styblo K, The impact of HIV infection on the global epidemiology of tuberculosis. Bull Int Union Tuberc Luna Dis 1991; 66: 27-33.
- 6.- Caminero JA. Tuberculosis. Consideraciones Sobre su Situación Actual. Rev Patol Respir 2000; 3: 140-143.
- 7.- Fauci AS. The AIDS Epidemic. Considerations for the 21th Century. N Engl J Med 1999; 341: 1046-1050.
- 8.- Caminero JA, Medina MV, Rodríguez de Castro F, Cabrera P. Tuberculosis y Otras Micobacteriosis, En Caminero JA, Fernández-Fau L. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: EDIMPISA, 1998.
- 9.- Secretaría de Epidemiología-I-95. Sistema Único de Información para Vigilancia Epidemiológica. Secretaría de Salud.
- 10.- World Health Organization. WHO Report on the Tuberculosis Epidemic. WHO/TB/97. 224. Geneva. World Health Organization. 1997.
- 11.- World Health Organization. Antituberculosis Drug Resistance in the World: The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997. WHO/TB/97. 229. Geneva. World Health Organization, 1997.
- 12.- Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F. et al. Global Surveillance for Antituberculosis Drug Resistance 1994-1997. N Eng J Med 1998; 338:1641-1649.

- 13.- Becerra MC, Bayona J, Freeman J, Farmer PE, Kim JY. Redefining MDR-TB Transmisión "Hot Spot". *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4: 378-394.
- 14.- Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Quiñónez-Falconi F, Villareal-Velarde H. Tuberculosis Drogorresistente. Algunas Consideraciones Clínicas. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 1999; 12:143-147.
- 15.- Steiner P, Rao M, Victoria MS, Hunto J, Steiner M. A Continuing Study of Primary Drug Resistant Tuberculosis Among Children Observed at the Kings County Hospital Medical Center Between the Years 1961-1980. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 126: 425- 428.
- 16.- McChenik AE, Russell BW, Cleary T, Pejovic T, Cole C, Snider JE Jr. The Prevalence of Tuberculosis and Drug Resistance Among Haitians. *N Eng J Med*. 1982; 307: 162-165.
- 17.- Barnes PF. The Influence of Epidemiologic Factors of Drug Resistance Rates in Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 325- 328.
- 18.- Kelly GD, Killburn JD, Cauthen GM, Snider DE Jr., Good RC. A Continuing Survey of Tuberculosis Primary Drug Resistance in the United States. March 1975 to November 1977. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 118: 835- 842.
- 19.- Caminero JA. Resistencia Primaria a Fármacos Antituberculosos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 30- 36.
- 20.- Mitchinson DA. Drug Resistance in Mycobacteria. *Br Med J*. 1984; 40: 84- 90.
- 21.- Caminero JA. Guías de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Paris 2002.
- 22.- Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Pérez-Padilla JR, Furuya ME, Villareal-Velarde H. Diabetes modifies the male:female ratio in pulmonary tuberculosis. *Int J Lung Dis* 2003; 7: 354- 358.
- 23.- Stead WW, To T. The Significance of the Tuberculin Test in Elderly Persons. *Ann Intern Med* 1987; 107: 837- 842.
- 24.- Bener A. Prevalence of Tuberculosis Infections in Abha and Baha. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 376- 381.
- 25.- Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Villarreal H, Torres A. Does aging modify pulmonary tuberculosis. A meta-analytical review.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

Chest. 1999; 116: 961- 967.

26.- Onorato I, Ridzon R. The epidemiology, transmission, and prevention of tuberculosis in the United States. In: Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Kaiser L, Senior R editors. Pulmonary diseases and disorders. USA: Mc Graw Hill, 1998: 2431- 2440.

27.- Caminero JA. Situación actual de la tuberculosis. En Fernández-Fau L, Alix A. ed. Patología infecciosa pulmonar. Barcelona: Arts Grafiques S. A. 1996, 89-106.

28.- Sauborn D, Fishman J, Boiselle P. The imaging spectrum of tuberculosis in AIDS. Journal of thoracic imaging 2002; 17: 28- 33.

29.- Pérez-Guzmán C, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H, Vargas MH Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1738-1740.

30.- Yildiz P, Kadakal F, Tutuncu Y, Deniz G, Gurel N, Adin S, et al. Natural killer cell activity in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Respiration. 2001; 68: 590- 594.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

XIX.- CRONOGRAMA

BIMESTRE	1	2	3	4	5	6
Captación de pacientes	x	x	x	x		
Análisis de datos				x	x	
Preparación de publicación						x

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DISTRIBUCIÓN DE LA MULTI-FÁRMACORRESISTENCIA EN RELACIÓN A LA
EDAD, GÉNERO Y LUGAR DE RESIDENCIA

PACIENTE _____

NUMERO EN PROTOCOLO _____ FECHA _____

EDAD _____ AÑOS SEXO _____

LUGAR DE ORIGEN _____

LUGAR DE RESIDENCIA _____ AÑOS DE RESIDIR _____

ANTECEDENTES DE FAMILIARES CONTUBERCULOSIS PULMONAR S _N_
CON FARMACORRESISTENCIA _____

FECHA DE CULTIVO Y DE FÁRMACOSENSIBILIDAD _____

NÚMERO DE CULTIVO _____

FECHA DE CULTIVO Y DE FÁRMACOSENSIBILIDAD _____

NÚMERO DE CULTIVO _____

FECHA DE CULTIVO Y DE FÁRMACOSENSIBILIDAD _____

NÚMERO DE CULTIVO _____

NÚMERO DE TRATAMIENTOS ANTITUBERCULOSOS TOMADOS PREVIO AL-
CULTIVO Y FÁRMACORRESISTENCIA _____

NÚMERO DE FÁRMACOS TOMADOS PREVIAMENTE _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FÁRMACOS TOMADOS PREVIAMENTE _____

RADIOGRAFÍA POSTEROANTERIOR Y LATERAL DE TORAX

EXUDATIVAS SI ___ NO ___ FIBRÓTICAS SI ___ NO ___

CAVITACIÓN SI ___ NO ___ SITIOS PULMÓN ___ LÓBULO ___ SEGMENTOS ___

GROSOR DE LA PARED DE LA CAVITACIÓN _____ mm.

NIVEL HIDROAÉREO SI ___ NO ___ SITIO _____

RETRACCIÓN SI ___ NO ___ SITIO _____

FESTÓN SI ___ NO ___ SITIO _____

FIBROTÓRAX SI ___ NO ___ SITIO _____

CASQUETE PLEURAL SI ___ NO ___ LADO _____

ATELECTASIA SI ___ NO ___ PULMÓN ___ LÓBULO ___ SEGMENTOS ___

LOCALIZACIÓN Y TIPO DE LESIÓN (Exudativa, fibrótica, fibroexudativa).

APICAL _____ BASAL _____ MULTILÓBAR _____

DERECHO _____ IZQUIERDO _____ BILATERAL _____

LESIONES ÓSEAS SI ___ NO ___ TIPO Y SITIO _____

MEDIASTINO TIPO DE ALTERACIÓN _____

DERRAME PLEURAL SI ___ NO ___ SITIO _____ PORCENTAJE _____

NEUMOTÓRAX SI ___ NO ___ SITIO _____ PORCENTAJE _____

IMÁGENES NO VALORABLES SI _____ NO _____

ESPECIFIQUE _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Carlos Gallegos Discua

**POSTEROANTERIOR Y LATERAL DE TORAX DEL EGRESO
CAMBIOS CON RESPECTO A LA DEL INGRESO
ESPECIFIQUE EN EL MISMO ORDEN**

INTERPRETÓ _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 . Variables y patrones de resistencia en la población total (n=111)

VARIABLE	RESULTADO
Sexo	
Masculino	63 (56.8%)
Femenino	48 (43.2%)
Edad (años)	39.7±16.8
Tiempo de residir (años)	33.1± 19.4
Número de resistencias	4.4 ±1.7
Multifármaco-resistencias	54 (48.6%)
Resistencia a Isoniacida	61 (54.9%)
Resistencia a Rifampicina	47 (42.3%)
Resistencia a Estreptomcina	30 (27.0 %)
Resistencia a Etambutol	10 (9.0%)
Resistencia a Protionamida	42 (37.8%)
Resistencia a Pirazinamida	53 (47.7%)
Resistencia a Tioacetazona	53 (47.7%)

Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar, y en número de casos (porcentaje).

Tabla 2. Lugar de residencia de los casos de tuberculosis del grupo estudiado n=(110)

Estado	n= 110	%	Hombres n=63 (%)	Mujeres n=47 (%)
DF	41	33.3	26 (41.3)	15 (31.8)
Estado de México	30	27.3	14 (22.2)	16 (33.9)
Veracruz	12	10.9	7 (11.1)	5 (10.1)
Guerrero	8	7.3	2 (3.2)	6 (12.7)
Oaxaca	4	3.6	4 (6.3)	0 (0)
Puebla	4	3.6	3 (4.8)	1 (2.1)
Michoacán	3	2.7	2 (3.1)	1 (2.1)
Morelos	2	1.8	1 (1.6)	1 (2.1)
Hidalgo	2	1.8	1 (1.6)	1 (2.1)
Zacatecas	1	0.9	1 (1.6)	0 (0)
Tamaulipas	1	0.9	1 (1.6)	0 (0)
Querétaro	1	0.9	0	1 (2.1)
Guanajuato	1	0.9	1 (1.6)	0 (1.0)

Los valores están expresados en n= número de casos y (%) porcentaje.

Tabla 3 . Variables y patrones de resistencia de acuerdo a género

Variable	Hombres <i>n</i> =63	Mujeres <i>n</i> =48	<i>p</i>
Edad (años)	44.8±16.9	33±14.3	0.0002*
Número de resistencias	4.6±1.7	4.3±1.8	0.5
Número de fármacos tomados	2.7±2.6	2.1±2.1	0.5
Número de tratamientos previos	1.2±1.3	2.0±1.5	0.002*
Multifármaco-resistencia	33 (52.4)	21 (43.7)	0.5
Resistencia a Isoniacida	36 (57.1)	25 (52.1)	0.7
Resistencia a Rifampicina	39 (61.9)	25 (52.1)	0.4
Resistencia a Pirazinamida	35 (55.6)	23 (47.9)	0.5
Resistencia a Etambutol	57 (90.4)	44 (91.7)	1.0
Resistencia a Estreptomicina	50 (79.4)	31 (64.6)	0.1
Resistencia a Protionamida	41 (65.1)	28 (58.3)	0.6
Resistencia a Tioacetazona	29 (46.0)	29 (60.4)	0.9

Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar, y en número de casos (porcentaje). comparaciones con diferencia estadística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4 . Variables y patrones de resistencia en los dos grupos estudiados

VARIABLE	Grupo PT n=63	Grupo PNT n=45	p
Sexo			
Masculino	37 (58.7)	24 (53.3)	0.71
Femenino	26 (41.3)	21 (46.7)	
Edad (años)	41.22±16.22	37.0±17.9	0.0168*
Años de residencia	34.1±19.8	30.5±18.5	0.345
Número de fármacos con resistencia	4.0±1.7	5.0±1.7	0.0032*
Número de fármacos tomados	4.7±1.9	-	
Número de tratamientos previos	2.0±1.2	-	
Multifármaco-resistencia	23(36.5)	30(66.6)	0.004*
Resistencia a Isoniacida	26(41.2)	34(75.5)	0.0008*
Resistencia a Rifampicina	32(50.7)	30(66.6)	0.1
Resistencia a Estreptomicina	48(76.1)	31(68.8)	0.5
Resistencia a Etambutol	55(87.3)	43(95.5)	0.2
Resistencia a Protonamida	34(53.9)	33(73.3)	0.065
Resistencia a Pirazinamida	28(44.4)	28(62.2)	0.1
Resistencia a Tioacetazona	31(49.2)	26(57.7)	0.5

Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar, y en número de casos (porcentaje). PT= Previamente tratados; PNT= Previamente no tratados.
*comparaciones con diferencia estadística

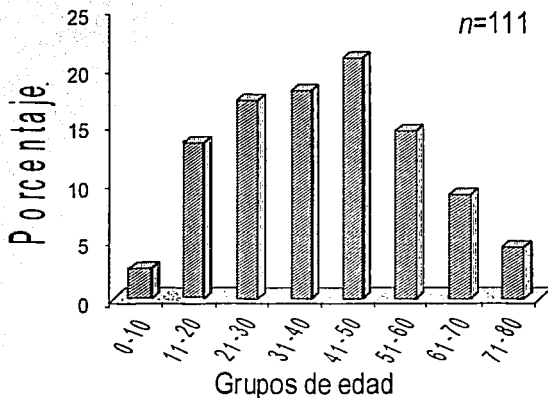
Tabla 5 . Patrón radiológico on los grupos fármaco-resistentes estudiados

VARIABLE	Grupo PT <i>n</i> =63	Grupo PNT <i>n</i> =45	<i>p</i>
Lesiones exudativas	47(74.6)	36(80.0)	0.7
Lesiones fibróticas	51(80.9)	30(66.6)	0.1
Cavitaciones	49(77.7)	25(55.5)	0.03*
Número de cavernas	2.5±2.0	1.7±2.0	0.02*
Pared de la caverna (mm)	2.4±1.7	1.4±1.4	0.002*
Nivel hidroaéreo	8(12.6)	6(13.3)	0.8
Retracción	50(79.3)	26(57.7)	0.03*
Festón pleural	30(47.6)	14(31.1)	0.1
Fibrotórax	26(41.2)	9(20.0)	0.03*
Derrame pleural	6(9.5)	4(8.8)	0.8
Neumotórax	(1.5)	1(2.2)	0.7

Los valores están expresados en promedio ± desviación estándar, y en número de casos (porcentaje). PT= Previamente tratados; PNT= Previamente no tratados.
*comparaciones con diferencia estadística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

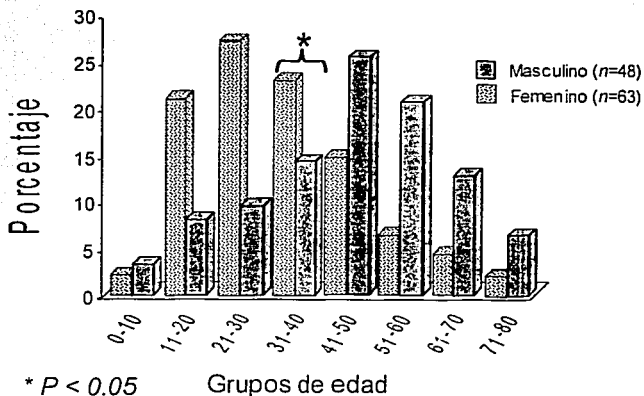
Distribución de la edad del grupo de fármaco-resistentes



Se puede observar la distribución de los casos por grupos de edad en relación al género.
En la cuarta década de la vida existe un mayor porcentaje de casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución de la edad de ambos sexos por grupos de edad



Se puede observar la distribución por generos, con una distribución diferente por grupos de edad en relación al genero.
En la cuarta década de la vida existe un mayor porcentaje de mujeres en relación a hombres.

* $p < 0.05$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coefficiente de correlación

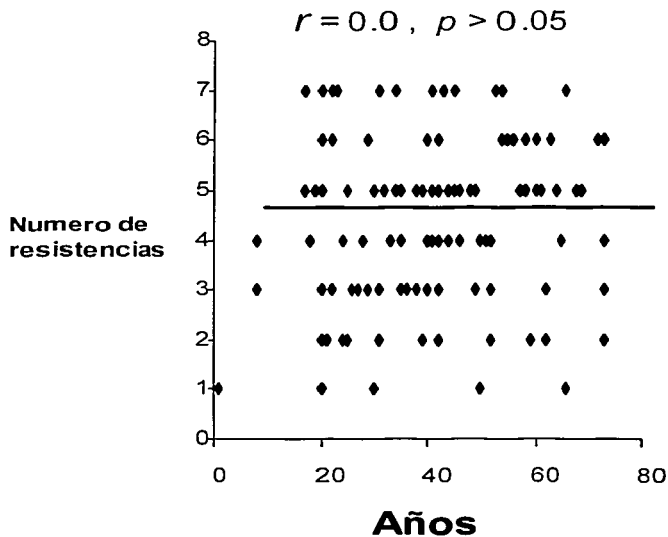


Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coeficiente de correlación

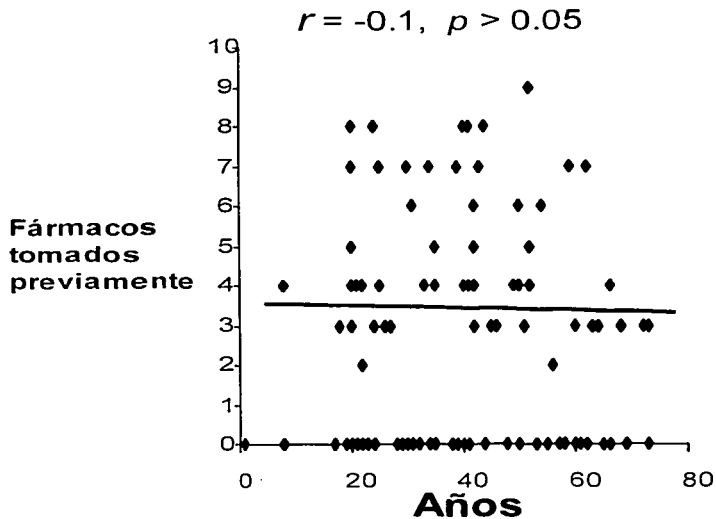


Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Coefficiente de correlación

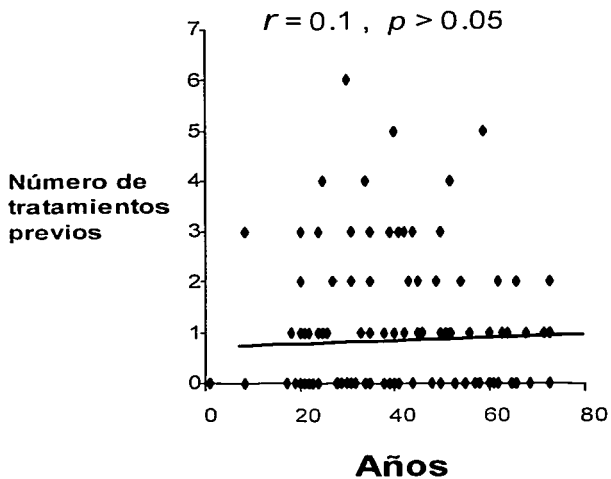


Figura 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Este trabajo de investigación fue realizado
con una beca otorgada por el Gobierno
de México de la Secretaría de Relaciones
Exteriores*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN