



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

*FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE  
FARMACORRESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS  
PULMONAR*

## **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÉNFASIS EN SALUD  
PÚBLICA

PRESENTA:

BLANCA ESTELA CUENCA FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

M.S.P. JOSEFINA REYNOSO VÁZQUEZ

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO

DICIEMBRE 2011.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi gratitud y respeto a:

M.S.P. Josefina Reynoso Vázquez

M. en E. Juan Francisco Martínez Campos

M. en C. Horacio Dorantes Peña

Dra. Rosa Ma. Ortiz Espinosa

Dra. Rosa Elena Hernández Rodríguez

Dr. Oscar Hugo Esquivel Ángeles

Dra. Claudia Amador Herrera

Dr. José Antonio Madrid Gómez Tagle

Responsables jurisdiccionales del Programa de Tuberculosis de los Servicios de Salud de Hidalgo.

## DEDICATORIA

*Especialmente para ti,  
Gracias papá*

## ÍNDICE

ÍNDICE	4
GLOSARIO DE TÉRMINOS	5
RELACION DE TABLAS Y FIGURAS	6
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	10
1. ANTECEDENTES	11
2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	24
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
4. HIPÓTESIS	31
5. JUSTIFICACIÓN	32
6. OBJETIVOS	34
7. MATERIAL Y MÉTODO	35
8. ANÁLISIS	38
9. GARANTÍA DE CALIDAD DE LA INFORMACIÓN	39
10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	40
11. RESULTADOS	41
12. DISCUSIÓN	59
13. CONCLUSIONES	63
14. RECOMENDACIONES	64
15. BIBLIOGRAFÍA	65
16. ANEXOS	71

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Antifímicos:** Los medicamentos específicos para el tratamiento de la tuberculosis.

**Baciloscopia:** A la técnica de laboratorio que mediante la tinción de Ziehl Neelsen preferentemente, permite observar en un frotis Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR).

**COEFAR:** Acrónimo del Comité Estatal de Farmacorresistencia; comités de las entidades federativas encargados de atender la tuberculosis multifarmacorresistente, integrados con expertos clínicos, cuya finalidad es apoyar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todos los casos con sospecha de multifarmacorresistencia, definiendo la atención de calidad a estos pacientes, de conformidad con lo que establece el Programa de Acción Tuberculosis.

**Cultivo:** a la técnica de laboratorio que permite el aislamiento de colonias de *M. tuberculosis* en medio sólido o líquido.

**Curación:** Caso de tuberculosis que termina su tratamiento, desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento.

**Farmacorresistencia:** Es la evidencia microbiológica en un aislado del complejo *M. tuberculosis* de la falta de sensibilidad a uno o varios fármacos antituberculosos.

**RAFAS:** Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

## RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla N° 1.</b> Estimaciones de TB-MDR en el continente Americano durante el 2008.	13
<b>Figura N° 1.</b> Prevalencia de TB-MDR por entidad federativa.	20
<b>Figura N° 2.</b> Mortalidad por tuberculosis pulmonar.	21
<b>Figura N° 3.</b> Tuberculosis por grupo de edad y género.	22
<b>Tabla N° 2.</b> Distribución de la muestra (n = 39) por jurisdicción.	41
<b>Figura N° 4.</b> Distribución por género.	42
<b>Figura N° 5.</b> Distribución por grupo de edad.	42
<b>Figura N° 6.</b> Distribución por escolaridad.	43
<b>Figura N° 7.</b> Distribución por estado civil.	43
<b>Figura N° 8.</b> Distribución por ocupación.	44
<b>Tabla N° 3.</b> Tiempo en tratamiento.	45
<b>Tabla N° 4.</b> Sensibilidad a fármacos.	46
<b>Tabla N° 5.</b> Patrón de resistencia.	47
<b>Figura N° 9.</b> Clasificación de la resistencia.	48
<b>Figura N° 10.</b> Tratamientos prescritos.	48
<b>Figura N° 11.</b> Tratamiento recibido.	49
<b>Tabla N° 6.</b> Resultado del tratamiento primario.	49
<b>Tabla N° 7.</b> Resultado del retratamiento primario.	50
<b>Tabla N° 8.</b> Resultado tratamiento estandarizado.	50
<b>Tabla N° 9.</b> Resultado del tratamiento individualizado.	50
<b>Figura N° 12.</b> Clasificación final del caso.	50

<b>Figura N° 13.</b> Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAS).	52
<b>Tabla N° 10.</b> Farmacorresistencia y tratamientos previos.	53
<b>Tabla N° 11.</b> Asociación entre la Farmacorresistencia y el resultado del primer tratamiento primario.	53
<b>Tabla N° 12.</b> Asociaciones y OR para farmacorresistencia y tratamientos farmacológicos.	54
<b>Tabla N° 13.</b> Asociaciones y OR entre “Farmacorresistencia” y factores relacionados a la institución de salud.	55
<b>Tabla N° 14.</b> Frecuencias de farmacorresistencia y atención en otra institución.	55
<b>Tabla N° 15.</b> Asociaciones y OR entre “Farmacorresistencia” y algunas enfermedades concomitantes.	56
<b>Tabla N° 16.</b> Asociaciones y OR entre Farmacorresistencia y factores asociados al paciente.	57
<b>Tabla N° 17.</b> Suspensión del tratamiento por RAFAS.	58

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La aparición y extensión de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos representa una amenaza para el control mundial de la tuberculosis. **OBJETIVO.** Identificar los factores asociados a la aparición de farmacorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar que fueron atendidos en los Servicios de Salud de Hidalgo durante el período 2001-2011. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio de casos y controles, con un total de 13 casos y 26 controles, asignando dos controles por caso por el método de apareamiento. La información fue obtenida a partir del expediente clínico. **PLAN DE ANÁLISIS.** Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la población de estudio. Para el análisis bivariado se utilizó ji cuadrada; con significancia estadística  $p < 0.05$  y estimación de la *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los datos fueron analizados por medio del programa estadístico SPSS versión 15.0. **RESULTADOS.** El mayor número de casos se presentó en la región de Huejutla (31%). De los pacientes estudiados el 54% fueron de sexo masculino y 46% femenino, con promedio de edad de 55 años  $\pm$  16, predominio de escolaridad primaria (54%), estado civil casado (36%), ocupación ama de casa 46%, habitando en vivienda regular (71%). La resistencia reportada a través de pruebas de sensibilidad por fármaco fue: Isoniazida (100%), rifampicina (92.3%), pirazinamida (61.5%), etambutol (53.8%), estreptomina (53.8 %), amikacina (7.7%), kanamicina (46.2%), capreomicina (7.7%), ofloxacino (15.4%), etionamida (23.1%), protionamida (7.7%). La clasificación de la resistencia para los casos fue: multifarmacorresistente (76.9%), resistencia extendida (15.4%) y polirresistente (7.7%), sin presencia de monorresistencia. La prueba de Chi cuadrado de Pearson ( $p < 0.05$ ) mostró asociación entre el desarrollo de farmacorresistencia con las variables de tratamientos previos, número de tratamientos prescritos, tiempo en tratamiento, tratamiento no supervisado, falta de adherencia al tratamiento y suspensión de tratamiento por reacciones adversas. No se estableció asociación entre enfermedades concomitantes y farmacorresistencia. El riesgo para el desarrollo de farmacorresistencia con tratamientos previos fue de OR 7.5 IC 95% (2.064-27.252). **CONCLUSIONES.** Los tratamientos previos mostraron ser un factor asociado a la aparición de farmacorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar, al igual que la falta de adherencia al tratamiento. **PALABRAS CLAVES.** Tuberculosis, farmacorresistencia, factores asociados, adherencia terapéutica, tratamientos previos.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The emergence and spread of Mycobacterium tuberculosis strains resistant to multiple drugs is a threat to global TB control. **GOAL.** To identify factors associated with drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis who were treated at Health Services during the period 2001-2011 Hidalgo. **MATERIALS AND METHODS.** We performed a case-control study with 13 cases and 26 controls, with two controls per case by the method of mating. The information was obtained from medical records. **ANALYSIS PLAN.** Descriptive statistics were used to characterize the study population. For the bivariate analysis, chi-squared test was used, with statistical significance  $p < 0.05$  and estimate the odds ratio (OR) with confidence intervals (CI) of 95%. Data were analyzed using the SPSS version 15.0. **RESULTS.** The largest number of cases occurred in the region of Huejutla (31%). Of the patients studied, 54% were male and 46% female, average age 55 ( $\pm 16$  SD), prevalence of primary schooling (54%), married (36%), occupation housewife 46% home, living in regular housing (71%). Resistance reported by drug sensitivity testing was: Isoniazid (100%), rifampicin (92.3%), pyrazinamide (61.5%), ethambutol (53.8%), streptomycin (53.8%), amikacin (7.7%), kanamycin (46.2%), capreomycin (7.7%), ofloxacin (15.4%), ethionamide (23.1%), protionamide (7.7%). The classification of the resistance for the cases was: MDR (76.9%), widespread resistance (15.4%) and polydrug (7.7%), without the presence of monoresistance. The chi-square test of Pearson ( $p < 0.05$ ) showed an association between the development of drug with pre-treatment variables, number of treatments prescribed treatment time, unsupervised treatment, lack of adherence to treatment and treatment reactions suspension adverse conditions. No association was established concomitant diseases and drug resistance. The risk for the development of drug resistance was previous treatment OR 7.5 95% CI (2064-27252). **CONCLUSIONS.** Previous treatments were shown to be a factor associated with drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis, as nonadherence to treatment. **KEYWORDS.** Tuberculosis, drug resistance, associated factors, adherence, previous treatments.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica que afecta mayoritariamente al sistema respiratorio, ataca al estado general y si no es tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece. Es un problema de salud pública que demanda atención constante y diseño de estrategias innovadoras para su combate por parte del Sistema de Salud; de acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, y de 5 a 10 por ciento de los infectados podría desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida.<sup>1,2</sup>

Si bien la enfermedad se ha concentrado en áreas y grupos vulnerables, hoy en día está considerada como enfermedad re-emergente, la cual se ha extendido a amplios sectores de la sociedad. Al igual que en otros países, la epidemia de VIH-SIDA, la diabetes, la desnutrición, las adicciones y la resistencia a fármacos antituberculosos agravan su panorama epidemiológico, por tanto, es necesario detectarla de forma oportuna, administrar un esquema terapéutico estrictamente supervisado, evitar el abandono del tratamiento y asegurar la curación.<sup>3</sup>

El aumento en la incidencia de la enfermedad, junto con la emergencia de cepas resistentes, fue objeto de preocupación especialmente en países, donde la tuberculosis se consideraba una enfermedad controlada. Los factores que se han asociado al desarrollo de la farmacorresistencia están relacionados con el paciente, los propios del contexto y los del sistema de salud, entre otros se encuentran: el suministro de medicamentos de calidad dudosa, la ingesta inadecuada por parte de los pacientes, la influencia del sector privado, los tratamientos previos o incorrectos, la migración.<sup>4</sup>

El presente trabajo tiene la finalidad de identificar y analizar los factores asociados a la aparición de farmacorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar que fueron atendidos en los Servicios de Salud de Hidalgo durante el período 2001- 2011.

# CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

## 1.1 Antecedentes internacionales

El abuso de los antimicrobianos, sobre todo para procesos que no tiene una base infecciosa ha propiciado alteración en el equilibrio de floras y aparición de cepas resistentes. La resistencia es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Es consecuencia de la capacidad de ciertos microorganismos de neutralizar el efecto de los medicamentos, como los antibióticos. <sup>5,6</sup>

La resistencia bacteriana a los antibióticos se explica por la generación de mutaciones y por su adquisición a partir de otras bacterias de genes que codifican proteínas responsables de la resistencia bajo diversos mecanismos. <sup>7</sup>

En el *Mycobacterium tuberculosis* la resistencia se debe únicamente a mutaciones. Este agente biológico es responsable de la muerte de más de 2 millones de personas en el mundo, en su enorme mayoría en países subdesarrollados, donde prevalecen condiciones propicias para la infección, representando la primera causa de muerte en los pacientes infectados con VIH. <sup>8</sup>

Al utilizar un tratamiento cuádruple para la curación de la TB, se prevé la generación de mutantes resistentes a alguno de los fármacos de primera línea. No obstante, con el tiempo se ha identificado en todo el mundo, en mayor o menor proporción, cepas resistentes a los antifímicos de primera o segunda línea. <sup>8</sup>

En el año 1994, con el objetivo de determinar la prevalencia, los patrones y tendencias, la Unión Internacional de Lucha contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias inició el Proyecto Global sobre Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Antituberculosos (Global Project an Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance). <sup>9,10,11</sup>

Al respecto, diversos países han realizado estudios con el fin de identificar la magnitud del problema en las diferentes regiones:

En Bangladesh se realizó un estudio con 58 pacientes con tuberculosis multidrogorresistentes, de estos 8 (14%) fallecieron, 7 (12%) tuvieron una recaída, 3 (5%) presentaron falla al tratamiento y 40 (69%) curaron. Señala que los efectos adversos pueden representar un problema en el éxito del tratamiento.<sup>12</sup>

Ohkado y col, indican que en Filipinas los niveles de farmacorresistencia en los nuevos casos fueron altos, la resistencia fue de 16.9% a isoniazida, 4.7% a rifampicina, 3.1% a etambutol, 18.0% a estreptomycin y 3.9% multidrogorresistente y el 72.2% fue susceptible a los medicamentos de primera línea. Señalan que la alta prevalencia de resistencia, puede ser una consecuencia del uso prolongado, también a una práctica inapropiada en el sector de salud público, médicos privados y farmacias.<sup>13</sup>

En España durante el periodo 2001-2005 se llevó a cabo el tercer estudio de resistencia en casos nuevos a los fármacos antituberculosos de primera línea en Castilla y León. Dentro de los resultados obtenidos se encuentran que la proporción de resistencias (resistencia primaria) fue del 4.2% y monorresistencia fue del 2.6%. El 1.2% fueron resistentes a estreptomycin; el 3.2% a isoniazida; el 0.3% a rifampicina; el 0.1% a etambutol, y el 0.5% a pirazinamida, y se observó una cepa (0.1%) multirresistente (isoniazida y rifampicina).<sup>14</sup>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incitaron a realizar estudios de resistencia a las drogas antituberculosas en los países de América Latina. En la Tabla 1 se muestran las estimaciones de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) en el continente Americano durante el 2008.<sup>15</sup>

**Tabla N° 1.** Estimaciones de TB-MDR en el continente Americano durante el 2008.

**REGION OF THE AMERICAS**

Country	Source of estimates	% MDR among new TB cases (95% CI)	% MDR among previously treated TB cases (95% CI)	Number of MDR-TB among incident new and relapse TB cases (95% CI)	Number of incident acquired MDR-TB cases (95% CI)	Number of MDR-TB among incident total TB cases (95% CI)
Antigua and Barbuda	model	2.2 (0.0–10.7)	10.8 (0.0–34.5)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Argentina	DRS, 2005	2.2 (1.3–3.6)	15.4 (10.3–22.5)	270 (150–440)	220 (120–340)	490 (310–670)
Bahamas	model	2.2 (0.0–10.7)	10.8 (0.0–34.5)	2 (0–6)	0 (0–1)	3 (0–6)
Barbados	model	2.2 (0.0–10.7)	10.8 (0.0–34.5)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Belize	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	3 (0–8)	0 (0–1)	4 (0–7)
Bolivia (Plurinational State of)	DRS, 1996	1.2 (0.6–2.6)	4.7 (2.0–10.5)	190 (69–350)	8 (1–21)	190 (54–330)
Brazil	DRS, 1996	0.9 (0.6–1.4)	5.4 (4.1–7.2)	900 (520–1 400)	470 (290–680)	1 400 (900–1 800)
Canada	DRS, 2008	0.8 (0.4–1.6)	4.4 (1.7–10.8)	16 (7–27)	2 (0–4)	17 (7–27)
Chile	DRS, 2001	0.7 (0.3–1.5)	3.8 (2.1–6.6)	15 (6–30)	2 (1–3)	17 (5–29)
Colombia	DRS, 2000	1.5 (0.9–2.4)	12.1 (0.0–28.3)	260 (150–420)	57 (0–150)	320 (170–470)
Costa Rica	DRS, 2006	1.5 (0.6–3.8)	4.8 (0.2–22.7)	8 (2–16)	0 (0–2)	8 (1–15)
Cuba	DRS, 2005	0.0 (0.0–2.2)	5.3 (0.3–24.6)	18 (1–42)	1 (0–3)	19 (0–40)
Dominica	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)
Dominican Republic	DRS, 1995	6.6 (4.3–10.0)	19.7 (13.5–27.8)	550 (340–790)	42 (18–72)	590 (370–810)
Ecuador	DRS, 2002	4.9 (3.6–6.6)	24.3 (18.7–31.0)	590 (400–810)	140 (91–210)	730 (520–950)
El Salvador	DRS, 2001	0.3 (0.1–1.2)	7.0 (3.4–13.7)	7 (1–19)	2 (1–4)	9 (0–18)
Grenada	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Guatemala	DRS, 2002	3.0 (1.9–4.6)	26.5 (20.1–33.9)	290 (170–440)	45 (30–63)	330 (200–470)
Guyana	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	23 (1–54)	12 (0–32)	35 (5–65)
Haiti	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	630 (40–1 500)	10 (0–27)	640 (0–1300)
Honduras	DRS, 2004	1.8 (0.9–3.4)	12.3 (6.6–21.8)	95 (40–170)	6 (2–11)	100 (35–170)
Jamaica	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	5 (0–11)	1 (0–2)	5 (0–11)
Mexico	DRS, <sup>a</sup> 1997	2.4 (1.2–4.7)	22.4 (15.6–31.2)	540 (240–980)	130 (79–200)	670 (310–1 000)
Nicaragua	DRS, 2006	0.6 (0.2–2.2)	7.8 (4.0–14.6)	20 (2–53)	7 (2–13)	26 (1–52)
Panama	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	42 (3–98)	16 (0–40)	58 (7–110)
Paraguay	DRS, 2001	2.1 (0.9–4.9)	3.9 (1.1–13.2)	65 (22–130)	2 (0–9)	68 (14–120)
Peru	DRS, 2006	5.3 (4.3–6.4)	23.6 (19.5–28.3)	2 300 (1 800–2 800)	300 (220–390)	2 600 (2 000–3 100)
Saint Kitts and Nevis	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Saint Lucia	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	1 (0–2)	0 (0–0)	1 (0–1)
Saint Vincent and the Grenadines	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–3)
Suriname	model	2.0 (0.0–6.0)	12.1 (0.0–28.3)	17 (1–39)	3 (0–8)	20 (1–39)
Trinidad and Tobago	model	2.2 (0.0–10.7)	10.8 (0.0–34.5)	14 (1–36)	5 (0–15)	19 (0–37)
United States of America	DRS, 2007	1.1 (0.9–1.3)	3.8 (2.5–5.9)	180 (140–220)	14 (6–24)	190 (150–230)
Uruguay	DRS, 2005	0.0 (0.0–1.1)	6.1 (1.7–19.6)	20 (1–46)	3 (0–7)	23 (1–45)
Venezuela (Bolivarian Republic of)	DRS, 1999	0.5 (0.2–1.3)	13.5 (8.2–21.3)	54 (15–120)	39 (20–63)	93 (37–150)

<sup>a</sup> Estimates based on subnational drug resistance data. DRS = drug resistance surveillance or survey data; CI = confidence interval; MDR-TB = multidrug-resistant TB

En Honduras se desarrolló un proyecto de investigación con la finalidad de identificar: 1) La población con resistencia inicial y adquirida del M. tuberculosis a 4 drogas estándar: Isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomomicina, 2) Correlacionar la asociación entre prueba de susceptibilidad a las drogas y antecedentes de tratamiento previo, 3) Establecer un programa nacional de vigilancia. En un total de 530 casos, 457 nuevos y 73 tratados, se identificó resistencia para isoniazida, rifampicina, y multiresistencia de 5.9%, 2.2% y 1.75% en casos nuevos y 24.7%, 20.5% y 12.32% para casos previamente tratados.<sup>16</sup>

Además de identificar los antifímicos que presentan mayor problema de resistencia, diversos autores se han enfocado a determinar los factores que contribuyen a que se desarrolle este problema:

Smith, informa que la farmacoresistencia está influida por los programas de control escasamente conceptualizados, el suministro irregular de medicamentos y el empleo sin control de los fármacos antituberculosos en el sector privado. <sup>17</sup>

En tanto, Montoro señala que la resistencia a múltiples fármacos, es el resultado de un tratamiento incompleto y se produce cuando los pacientes dejan de tomar los medicamentos durante el tiempo requerido, ya sea porque empiezan a sentirse mejor o porque los médicos y el personal de los servicios de salud prescriben los medicamentos equivocados o una combinación de fármacos inadecuada. <sup>18</sup>

En un estudio llevado a cabo en la ciudad de Nueva York con 856 casos que desarrollaron multifarmacoresistencia y no recibieron tratamiento previo (70% no presentaron infección por el VIH y el 30% restantes de personas infectadas), se identificó que el 57,2% de esta cohorte falleció antes de completar el tratamiento, el 26,5% completó el tratamiento y el 16,8% se transfirió, rechazó el tratamiento o se perdió de vista durante el seguimiento, el 0,2% de los pacientes seguía en tratamiento. <sup>19</sup>

Durante el periodo 1996-2003, se realizó una investigación en Navarra, España, identificando que los inmigrantes y en menor medida los VIH positivos son los pacientes que plantean el mayor problema. <sup>20</sup>

En este aspecto, Sanz y Blasco coinciden en la presencia de farmacoresistencia en inmigrantes, y muestran una asociación estadísticamente significativa de multiresistencia e historia previa de tratamiento antituberculoso. <sup>21</sup>

Fue diagnosticada tuberculosis multifarmacoresistente (TB-MDR) en 127 pacientes italianos. El éxito del tratamiento fue bajo (39%), el 70% de los casos recibió por lo menos tres medicamentos. Los factores pronósticos del éxito del tratamiento fueron: ser casos

nuevos de TB-MDR ([razón de posibilidades] RP 3,45; IC 95% 1,22-9,78; P<0,05) y recibir tratamiento durante 12 meses o más (RP 5,03; IC 95% 11,65-15,31; P<0,05). Los mayores factores de riesgo de TB-MDR en los casos nuevos fueron la inmigración e infección por el virus de inmunodeficiencia humana.<sup>22</sup>

En China fue comparada la prevalencia de resistencia en dos regiones que implementaron la estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado (DOTS en sus siglas en inglés), la región de Deqing que la utilizó durante 10 años y la región de Guanyun solo por 2 años. De 399 pacientes, 283 fueron nuevos casos de TB y 116 fueron previamente tratados. Los índices de resistencia (cuando menos a un medicamento) en nuevos casos fueron 50.4% (67) y 63.4% (95), en Deqing y Guanyun respectivamente (p=0.028), y 67.3% (33) y 83.6% (56), en casos previamente tratados (p=0.0410). El índice de MDR-TB en nuevos casos fue 3.8% (5) en Deqing y 14.7% (22) en Guanyun (p=0.0018), y 16.3% (8), 34.3% (23) en casos previamente tratados (p=0.0305) respectivamente.<sup>23</sup>

Yoshiyama, en el 2005, realizó un estudio retrospectivo de resistencia a isoniazida y rifampicina, la comparación del régimen terapéutico entre los casos que se curaron y los casos que llegaron a ser TB-MDR mostró que los casos curados empezaron tratamiento con 4 medicamentos o más que aquellos casos que empezaron el tratamiento con 3 medicamentos o menos. No tener diabetes fue otro factor para lograr la curación.<sup>24</sup>

La estrategia mundial "Alto a la tuberculosis", considerada a la TB multirresistente como uno de sus componentes principales.<sup>25</sup>

## 1.2 Antecedentes nacionales

En México la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MFR) se reconoce como un problema de salud pública, y el tema es abordado en la Norma Oficial Mexicana para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud (NOM-006-SSA2-1993).<sup>26</sup>

Fue diseñado el Programa de Acción Específico 2007-2012 Tuberculosis, que contiene estrategias orientadas al diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia epidemiológica de esta enfermedad, y en donde se describen los factores que favorecen la farmacorresistencia: Falta de aplicación con calidad de la estrategia TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado), carencia de medicamentos para los tratamientos, falta de recursos económicos para los programas nacionales o estatales y la alta movilidad poblacional.<sup>27</sup>

Se estableció a nivel nacional la Red TAES, que consiste en un equipo multidisciplinario integrado por médico, enfermera, trabajadora social, y autoridades municipales y familiares para garantizar y favorecer el apego al tratamiento.<sup>28</sup>

Otras intervenciones para la contención del problema: 1) Se integró un Comité Estatal de Farmacorresistencia (COEFAR) en cada entidad federativa, 2) Se constituyó el Grupo Nacional de Asesoría en Farmacorresistencia (GANAFAR) conformado por médicos de las principales instituciones del país con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, 3) Se estableció el programa anual de capacitación y actualización en tuberculosis farmacorresistente, dirigido para médicos especialistas ubicados en las 32 entidades federativas con el apoyo de OMS, OPS y Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER).<sup>29</sup>

Fue diseñada una Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos, que aborda de forma integral el problema: antecedentes, estrategias para el tratamiento, laboratorios, reacciones adversas, por mencionar algunos.<sup>30</sup>



No obstante que se han utilizado las estrategias definidas por la OMS para evitar el desarrollo de resistencia, existen diversos factores que contribuyen a que aun este presente: Incumplimiento terapéutico, desabasto institucional, efectos secundarios, fármacos de mala calidad, prescripción incompleta o inadecuada de la quimioterapia, y no incluir varios fármacos al esquema cuando el tratamiento fracasa, favoreciendo con esto la resistencia a múltiples fármacos.<sup>31</sup>

Durante la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en tuberculosis, se estimó la proporción de farmacorresistencia primaria y secundaria, fue determinada la variabilidad regional, y las co-morbilidades asociadas: Diabetes 22% (IC 19,26), VIH-SIDA 2.4% (1.6, 3.7), insuficiencia renal crónica 1.6% (0.9, 2.7), enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.5% (2.6,4.9), consumo de tabaco 16.3 (11.3, 22.8), consumo de alcohol 17.8% (12.7, 24.3), consumo de drogas ilícitas 12.5% (8.7, 17.6). La proporción de casos farmacorresistentes sin historia de tratamiento (n=1727): A un fármaco 11% (9.1, 14) dos fármacos-no MFR 3.3% (2.22, 4.8), MFR 2.3% (1.4, 3.9), sensible 83% (80,83). Con respecto a la proporción de casos con historia de tratamiento (n=202) resistente a un fármaco 17% (8.3, 31), dos fármacos-no MFR 3.0% (1.5, 5.9), MFR 7.2% (3.2, 15), fueron sensibles 73% (57,85).<sup>32</sup>

En nuestro país son limitados los estudios que se han llevado a cabo para identificar los factores que contribuyen a la resistencia, algunas investigaciones revelan lo siguiente:

Desde el año 1995 Sifuentes documentó que la resistencia a fármacos de segunda línea adquiere relevancia por la limitación terapéutica grave que se observa en pacientes con TB-MDR y la probabilidad de muerte, que además existe el riesgo elevado de transmisibilidad entre la población general. La resistencia secundaria refleja el pobre apego terapéutico por parte del paciente. Finalmente, observó una proporción significativa de TB-MDR (20%) en pacientes que habían recibido tratamiento previo con rifampicina, isoniazida y etambutol.<sup>33</sup>

En el estado de Chiapas se estudiaron los factores de riesgo para la resistencia, de un total de 18 pacientes, 13 (72.2%) fueron resistentes a uno o dos fármacos y 10 a dos o más fármacos, de los cuales 3 fueron resistentes a cinco antifímicos. La resistencia más

alta fue a isoniazida (77%). Los factores de riesgo detectados fueron la monoterapia (RM 34.2), los abandonos del tratamiento (RM 6.86), el tiempo prolongado de evolución de la enfermedad (RM 6.40) y los multitratamientos (RM 28.3).<sup>34</sup>

Por otra parte, en Veracruz durante el periodo 1995-1999 se aisló a *M. tuberculosis* en 316 pacientes. Se detectó resistencia a cualquier medicamento en 25.0%; a isoniazida en 6.8%, multirresistencia 6.2%. Los portadores de aislados resistentes a cualquier medicamento tuvieron mayor probabilidad de fracasar (RM 16.9, IC 95% 4.5-63.0) y los que tuvieron multifarmacorresistencia tuvieron mayor probabilidad de requerir retratamiento (RR 24.4, IC 95% 8.8-67.6) y de fallecer (RR 4.0, IC 95% 1.5-10.79). Se documentó que la farmacorresistencia tiene un impacto negativo en la sobrevida y evolución clínica.<sup>35</sup>

Con el objetivo de conocer la farmacorresistencia en ese estado de San Luis Potosí fue desarrollado un estudio durante el periodo 2003-2004, los resultados indicaron una asociación estadística entre farmacorresistencia y tratamientos previos, tratamientos no TAES, prescripción de medicamentos una vez al día, suspensión de tratamiento por falta de medicamentos en la unidad de salud, suspensión de tratamiento por el paciente y tipo de paciente (fracaso, recaída y abandono).<sup>36</sup>

Martínez incluyó a 147 pacientes diagnosticados con TB pulmonar que habían recibido tratamiento previo. Las tasas de curación en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para los pacientes con uno, dos y tres o más tratamientos previos fueron 68.2%, 40.4%, 8.8% ( $p=0.009$ ); de abandono 6.8%, 4.3%, 3.1% ( $p=0.7$ ) y de fracaso 18.2%, 27.7%, 25.0% ( $p=0.6$ ) para cada uno de los grupos, respectivamente. La proporción de TB-MFR fue de 64.4%, 86.3% y 94.4% en cada grupo. El fracaso previo fue predictor independiente de fracaso actual [RM=2.4 (IC 95% 0.9-6.4)  $p=0.04$ ]. Las tasas de curación de acuerdo al patrón de resistencia fueron: monorresistencia 71.4%; multifarmacorresistencia 44.9% y polirresistencia 30.8%.<sup>37</sup>

En el 2007, fue realizado otro estudio en el estado de Chiapas donde se señala que el 97.9% de los pacientes estuvo registrado en los servicios de salud bajo tratamiento

acortado estrictamente supervisado, sin embargo que sólo 22% de los pacientes confirmo esta información.<sup>38</sup>

García, presenta un modelo conceptual para resistencia a los medicamentos antituberculosos que considera 3 factores fundamentales: los relacionados con el paciente, los del contexto y los que están relacionados con el sistema de salud:<sup>39</sup>

- a) Factores relacionados con el paciente: Educación, poder adquisitivo (pobreza, gasto de bolsillo), preferencias para el sector privado.
- b) Factores de contexto: Incidencia de TB, co-infección VIH-TB, producto interno bruto, gasto en salud, investigación y desarrollo, equidad y migración.
- c) Factores relacionados con el sistema de salud: Desempeño del programa de control (TAES, % de retratamiento), Sistema de salud funcional (funcionamiento, justicia, capacidad de respuesta).

Otros de los factores de riesgo para tuberculosis resistente son: fracaso a los re-tratamientos, casos crónicos, exposición a un caso conocido de tuberculosis resistente, fracaso a tratamiento primario, fracaso del tratamiento en el sector privado, pacientes que persisten con baciloscopía positiva al segundo o tercer mes de tratamiento, recaída y regreso después de incumplimiento terapéutico sin fracaso del tratamiento reciente, exposición en instituciones donde hay brotes o alta prevalencia de tuberculosis resistente, residencia en zonas de alta prevalencia de TB-MDR, algunos casos de VIH.<sup>40</sup>

No se dispone de estudios locales.

### **1.3 Panorama epidemiológico**

En el mundo mueren más personas de TB que de cualquier otra enfermedad infecciosa curable. El 98% de la mortalidad por esta enfermedad ocurre en países en desarrollo. Las tasas de mortalidad y morbilidad son más altas en las personas de edad adulta, y los más afectados son los hombres. Las tasas de morbilidad son mucho más altas en los grupos de población desfavorecidos y, por lo general, son mayores en las ciudades que en las zonas rurales.<sup>41</sup>

En el año 1993, la OMS declaró la enfermedad una emergencia mundial, y en 1996 se reconoce a la TB-MDR como un problema de salud pública. Es entonces que durante el 2006 se pone en marcha la Estrategia Alto a la tuberculosis, cuyo objetivo es detener la enfermedad al 2015.<sup>42, 43</sup>

De acuerdo a la OMS, en 2007 se reportaron 9.27 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1.78 millones de defunciones por la enfermedad. Se estiman 13.7 millones de casos prevalentes. El 20% de los casos son resistentes a un antibiótico y el 5.3% son resistentes a isoniazida y rifampicina (TB-MDR).<sup>44</sup>

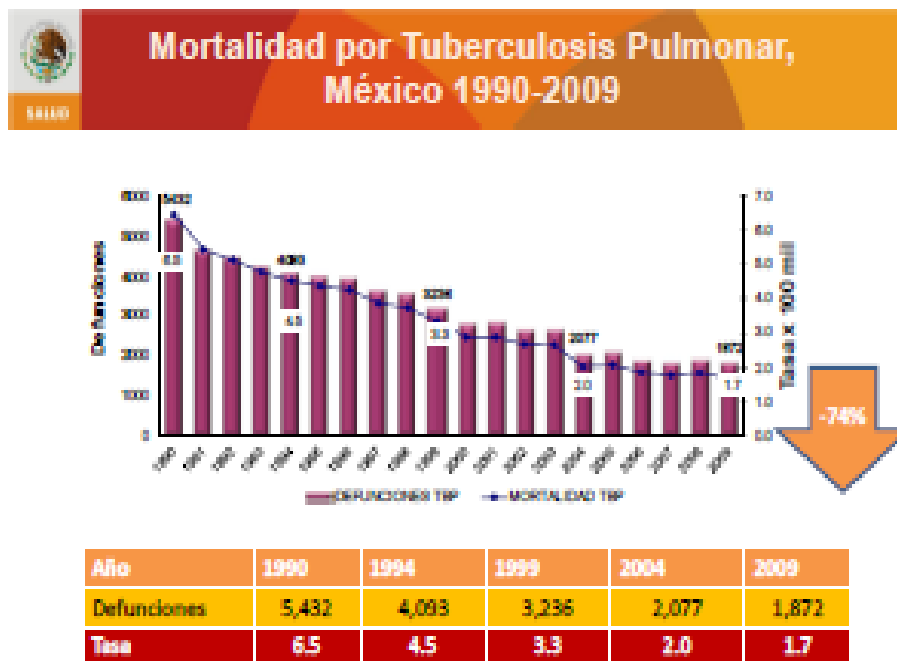
En México se reportaron para 2010, 18122 casos nuevos de TB en todas sus formas: 81.8% pulmonar (14,815 casos nuevos), 1.6% meníngea y 5.7% ganglionar y 10.9% otras formas. El 20.5% de los casos nuevos están asociados a diabetes mellitus, 5.5% VIH/SIDA, 13.3% desnutrición, entre otras. En la Figura No. 1 se muestran la incidencia de TB-MDR por entidad federativa y en la Figura No.2 la mortalidad por tuberculosis pulmonar en México.<sup>45</sup>

**Figura N° 1.** Incidencia de TB-MDR por entidad federativa.



Fuente: Situación actual de la Tuberculosis en México... Avances y desafíos. XV Curso de Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en el Niño y el Adulto. México. 2011.

**Figura N° 2. Mortalidad por tuberculosis pulmonar.**



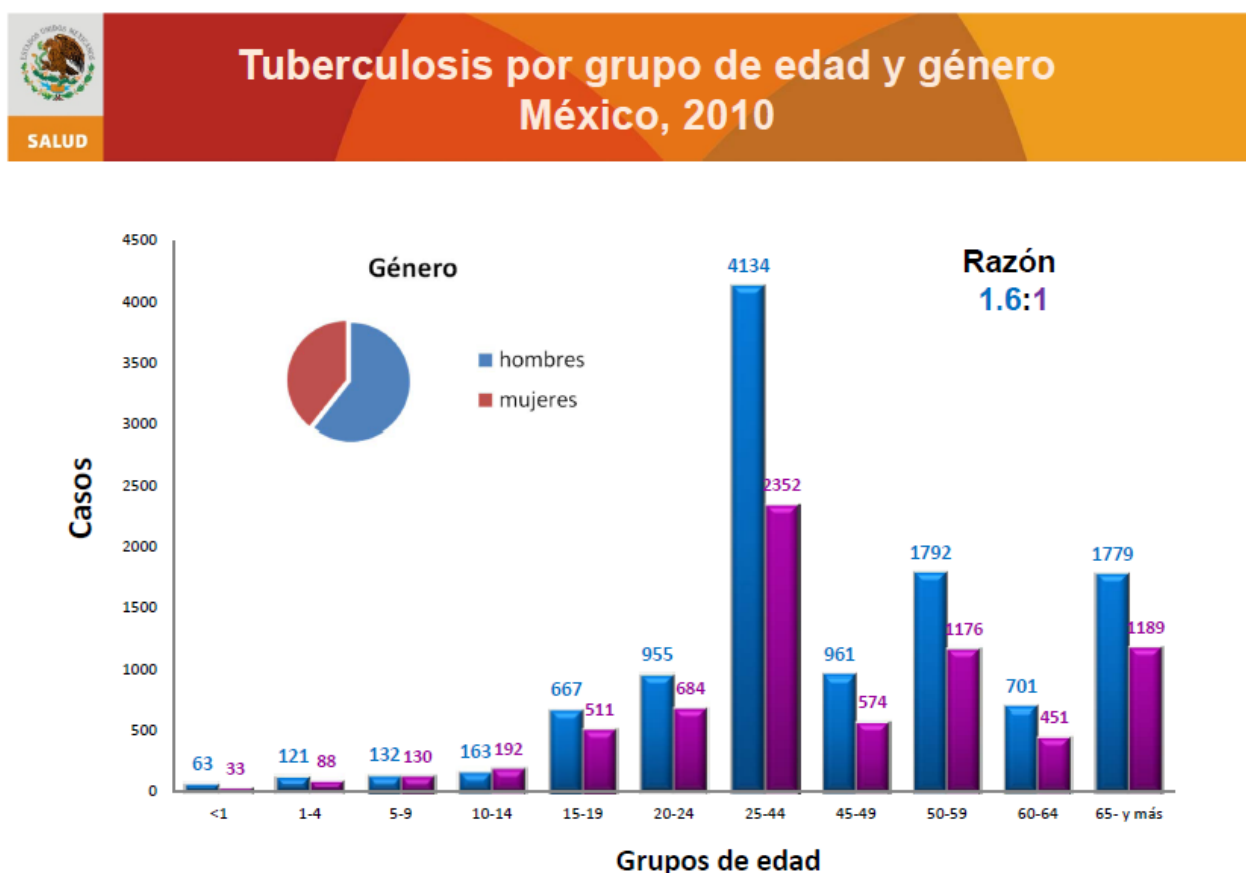
Fuente: Situación actual de la Tuberculosis en México... Avances y desafíos. XV Curso de Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en el Niño y el Adulto. México. 2011.

Se calcula que en 2007 hubo 500,000 casos de TB multirresistente (TB-MDR) en el mundo, el 85% de los cuales corresponden a 27 países (15 de ellos de la Región de Europa). Los cinco países con mayor número de casos de TB-MR estimados son la India, China, la Federación de Rusia, Sudáfrica y Bangladesh. A finales de 2008, 55 países y territorios del mundo habían notificado al menos un caso de TB-XDR. <sup>46</sup>

Según el “Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Fourth Global Report” se estimó que para América durante el 2008 existían cerca de 7 mil casos de TB-MDR entre los casos nuevos de TB que corresponde a un 2.3% y de casi 5 mil entre los casos previamente tratados que corresponde a un 16.4%. <sup>46</sup>

Durante el 2009, Hidalgo notificó 259 casos nuevos de TB en todas sus formas, 87.2% son de la presentación pulmonar y en el 2010 notifica 85.4%, seguido de la presentación ganglionar pleural y ósea. La tuberculosis pulmonar predomina en el sexo masculino (razón 1.2:1), afectando principalmente a las personas de 65 y más años. Referente al nivel de atención donde se detecta casos de tuberculosis, se reporta la consulta externa con un 60%, el 17% en hospitalización y el 7% en contactos examinados, es bien conocido que las personas que son afectadas por esta patología presentan alguna comorbilidad, lo que llega a influir en la presentación y evolución de la enfermedad, en el estado se registra en los casos pulmonares una combinación del 51% con VIH, 12% con diabetes mellitus, y el 7% con desnutrición y alcoholismo. En la Figura. No. 3 se observa la razón de tuberculosis con respecto al género.<sup>47</sup>

**Figura N° 3.** Tuberculosis por grupo de edad y género.



Fuente: Situación actual de la Tuberculosis en México... Avances y desafíos. XV Curso de Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis en el Niño y el Adulto. México. 2011.

De acuerdo a la cohorte de tratamiento primario del 2007 al 2009 se observa que la notificación de casos nuevos con baciloscopia positiva es alrededor de 190, de ellos ingresan a tratamiento primario del 93 al 95%, con éxito de curación del 86 a 89%, la defunción oscila entre 4.7% a 8.33, presentando disminución de los casos que fracasan del 2.7 al 0.56%, el abandono es de 1.5 a 0.5%. Los casos que ingresan a un retratamiento primario presentan un porcentaje menor comparado con los que reciben un tratamiento primario, donde las cifras oscilan de acuerdo al año en éxito de tratamiento de 56% a 68%, defunción del 2.8% a 10.5%, fracasos de 2.8% a 37.5%, abandono del 2.8% a 25% y el 17% de casos no presentan una clasificación. <sup>47</sup>

Es relevante considerar que los pacientes que han fracasado a un retratamiento o a un tratamiento primario así como los abandonos están considerados como un grupo de riesgo para desarrollar tuberculosis farmacorresistente, y con riesgo mayor son los casos donde existe alguna co-morbilidad en ellos. <sup>47</sup>

El estado cuenta con 13 jurisdicciones sanitarias, todas reportan casos de tuberculosis, observándose mayor número de reportes en Huejutla, Molango, Zimapan, Pachuca y Tulancingo. Con relación a los casos con Tuberculosis Fármacorresistente, se tienen registrados en el sistema de información MACRO-TB-MFR a 16 casos, de los cuales 13 son atendidos en los SSH y 3 en IMSS Oportunidades. <sup>47</sup>

## CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

### 2.1 Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es uno de los padecimientos más antiguos que afectan a la especie humana, se estima que el bacilo causal tiene una antigüedad de entre 15,300 a 20,400 años. En una enfermedad infecciosa crónica que afecta mayoritariamente al sistema respiratorio, ataca al estado general y si no es tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece.<sup>48</sup>

Al igual que el resto de las enfermedades infecciosas, la cadena epidemiológica de la TB necesita de: 1) Un agente causal que produzca la enfermedad, 2) Un reservorio y fuente de infección donde se aloje el microorganismo; 3) Un mecanismo de transmisión, y 4) un huésped susceptible de enfermar.<sup>49</sup>

El agente causal se incluye taxonómicamente, en el orden *Actinomycetales* y en la familia *Mycobacteriaceae*. La enfermedad se produce por uno de los cuatro microorganismos que integran el complejo *M. tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, y *M. canettii*. Desde el punto de vista sanitario la gran mayoría de los cuadros clínicos es producido por *M. tuberculosis*.<sup>50</sup>

Es un microorganismo con forma bacilar, muy resistente al frío, a la congelación y a la desecación, de forma contraria, muy sensible al calor, luz solar y luz ultravioletas. Al no encontrar una situación favorable (baja tensión de oxígeno y pH bajo), entra en un estado de latente, demorando su multiplicación desde varios días hasta muchos años, condición que favorece la perpetuación de la endemia.<sup>51</sup>

El reservorio fundamental de *M. tuberculosis* es el hombre, bien el sano infectado o el enfermo, la población sana puede ser portadora a lo largo de años y pueden pasar a ser enfermos si se produce inmunodeficiencia. Los enfermos tienen una capacidad infectante según la localización y lo avanzado de la enfermedad. La forma más infectante es la TB pulmonar, que tienen la capacidad de eliminar bacilos al exterior, razón por la cual, el



mecanismo de transmisión más importante es a la vía aerógena. El hombre enfermo al hablar, cantar reír, estornudar y, sobre todo, al toser, elimina microgotas, en forma de aerosol, cargada de micobacterias, las de 1-5  $\mu\text{m}$  se consideran realmente infecciosas, por alcanzar y depositarse en la región alveolar. Se estima que debe llegar un mínimo de 10 a 200  $\mu\text{m}$  para que surja la infección. La condición ideal para multiplicarse es la parte distal del pulmón por existir una elevada tensión de oxígeno.<sup>52</sup>

Los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65-70 años, son más vulnerables a padecer la enfermedad, por el discreto grado de inmunodeficiencia que se puede presentar en estas edades. Afecta con mayor frecuencia a varones (60-70%) que a mujeres. Entre los factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, se encuentran: Infección por VIH, neoplasias sólidas, silicosis, hemodiálisis, fármacos inmunosupresores, hemofilia, bajo peso corporal, diabetes mellitus, fumadores importantes.<sup>52</sup>

Los primeros síntomas suelen ser cansancio, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso, en tanto que en las fases avanzadas adquieren importancia los síntomas de localización, como tos, dolor torácico, sangre en el esputo y ronquera.<sup>53</sup>

La intradermorreacción es un modo simple y rápido de diagnosticar infección tuberculosa. El antígeno empleado es la tuberculoproteína (tuberculina), extracto purificado de cultivo de *M. tuberculosis* y estandarizado según un patrón internacional. Se denomina PPD (Derivado Proteico Purificado). Se administra por vía intradérmica mediante la técnica de *Mantoux*, que consiste en inyectar 0.1 cc (2.5 o 5 unidades) en la cara anterior del antebrazo. La lectura se hace a las 48-72 horas, valorándose de acuerdo a la siguiente escala y midiéndose de modo transversal la zona de induración: negativa  $\leq 5\text{mm}$ , dudosa 6 a 9 mm, positiva  $\geq 10\text{ mm}$ .<sup>54</sup>

Un gran número de personas infectadas no presentan síntomas. Si el sistema inmunitario esta íntegro, las bacterias pueden permanecer inactivas en los ganglios linfáticos parahiliares (tuberculosis latente) durante muchos años. Las personas infectadas por el VIH están en mayor riesgo de sufrir una reactivación de la infección latente, debido a la depresión de su sistema inmunitario.<sup>55</sup>

El diagnóstico de tuberculosis puede hacerse en forma confiable en el laboratorio demostrando la presencia de bacilos en una muestra de la lesión por medio de la baciloscopia (examen microscópico) o el cultivo. Para que la baciloscopia sea positiva es preciso que la muestra tenga como mínimo, entre 5.000 y 10.000 bacilos por mililitro de muestra. Este alto contenido de bacilos se encuentra en los pacientes con tuberculosis pulmonar, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada y con lesiones cavitadas.<sup>56</sup>

El cultivo complementa a la baciloscopia ya que permite poner en evidencia bacilos viables presentes en escasa cantidad en una muestra de lesión, caracterizarlos para certificar que sea el bacilo de la tuberculosis y conocer si es sensible o resistente a los medicamentos antituberculosos.<sup>57</sup>

## **2.2. Tratamiento**

La base del control de la TB es la administración de la quimioterapia estandarizada a todos los casos confirmados. Esto debe hacerse bajo condiciones del manejo de los casos con apoyo técnico y social, con la observación directa de tratamiento, con la finalidad de asegurar la adhesión al tratamiento, evitar la aparición de las formas farmacorresistentes y garantizar la curación de la enfermedad.<sup>58</sup>

El Programa de Acción a Tuberculosis apoyando en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional de Lucha Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) recomienda incluir a todos los pacientes nunca antes tratados a un esquema de tratamiento primario acortado con cuatro fármacos antituberculosos. Fundamentado en lo siguiente: a) La asociación adecuada de fármacos evita la selección de cepas mutantes resistentes. b) La proyección del tratamiento a seis, ocho y dieciocho meses disminuye la capacidad infectante del bacilo y evita recaídas. C) La administración del tratamiento en presentaciones combinadas para el tratamiento primario acortado y retratamiento primario garantiza concentraciones séricas efectivas de los fármacos y facilita la supervisión del tratamiento.<sup>59</sup>

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar aproximadamente durante 25 semanas, hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: fase intensiva, 60 dosis (diario de lunes a sábado con 300mg isoniazida (H), 600 mg rifampicina (R), 1500mg pirazinamida (Z), 1200mg etambutol (E); y fase de sostén, intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis de 800 mg isoniazida (H) y 600mg rifampicina (R).<sup>60</sup>

Cuando el paciente abandona, recae o fracasa con el tratamiento primario se ingresará entonces al retratamiento primario, consistente en dos meses de HRZE y estreptomina (S), un mes con HRZE y cinco meses con HRE tres veces a la semana; con este esquema, se espera un 80% de éxito en general y hasta un 60% en los casos farmacorresistentes. Los casos que fracasan con el retratamiento primario ingresarán al retratamiento estandarizado que incluye fármacos de segunda línea: kanamicina (Km), ofloxacino (Ofx), protionamida (Pto), cicloserina (Cs). Estos pacientes deben someterse a seguimiento trimestral con cultivos; si a los 12 meses aún se identifica *Mycobacterium tuberculosis* se clasificarán como fracaso, requiriendo tratamiento individualizado basado en los resultados de las pruebas de sensibilidad, con asesoría del personal especializado del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).<sup>61</sup>

En la actualidad está ampliamente aceptado que la quimioterapia de la TB debe basarse en dos importantes consideraciones bacteriológicas: la asociación de fármacos para prevenir la aparición de resistencias y la necesidad de mantener durante largo tiempo la quimioterapia para poder matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico y evitar recaída.<sup>62</sup>

La evaluación del tratamiento debe realizarse con los criterios clínico y bacteriológico, realizando estudio clínico y baciloscopia mensual y cultivos al 3er., 6o., 9o., 12 y 18 meses.<sup>63</sup>

### 2.3 Farmacorresistencia en tuberculosis

A partir de la introducción de los antibióticos el destino de los pacientes con esta enfermedad cambia radicalmente, el primer medicamento utilizado fue la sulfanilamida (1938), seguida de la promina (1943), penicilina (1941). Sin embargo, no es hasta el descubrimiento de la estreptomina (S) en el año 1943 y su uso en TB humana desde 1944, que la enfermedad se convirtió en curable a partir de la década de los 50, el descubrimiento de este antibiótico y el inicio de la etapa quimioterápica fue el avance más importante. Es durante el año 1944 que se utiliza el ácido para-amino-salicílico (PAS), con el inconveniente de elevada toxicidad. No obstante, el principal problema de la utilización de estos medicamentos fue la aparición de gérmenes resistentes. A finales de la década de los 1940, se identificó que la resistencia era un problema provocado por el hombre, como consecuencia de un mal manejo terapéutico, individual o colectivo de los enfermos.<sup>64</sup>

Se debe sospechar farmacorresistencia en todo paciente con tuberculosis que curse con recaída, múltiples abandonos y fracaso a un esquema de retratamiento primario.<sup>65</sup>

Se entiende por farmacorresistencia en tuberculosis, al concepto microbiológico en el que un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* aislado de un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos antituberculosos.<sup>66</sup>

La farmacorresistencia se clasifica:<sup>67</sup>

1. Monorresistencia confirmada. Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a un medicamento antituberculosis de primera línea.
2. Polirresistencia confirmada: Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* a más de un medicamento antituberculosis de primera línea distinto de isoniazida y rifampicina.

3. Multifarmacoresistencia confirmada (TB-MFR): Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.
4. Tuberculosis con resistencia extendida (TB-XFR): Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina).

La resistencia en pacientes sin tratamiento previo, anteriormente llamada primaria, es la resistencia que aparece en pacientes que no han recibido tratamiento para TB con anterioridad o que han sido tratados durante menos de un mes. Habitualmente se detecta luego del fracaso terapéutico, alarga el período de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales.<sup>67</sup>

La resistencia en pacientes con tratamiento previo, anteriormente llamada adquirida, es la que aparece en pacientes que han realizado tratamientos antituberculosis anteriores de duración igual o mayor a un mes. Su ocurrencia es más probable que la de sin tratamiento previo.<sup>67</sup>

Para los pacientes que han recibido un tratamiento previo, es necesario considerar las siguientes definiciones:<sup>68</sup>

- Nuevo “es el paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculosis, o quien recibió el tratamiento por menos de un mes”.
- Se entiende por recaída a “la presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación”.
- Por fracaso de tratamiento, a “la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmada por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el tratamiento, tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo”.
- En tanto que el abandono, “es la interrupción del tratamiento contra la tuberculosis, durante 30 días o más”.

## **CAPÍTULO 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **3.1. Pregunta de investigación**

Las características patológicas de la TB, la convierten en una enfermedad sumamente compleja, pero en los últimos 50 años han sido varios factores que han incidido en su reemergencia y su ubicación como una de las enfermedades más importantes y con serias repercusiones para la salud pública actual y futura. Sin duda por su magnitud e impacto socio-biológico destacan: La pobreza, los sistemas diagnósticos, su asociación con el virus de la inmunodeficiencia humana; la resistencia a medicamentos.<sup>69</sup>

Los tratamientos prolongados para la atención de la resistencia a medicamentos, así como los costos que se derivan de la misma, aunado a la falta de disponibilidad de fármacos de segunda línea, hacen que la TB farmacorresistencia se ubique en un problema prioritario a atender dentro de los programas de salud.<sup>70</sup>

Considerando lo anterior, en el presente trabajo pretende identificar:

¿Cuáles son los factores asociados a la aparición de farmacorresistencia, en pacientes con tuberculosis pulmonar que fueron atendidos en los Servicios de Salud de Hidalgo durante el periodo 2001-2011?

## **CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS**

Los pacientes con tuberculosis pulmonar que son atendidos en los Servicios de Salud de Hidalgo desarrollan farmacorresistencia por la administración de tratamientos previos, falta de apego al tratamiento o por la presencia de enfermedades concomitantes.

Hipótesis nula: La exposición a tratamientos previos, desapego al tratamiento o enfermedades concomitantes en los pacientes con tuberculosis pulmonar que desarrollaron farmacorresistencia no es diferente a los que no desarrollaron farmacorresistencia.

Hipótesis alterna: La exposición a tratamientos previos, desapego al tratamiento o presencia de enfermedades concomitantes en los pacientes con tuberculosis pulmonar que desarrollaron farmacorresistencia es diferente a los que no desarrollaron farmacorresistencia.

## CAPÍTULO 5. JUSTIFICACIÓN

*M. tuberculosis* ha ido desplazándose hacia las poblaciones más vulnerables, en zonas donde la extrema pobreza no sólo asegura la subsistencia y transmisión, sino la falta de recursos económicos para combatirlo. Es considerada la enfermedad infecciosa más importante que existe en el mundo y el patógeno que mayor número de muertes sigue produciendo. Los países de escasos recursos son los más afectados.<sup>70</sup>

En México, la resistencia bacteriana a uno o más de los medicamentos antituberculosos es un factor limitante para garantizar la curación del 100% de los pacientes y por ende el control de la enfermedad. Por lo anterior, tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, sobre todo si consideramos que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso, además requiere de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, por lo que el apego al tratamiento es difícil.<sup>71</sup>

El Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, informó que durante el año 2008 se notificaron 18,210 casos de tuberculosis al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). De los casos prevalentes, de 2000 a 2009, 826 son farmacorresistentes (165 casos (20%) se asocian con diabetes mellitus, 91 (11%) son menores de 19 años y 66 (8%) tienen VIH/SIDA). 644 casos farmacorresistentes recibieron tratamiento: 555 (86%) son multifarmacorresistentes (TB-MFR), 84 (13%) son polirresistentes y 5 (0.7%) son extremadamente farmacorresistentes (TB-XFR). Doce estados concentran 625 de los casos farmacorresistentes: Veracruz, Tamaulipas, Nuevo León, San Luis Potosí, Chihuahua, Puebla, Oaxaca, Estado de México, Guerrero, Michoacan, Sinaloa, Baja California.<sup>71</sup>



La resistencia a fármacos antituberculosis y específicamente la TB-MDR, en casos nunca antes tratados y con tratamientos previos, ha sido ampliamente estudiada en las regiones de América y representa un obstáculo para el control de la tuberculosis. En México, en el estudio de farmacoresistencia realizado en 1997 en tres entidades federativas (Baja California, Oaxaca y Sinaloa), se identificó una resistencia primaria de 14.1% a isoniazida y 2.4% de MDR en casos sin tratamiento previo. En casos previamente tratados, la MDR fue de 22.4%. <sup>71</sup>

La OMS estima que durante el 2008 ocurrieron 440,000 casos de tuberculosis MDR (3.6% de los casos de tuberculosis), de estos, 360,000 fueron casos nuevos y recaídas y 94,000 fueron en individuos previamente tratados. La India y China tienen cerca del 50% de los casos, seguido por Rusia (9%). Se estimó que la tuberculosis MDR causó 150,000 muertes durante el 2008. <sup>72</sup>

Otra de las principales preocupaciones en torno a este tema es el costo extremadamente elevado del tratamiento. Solo el precio de los medicamentos es entre 50 y 200 veces mayor que el del tratamiento que debe seguir un paciente que sufre tuberculosis sin ningún tipo de resistencia a los fármacos. <sup>73</sup>

Los datos varían en gran medida según la localización geográfica, el tipo de comunidad y la categoría de establecimiento sanitario. Por consiguiente, la vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos es esencial para disponer de información sobre la magnitud y la tendencia de las prevalencias de resistencia por fármaco, la definición de los grupos de riesgo, lo que permite formular y evaluar las directrices del tratamiento, programas de control y vigilar el efecto de las intervenciones. <sup>74</sup>

## **CAPÍTULO 6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general:**

Identificar y analizar los factores asociados a la aparición de farmacorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar que fueron atendidos en Servicios de Salud de Hidalgo durante el periodo 2001 - 2011.

### **6.2 Objetivos específicos:**

6.2.1 Caracterizar a la población en estudio.

6.2.2 Caracterizar la sensibilidad o resistencia de los fármacos en los casos.

6.2.3 Establecer la asociación entre tratamientos previos y el desarrollo de farmacorresistencia.

6.2.4 Establecer la asociación entre tratamiento no supervisado por el personal de salud y el desarrollo de farmacorresistencia.

6.2.5 Establecer la asociación entre enfermedades concomitantes y el desarrollo de farmacorresistencia.

6.2.6 Establecer la asociación entre falta de adherencia al tratamiento y el desarrollo de farmacorresistencia.

## **CAPÍTULO 7. MATERIAL Y MÉTODO**

### **7.1 Diseño del estudio.**

Se realizó un estudio analítico, casos y controles.<sup>75</sup>

### **7.2 Ubicación espacio-temporal.**

La información fue obtenida a partir de la revisión de expedientes clínicos de pacientes con tuberculosis pulmonar que fueron atendidos en los Servicios de Salud de Hidalgo durante el periodo 2001-2011.

### **7.3 Selección de la población de estudio.**

#### **CASO**

#### **7.3.1 Criterios de inclusión**

- Sexo indistinto.
- Residente habitual de la entidad.
- Paciente con diagnóstico de tuberculosis comprobado por baciloscopía, cultivo o histopatología.
- Edades entre 15 a 80 años.
- Atendido en los SSH durante el periodo 2001-2011.
- Resistencia a cualquier antituberculosos confirmada mediante prueba de sensibilidad o cultivo.

#### **7.3.2 Criterios de exclusión**

- Paciente con tuberculosis extrapulmonar.
- Paciente referido para su atención a otra entidad federativa.
- Menores de 15 años.

#### 7.3.3 Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos con datos incompletos del tratamiento farmacológico o información ilegible.
- Pacientes con VIH positivo o SIDA.

### CONTROL

#### 7.3.4 Criterios de inclusión

- Paciente con tuberculosis pulmonar clasificado como curado al final del tratamiento.
- Misma edad y sexo que el caso.
- Seleccionado mediante tabla de números aleatorios, a partir del reporte de casos de la Plataforma única de información, módulo Tuberculosis.
- Paciente atendido en los SSH durante el periodo 2001-2011.

#### 7.3.5 Criterios de exclusión

- Paciente con tuberculosis extrapulmonar.
- Paciente referido para su atención a otra entidad federativa.
- Menores de 15 años.

#### 7.3.6 Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos con datos incompletos del tratamiento farmacológico o información ilegible.
- Pacientes con VIH positivo o SIDA.

### **7.4 Diseño muestral o técnica de muestreo.**

La selección de la muestra fue determinada con método no probabilístico a conveniencia del investigador, constituida por el total de casos registrados en el Sistema de información MACRO-TB-MFR al mes de abril de 2011.

## **7.5 Tamaño de la muestra.**

No se estimó un tamaño muestral, se analizaron los 13 casos registrados en el Sistema de información MACRO-TB-MFR al mes de abril de 2011, con fecha de inicio de tratamiento en los SSH en el 2001.

## **7.6 Fuentes de información, instrumento de medición y técnicas**

Se diseñó el instrumento de recolección de datos (Anexo 1) utilizando como referencia el “Cuestionario de información clínica para adultos de 18 años o más” de la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia en Tuberculosis”, también se utilizaron el resumen clínico de caso con tuberculosis multifarmacorresistente, Cronograma farmacológico detallado, Escala de riesgo de abandono de tratamiento de pacientes con tuberculosis, Dictamen por el COEFAR, Ficha de Notificación Inmediata de inicio, interrupción y fin de tratamiento de TB-MFR. Los items fueron adaptados para cumplir los objetivos de esta investigación.

Se realizó una prueba piloto con expedientes no considerados dentro del estudio, lo que permitió lograr la adecuación del mismo. Fue validado el instrumento de recolección de datos (ver anexo 1).

## **7.7 Operacionalización de variables**

Las variables consideradas fueron tomadas de la literatura y su definición operacional y codificación se encuentran descritas en el Anexo 2.

## **CAPÍTULO 8. ANÁLISIS**

Se utilizaron técnicas gráficas y analíticas de la estadística descriptiva tanto para la caracterización sociodemográfica de la población objeto de estudio como para la sensibilidad de los casos a los tratamientos farmacológicos. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado al 0.05 de probabilidad para detectar posibles asociaciones entre los tratamientos previos, las enfermedades concomitantes, los tratamientos farmacológicos recibidos, la adherencia y el seguimiento al tratamiento con la farmacorresistencia desarrollada por los pacientes. Además, se determinó la razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% para la farmacorresistencia.

Se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 15.0 para el análisis de los datos.

## **CAPÍTULO 9. GARANTÍA DE CALIDAD DE LA INFORMACIÓN**

Para evitar los errores, los expedientes fueron revisados en dos ocasiones y la base de datos fue examinada para identificar discrepancias en la información.

## **CAPÍTULO 10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

En este estudio prevaleció el criterio de respeto a la dignidad y la privacidad del sujeto de investigación. Correspondió a una investigación sin riesgo por emplear técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, que consideró la revisión de expedientes clínicos; y en donde no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos sujeto de estudio. Lo anterior se sustentó en Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I. Artículo 17. <sup>76</sup>



## CAPÍTULO 11. RESULTADOS

### Características de la población de estudio.

La distribución por jurisdicción tuvo su mayor representación en Huejutla (31%), seguida de Pachuca (15%), Molango (13%) y Tula (10%). Las restantes jurisdicciones tuvieron una presencia muy escasa, como se aprecia en la Tabla N° 2.

**Tabla N° 2.** Distribución de la población en estudio por jurisdicción.

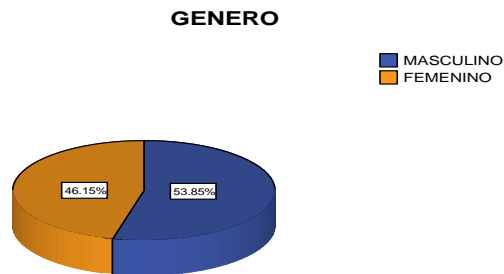
JURISDICCIÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
ACTOPAN	3	7.7	7.7
HUEJUTLA	12	30.8	38.5
HUICHAPAN	1	2.6	41.0
IXMIQUILPAN	3	7.7	48.7
METZTITLAN	1	2.6	51.3
MOLANGO	5	12.8	64.1
OTOMI-TEPEHUA	2	5.1	69.2
PACHUCA	6	15.4	84.6
TULA	4	10.3	94.9
ZIMAPAN	2	5.1	100.0
Total	39	100.0	

Los municipios del estado fueron divididos de la siguiente forma:

- Municipio prioritario TB
- Municipio población indígena
- Municipio alta marginación
- Municipio migración

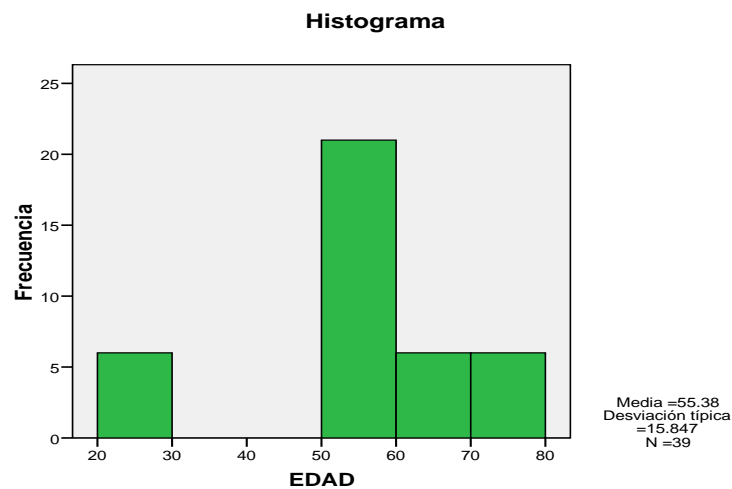
Del grupo de estudio, 54% correspondieron al sexo masculino y 46% al sexo femenino. (Figura N° 4).

**Figura N° 4.** Distribución por género.



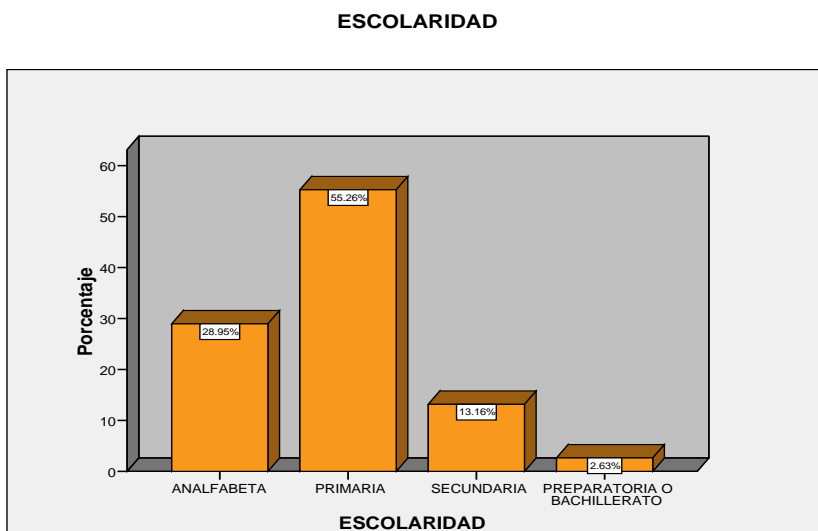
La edad varió de 20 años a 78 años, presentando una distribución sesgada ligeramente a la izquierda, con varias modas, como se aprecia en la Figura N° 5. El promedio de edad fue de 55 años  $\pm$  16 y la mediana también fue igual a 56.

**Figura N° 5.** Distribución por grupo de edad.



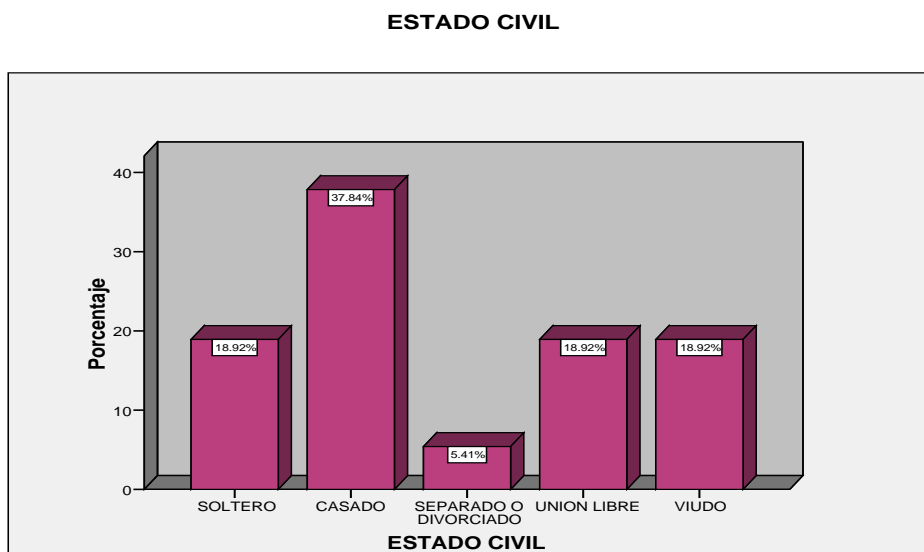
La escolaridad que predominó fue la primaria (54%) seguido por analfabetos (28%) y secundaria (13%), lo que indica la baja escolaridad de la población seleccionada. (Figura N° 6).

**Figura N° 6.** Distribución por escolaridad.



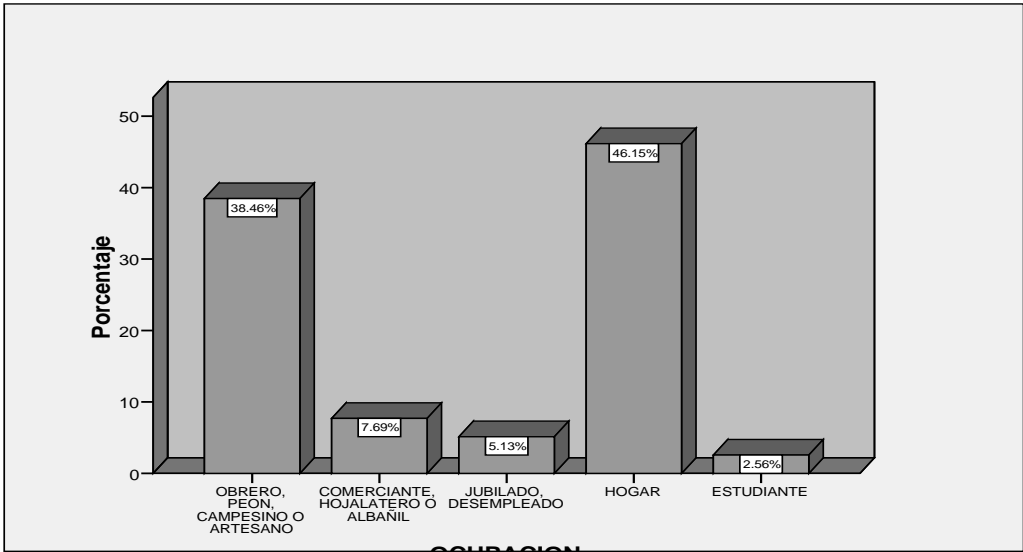
El estado civil más frecuente fue casado con 36% del total, y los solteros, viudos o en unión libre estuvieron representados con 18% respectivamente. (Figura N° 7 )

**Figura N° 7.** Distribución por estado civil.



La ocupación predominante fue ama de casa (46%), seguidos por los obreros, campesinos, etc. con 39% del total, el grupo de desempleado y jubilado tuvieron 5% y únicamente hubo un estudiante. (Figura N° 8).

**Figura N° 8.** Distribución por ocupación



En cuanto a las condiciones de vida, la mayoría declaró vivir en una vivienda regular (71%), con agua (77%) y luz (94%), aunque sólo 51% de ellas tienen drenaje; 20% sufren hacinamiento, 48% conviven con animales y no hay antecedentes sobre la migración de la mayoría de los encuestados.

## Tratamientos farmacológicos

La Tabla No.3 se muestra el tiempo durante el cual el grupo de estudio recibió un tratamiento antifímico de forma continua o intermitente. A los controles se les administró el esquema primario por 6 meses, sólo un control requirió la administración de medicamento por 9 meses. En comparación con los casos, que tomaron los medicamentos de 1.3 a 11.5 años, con una media de 3.55 años.

**Tabla N° 3.** Tiempo en tratamiento.

		FARMACORRESISTENCIA		Total
		NO	SI	
TIEMPO EN TRATAMIENTO	.5	25	0	25
	.8	1	0	1
	1.3	0	1	1
	2.3	0	1	1
	2.4	0	1	1
	3.0	0	1	1
	3.3	0	2	2
	3.4	0	1	1
	5.0	0	2	2
	5.3	0	1	1
	7.5	0	1	1
	8.0	0	1	1
	11.5	0	1	1
Total		26	13	39

A continuación se relacionan las frecuencias de ocurrencia de sensibilidad o resistencia a fármacos de primera y segunda línea. Como se aprecia en la Tabla N° 4, la mayoría de los pacientes son resistentes a los medicamentos de primera línea: Isoniazida (100%), rifampicina (92.3%), pirazinamida (61.5%), etambutol (53.8%), estreptomina (53.8 %). Con respecto a los fármacos de segunda línea los que presentaron resistencia fueron amikacina (7.7%), kanamicina (46.2%), capreomicina (7.7%), ofloxacino (15.4%), etionamida (23.1%), protionamida (7.7%).

**Tabla N° 4. Sensibilidad a fármacos**

MEDICAMENTO	RESISTENTE	SENSIBLE
ISONIAZIDA	13	0
RIFAMPICINA	12	1
PIRAZINAMIDA	8	5
ETAMBUTOL	7	6
ESTREPTOMICINA	7	6
AMIKACINA	1	7
KANAMICINA	6	2
CAPREOMICINA	1	6
OFLOXACINO	2	5
ETIONAMIDA	3	3
PROTIONAMIDA	1	1

Para los antifímicos de primera línea la media para el desarrollo de resistencia fue de 3.62 fármacos. En comparación con los de segunda línea con una media de 2.29.

El patrón de resistencia de los casos se describe en la Tabla N° 5:

**Tabla N° 5.** Patrón de resistencia.

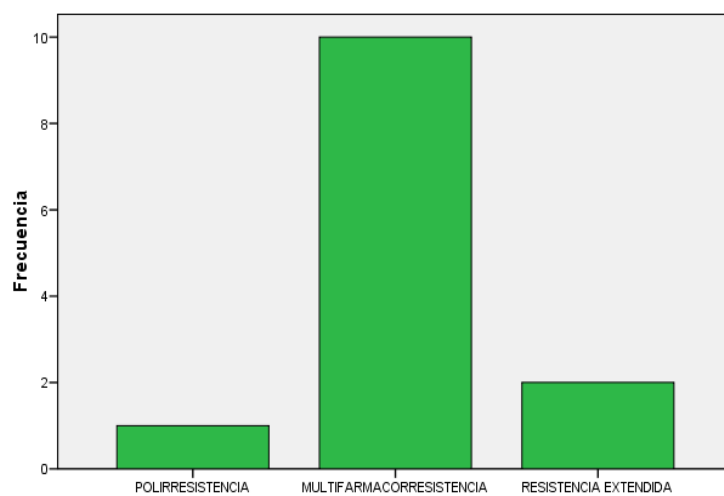
PATRON DE RESISTENCIA	1a LINEA	2a LINEA
H+R+E+S+Km+Eto	4	2
H+R+Z	3	
H+R+Z+E+S+Km	5	1
H+R	2	
H+R+Z+Pto	3	1
H+R	2	
H+R+Z+E+S	5	
H+R+Z+E+S	5	
H+R+Z+E+Km	4	1
H+Z+E+S+Am+Km+Cm	4	3
H+R+Km+Ofx+Eto	2	3
H+R+S	3	
H+R+Z+E+S+Km+Ofx+Eto	5	3

**1a Línea:** Isoniazida (H), Rifampicina (R),  
Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomina (S),

**2a Línea:** Kanamicina (Km), Amikacina (Am),  
Capreomicina (Cm), Etionamida (Eto), Protionamida  
(Pto), Ofloxacina (Ofx)

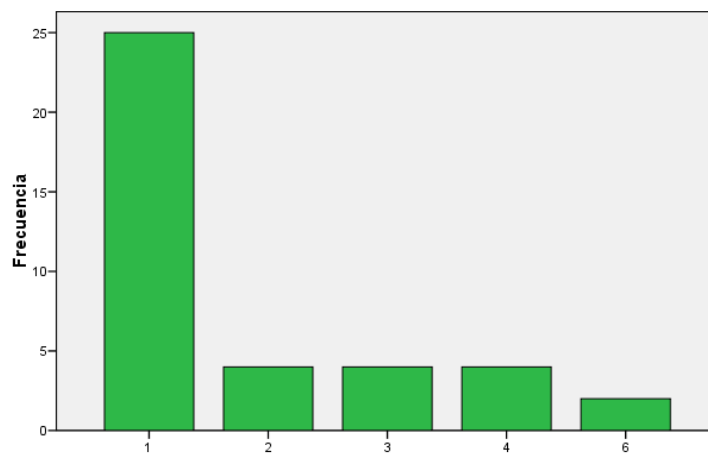
Con respecto a la clasificación de resistencia, el 76.9% fueron multifarmacorresistente, el 15.4% tuvo resistencia extendida y 7.7% fue polirresistente, ninguno presentó monorresistencia como se muestra en la Figura N° 9:

**Figura N° 9.** Clasificación de la resistencia.



La indicación de 1.04 tratamiento fue suficiente para la curación de los controles. En tanto que en los casos fueron requeridos de un mínimo de 2 tratamientos y como máximo 6 esquemas, con una media de 3.54, como se indica en la Figura N° 10.

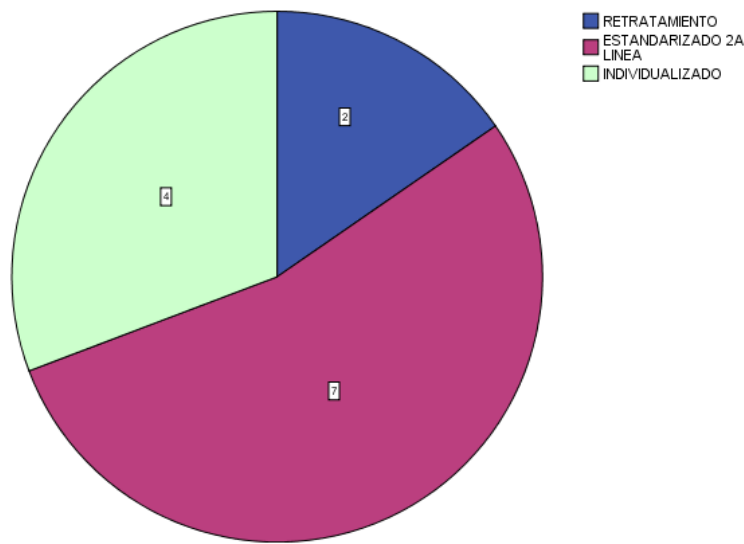
**Figura N° 10.** Tratamientos prescritos





El 15% de los casos recibió retratamiento, el 54% un tratamiento estandarizado segunda línea y el 31% tratamiento individualizado, como se muestra en la Figura N° 11. A todos los controles se les prescribió el tratamiento primario.

**Figura N° 11.** Tratamiento recibido.



A continuación se presentan los resultados de los esquemas de la pirámide de tratamiento:

Con la administración del tratamiento primario con los 4 fármacos de primera línea, los 26 controles se curaron. En los casos: 5 curaron, 7 presentaron fracaso 7 fracasos (53.84%) y un paciente abandonó el tratamiento, como se observa en la Tabla No. 6

**Tabla N° 6.** Resultado del tratamiento primario.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CURADO	31	79.5	79.5	79.5
	ABANDONO	1	2.6	2.6	82.1
	FRACASO	7	17.9	17.9	100.0
	Total	39	100.0	100.0	

En los pacientes que recibieron un retratamiento primario, el 18.18% de ellos curó, 9.09% abandonaron tratamiento, el 72.73 % presentó fracaso, como se muestra en la Tabla No.7.

**Tabla N° 7.** Resultado del retratamiento primario.

		RETRATAMIENTO PRIMARIO	Total
		SI	
RESULTADO	CURADO	2	2
RETRATAMIENTO PRIMARIO	ABANDONO	1	1
	FRACASO	8	8
Total		11	11

En el tratamiento estandarizado que el 14.29% de los casos curó, 28.57% abandonaron tratamiento, 42.86% continua en tratamiento, como se indica en la Tabla No. 8.

**Tabla N° 8.** Resultado tratamiento estandarizado.

		CLASIFICACION DEL PACIENTE	Total
		CASO	
RESULTADO	CURADO	1	1
TRATAMIENTO ESTANDARIZADO	ABANDONO	2	2
	EN TRATAMIENTO	3	3
	SIN INFORMACION	1	1
Total		7	7

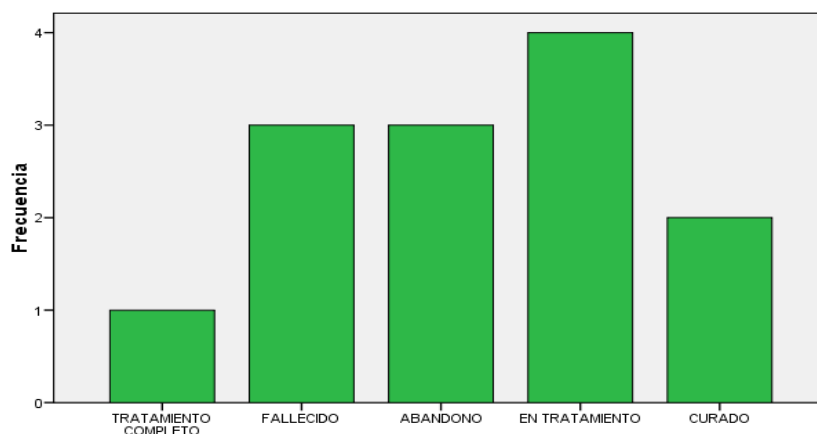
La mitad de los pacientes que recibieron un esquema individualizado abandonaron el tratamiento, como se establece en la Tabla No..9.

**Tabla N° 9.** Resultado del tratamiento individualizado.

		CLASIFICACION DEL PACIENTE	Total
		CASO	
RESULTADO	ABANDONO	2	2
TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	EN TRATAMIENTO	1	1
	SIN INFORMACION	1	1
Total		4	4

Al final del estudio el 15% de los casos había curado, el 8% terminó el tratamiento, el 23% abandonó tratamiento, el 23% murió y el 31% continuaba en tratamiento. Estos datos se consideran en la Figura N° 12.

**Figura N° 12.** Clasificación final del caso.

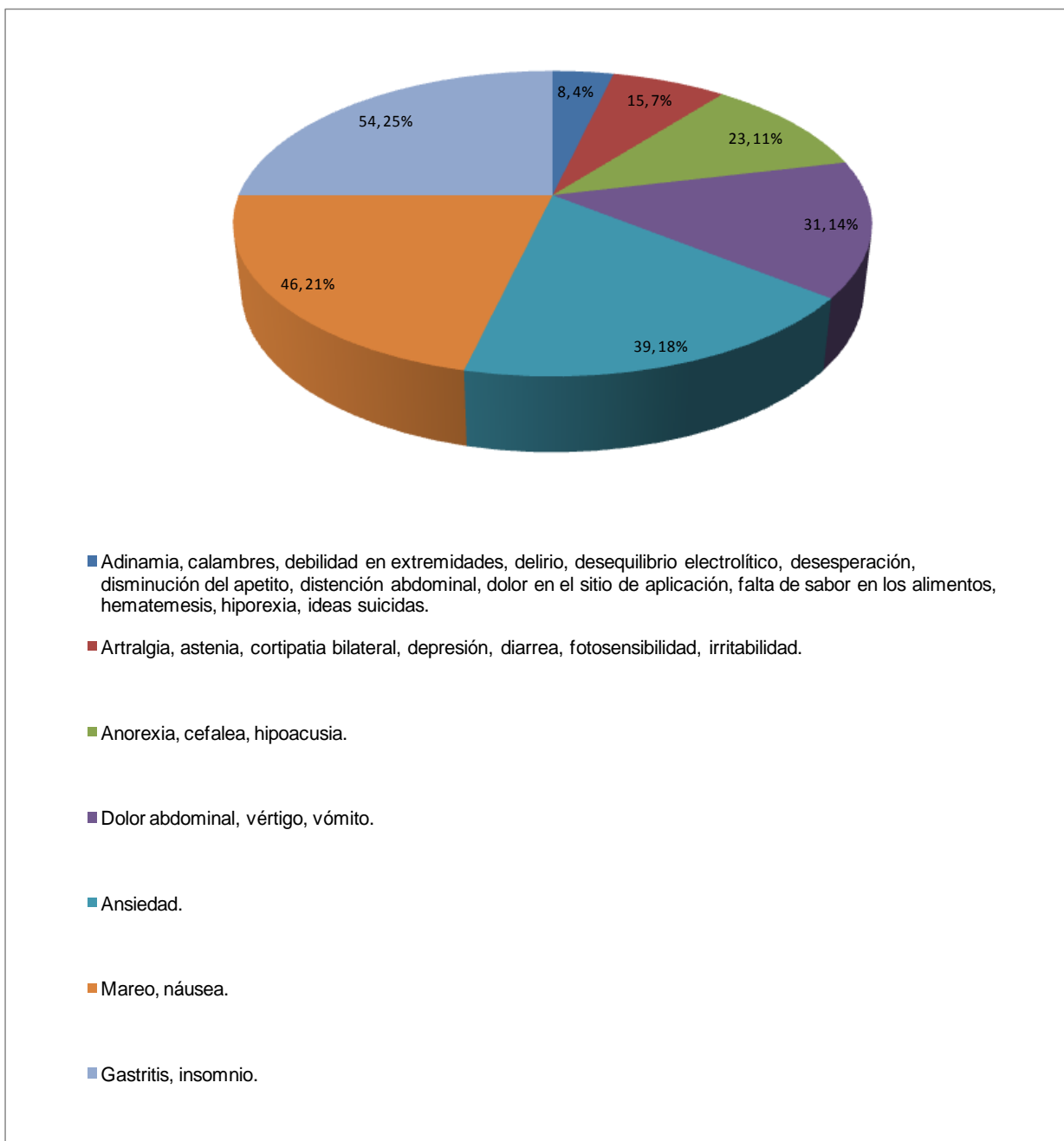


Con respecto a la evaluación y seguimiento del tratamiento, en el 69% de los expedientes revisados se encuentran integrados los resultados de cultivos, en comparación con los resultados de baciloscopias que se localizan en todas las historias clínicas.

A partir de la escala de abandono aplicada en los pacientes con farmacorresistencia, se identificó que únicamente 2 presentaban alto riesgo de abandono, 6 moderado y 4 tuvieron bajo riesgo. Se desconoce los resultados en uno de los casos.

En la Figura No.13 se describen las reacciones adversas presentadas durante los tratamientos.

**Figura N° 13 . Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAS).**



Dentro del grupo de reacciones que representan el 8% también se encuentran: insuficiencia renal crónica, malestar general, mialgia, neurodermatitis, pirosis, rash, resequedad, temblores, tinitus.

### Asociaciones entre tratamientos previos y desarrollo de farmacorresistencia.

La relación entre la Farmacorresistencia y los tratamientos previos aparece en la Tabla N° 10, la asociación resultó altamente significativa con un valor de Chi cuadrado igual a 31.200 con  $p < 0.000$ . El *odds ratio* arrojó un valor igual a 7.5 al 95% (2.064- 27.252), lo cual significa que si hay tratamientos previos, la farmacorresistencia se incrementa en casi 8 veces.

**Tabla N° 10.** Farmacorresistencia y tratamientos previos

		FARMACORRESISTENCIA		Total
		NO	SI	
TRATAMIENTOS PREVIOS	NO	24	0	24
	SI	2	13	15
Total		26	13	39

Para el resultado del primer tratamiento primario y la farmacorresistencia (Tabla N° 11), se puede observar una fuerte relación igualmente y que de los 13 casos, después del primer tratamiento primario, se detectaron 5 curados y 7 fracasos (53.84%). La asociación arrojó un valor de Chi cuadrado igual a 20.129 ( $p < 0.000$ ).

**Tabla N° 11.** Asociación entre la Farmacorresistencia y el resultado del primer tratamiento primario.

		FARMACORRESISTENCIA		Total
		NO	SI	NO
RESULTADO 1er TRATAMIENTO PRIMARIO	CURADO	26	5	31
	ABANDONO	0	1	1
	FRACASO	0	7	7
Total		26	13	39

Como se puede apreciar en la Tabla N° 12 , excepto para la variable resultado del retratamiento primario, todos los tratamientos restantes tuvieron una fuerte asociación con la farmacorresistencia.

**Tabla N° 12.** Asociaciones y OR para farmacorresistencia y tratamientos farmacológicos.

Tratamientos farmacológicos	Chi cuadrado	Significancia asintótica bilateral	OR	IC al 95%
Resultado del 1er tratamiento primario	20.129	<b>0.000</b>	(a)	
2º tratamiento primario	6.500	<b>0.011</b>	0.278	(0.164-0.470)
Resultado del 2º tratamiento primario	(b)		(a)	
Resultado del retratamiento primario	3.273	0.195	(a)	
2º Retratamiento primario	8.914	<b>0.003</b>		
3er Retratamiento primario	4.216	<b>0.040</b>	0.297	(0.181-0.488)
Tratamiento estandarizado	17.063	<b>0.000</b>		
Tratamiento individualizado	8.914	<b>0.003</b>		
Tratamientos prescritos	35.625	<b>0.000</b>	(a)	
Tiempo en tratamiento	39.000	<b>0.000</b>	(a)	
Desabastecimiento de fármacos de segunda línea	(b)			
Resultado del tratamiento	30.643	<b>0.000</b>		

(a) Aparece el valor "0" en más de una celda

(b) Sólo existe una respuesta

I

**Asociación entre tratamiento no supervisado por el personal de salud y el desarrollo de Farmacorresistencia.**

Se consideraron aspectos relacionados con la institución, como es no llevar a cabo de forma completa la estrategia TAES y la influencia de la atención en otra institución distinta a los SSH, presentando significancia la primer variable (Tabla N° 13).

**Tabla N° 13.** Asociaciones y OR entre “Farmacorresistencia” y factores relacionados a la institución de salud.

Instituciones de salud	Chi cuadrado	Signific. Asintótica Bilateral	OR	Límite inferior de OR al 95%	Límite superior de OR al 95%
<b>TAES incompleto</b>	16.875	<b>0.000</b>	(a)		
<b>Atención en otra institución</b>	10.836	<b>0.013</b>			

De la Tabla N° 14 es conveniente destacar que el 38.46% de los casos fueron atendidos por médico privado.

**Tabla N° 14.** Frecuencias de farmacorresistencia y atención en otra institución.

		FARMACORRESISTENCIA		Total
		NO	SI	
ATENCIÓN EN OTRA INSTITUCIÓN	SS OTRO ESTADO	0	1	1
	IMSS	2	1	3
	PRIVADO	1	5	6
	UNICAMENTE EN SSH	23	6	29
Total		26	13	39

Es durante al año 2004 que se diagnosticaron el mayor número de casos con farmacorresistencia (31%).

**Asociaciones entre enfermedades concomitantes y el desarrollo de farmacorresistencia.**

En esta sección se buscaron posibles asociaciones entre la farmacorresistencia y algunas enfermedades concomitantes (Diabetes, tabaquismo, alcoholismo, EPOC, insuficiencia renal y desnutrición así como con el contacto con otros enfermos de TB. De ellas sólo se obtuvo una relación significativa con la insuficiencia renal con un valor igual 4.216 ( $p < 0.04$ ). cada una de las enfermedades se describe en la Tabla. N°15.

**Tabla N° 15.** Asociaciones y OR entre “Farmacorresistencia” y algunas enfermedades concomitantes.

Enfermedades Concomitantes	Chi cuadrado	Significancia asintótica bilateral	OR	IC al 95%
Diabetes	1.442	0.230	2.327	(0.578-9.367)
Tabaquismo	0.231	0.631	1.406	(0.349-5.666)
Alcoholismo	0.542	0.462	0.567	(0.124-2.597)
EPOC	0.650	0.420	1.867	(0.405-8.614)
Insuficiencia renal	4.216	<b>0.040</b>	1.182	(0.937-1.490)
Desnutrición	2.555	0.110	3.022	(0.761-11.999)
Contacto con pacientes con TB	0.650	0.420	1.867	(0.405-8.614)
Duración de la enfermedad	39.000	0.000		



**Asociación entre falla de adherencia al tratamiento y el desarrollo de farmacorresistencia.**

En la Tabla N° 16 se calcularon las asociaciones entre el incumplimiento a citas, la adherencia al tratamiento y el resultado del tratamiento.

**Tabla N° 16.** Asociaciones y OR entre Farmacorresistencia y factores asociados al paciente.

<b>Factores asociados al paciente.</b>	<b>Chi cuadrado</b>	<b>Signific. Asintótica Bilateral</b>	<b>OR</b>	<b>IC al 95%</b>
<b>Incumplimiento a citas</b>	22.234	<b>0.000</b>		
<b>Adherencia al tratamiento</b>	15.390	<b>0.000</b>	(a)	
<b>RAFAS</b>	9.416	<b>0.002</b>	9.45	(2.048-43.606)
<b>Suspensión del tratamiento por RAFAS</b>	12.080	<b>0.002</b>	(a)	

(c) Aparece el valor "0" en más de una celda

(d) Sólo existe una respuesta

El 69.23 % de los casos incumplió a alguna de las citas y el 61.53% no presentó adherencia al tratamiento. Como se puede observar, el incumplimiento a citas está fuertemente asociado a la farmacorresistencia, así como la adherencia al tratamiento.

También es importante destacar que el riesgo de presentar farmacorresistencia aumenta hasta 9 veces cuando existen reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAS) por la suspensión del tratamiento.

Finalmente en la Tabla N° 17 se señala las frecuencias para el abandono del tratamiento por presencia de RAFAS.

**Tabla N° 17.** Suspensión del tratamiento por RAFAS.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	PARCIAL	5	38.5	38.5	38.5
	TOTAL	3	23.1	23.1	61.5
	NO APLICA	5	38.5	38.5	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

### **Regresión logística**

Los valores de los coeficientes estimados no dieron significación y los OR no se calcularon por haber demasiados valores cero en los casos y ser un número de casos muy pequeño.

## CAPÍTULO 12. DISCUSIÓN

La Jurisdicción Huejutla presentó el mayor número de casos de farmacorresistencia, es considerada una región con un alto índice de marginación, y sus municipios son clasificados como prioritarios de TB, lamentablemente en zonas de alta pobreza, los grupos marginados son más susceptibles de padecer enfermedades debido a sus condiciones socioculturales y económicas. La posibilidad de recaída o re-infección es mayor en estas zonas, lo que podría hacer que las tasas de infección por formas resistentes también lo sea. Más aún, el hacinamiento secundario a la pobreza es una condición que favorece la transmisión de la tuberculosis MDR.<sup>77</sup>

Aunque en este estudio las variables edad y sexo se utilizaron como criterio de selección, Jiménez señaló que estas dos variables no influyen en la adquisición de tuberculosis resistente.<sup>78</sup>

El riesgo de desarrollar farmacorresistencia, se incrementó 7.5 veces más IC 95% (2.06-27.25), en pacientes que tuvieron tratamientos previos para TB en comparación con los pacientes que no recibieron ningún tratamiento, este valor se acerca al reportado en una investigación en España que calculó un OR de 8.5 IC 95% (1.9-38.0) para el desarrollo de MDR-TB con tratamientos previos.<sup>79</sup>

Con respecto al porcentaje de TB multirresistente entre enfermos que fracasan al primer tratamiento (53.84%), es aproximado al reportado en el Perú 55.8%.<sup>80</sup>

De los 11 pacientes con indicación de retratamiento primario, 72.72% tuvieron fracaso al tratamiento, la condición de fracaso conlleva, prácticamente siempre, la resistencia a todos los fármacos que se estaban dando en el momento de admitir este fracaso, de ahí que sea fundamental la realización de pruebas de susceptibilidad a los fármacos de primera línea.<sup>81</sup>

Con respecto a los pacientes que recibieron esquema individualizado, el 50% lo abandonó, 25% continua en tratamiento y para el otro 25% no se cuenta con la información. No obstante estos resultados, en México se llevó a cabo un estudio utilizando un régimen individualizado, con el que se alcanzó hasta un 90% de éxito en el mejor escenario y 62% en el peor.<sup>82</sup>

Al final del estudio únicamente el 15% de los casos se habían curado. Se encuentra documentado que el éxito terapéutico entre los pacientes con tuberculosis multirresistente (TB-MR) puede alcanzar hasta el 70%.<sup>83</sup>

La resistencia reportada a través de pruebas de sensibilidad por fármaco fue: Isoniazida (100%), rifampicina (92.3%), pirazinamida (61.5%), etambutol (53.8%), estreptomina (53.8 %), amikacina (7.7%), kanamicina (46.2%), capreomicina (7.7%), ofloxacino (15.4%), etionamida (23.1%), protionamida (7.7%). La clasificación de la resistencia para los casos fue: multifarmacorresistente (76.9%), resistencia extendida (15.4%) y polirresistente (7.7%), sin presencia de monorresistencia.

El 76.9% fueron multifarmacorresistente, el 15.4% tuvo resistencia extendida y 7.7% fue polirresistente. Las frecuencias de farmacorresistencia México 2008-2009 en pacientes con tratamiento previo IC 95% fue: monorresistencia 16.8% (8.3-31.2), resistente a dos o más fármacos 3.0% (1.5-5.9), MDR 7.2% (3.2-15.3).<sup>84</sup>

En relación al patrón de resistencia, únicamente se repite la combinación a isoniazida/rifampicina en dos pacientes así como la de isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol/estreptomina.

Los pacientes más problemáticos son aquellos con resistencia a rifampicina, dada la excelente actividad de este fármaco contra todas las poblaciones bacilares y su eficacia durante todo el tratamiento. Los pacientes con resistencia a isoniazida más rifampicina (TB-MR), en quienes la posibilidad de conseguir la curación con el tratamiento primario disminuye al 20-50%.<sup>85</sup>

Entre los fármacos de segunda línea, las fluoroquinolonas y los inyectables (kanamicina, amikacina, capreomicina), son los más eficaces y se encuentran disponibles en todos los países del mundo. En los pacientes en los que se pierde la posibilidad de utilizar estos 2 grupos de fármacos, la probabilidad de éxito terapéutico se reduce por debajo del 50-60%.<sup>85</sup>

La situación es compleja en los casos de TB-MR con resistencia a una de las fluoroquinolonas, aquí hay que diseñar un esquema con un inyectable capreomicina, etionamida, protionamida, cicloserina y ácido PAS. Este esquema presenta una mayor tasa de efectos adversos, que deben abordarse enérgicamente desde el inicio del tratamiento.<sup>85</sup>

Los pacientes con TB y diabetes mellitus tienen un riesgo 2.8 veces mayor con un IC al 95% (2.2-3.4) para desarrollar resistencia a fármacos antituberculosos en relación a los individuos que solo padecen de una infección por TB, sin embargo en el estudio no se comprobó la asociación con esta enfermedad. En contraste con la relación significativa que se señala con la insuficiencia renal, que es secundaria a la utilización de medicamentos nefrotóxicos, esta reacción adversa se presenta en el 1.1% de los pacientes tratados con antifímicos.<sup>86</sup>

En un estudio realizado durante el 2007 para identificar factores de riesgo a multirresistencia, se encontró que la insuficiencia renal crónica tuvo OR menor a uno, la desnutrición 2.2, la diabetes mellitus 8,33 y cirrosis hepática 1,36, de estos tres últimas patologías ninguno resultó significativa para nuestro estudio.<sup>87</sup>

Aunque en este estudio no fue significativa la asociación entre farmacoresistencia y contacto con pacientes con tuberculosis, se ha demostrado que hasta el 40% pueden llegar a desarrollarla en los medicamentos de primera línea y que de estos el 90.9% (IC 95% 85.0-94.6) llegar a presentar MDR.<sup>88</sup>

El abandono del tratamiento se considera uno de los principales obstáculos para el control de la tuberculosis, porque disminuye la eficacia de los programas nacionales al incrementar el riesgo de transmisión del bacilo y aumentar la probabilidad de resistencia bacteriana a los antibióticos, la cual predispone a una mayor frecuencia de recidivas y fracasos. El riesgo de abandonar la farmacoterapia aumenta al doble cuando hay antecedente de tratamiento antituberculoso (OR: 2,14; IC95%: 1,25–3,78).<sup>89</sup>

La adherencia al tratamiento es un proceso complejo y dinámico, en el que intervienen múltiples factores que indican que se trata de un proceso multidimensional. Los resultados indican que la tendencia a abandonar el tratamiento se incrementa fuertemente conforme aumenta la condición de indigencia, precariedad y marginalidad social, como en el caso de quienes están desempleados o tienen empleos muy precarios, los analfabetos. Dentro de nuestros resultados la adherencia y el incumplimiento a las citas estuvieron fuertemente asociada al desarrollo de la farmacorresistencia.<sup>90</sup>

Otro de las causas que no permite la adherencia al tratamiento es la presencia de reacciones adversas, ninguno de los pacientes desarrolló alteraciones hepáticas a pesar de ser la toxicidad más frecuente y conocida de los fármacos de primera línea, el resto de reacciones adversas presentadas coincide con las reportadas en población mexicana en la plataforma macro TB/MFR, 57% gastrointestinales, 23% daño al VIII par craneal y daño renal y 20% otras. De estas el 44% es consecuencia de la administración de fármacos de segunda línea, seguido del 24% a fluoroquinolonas, 15% por aminoglucósidos y el 17% a fármacos de primera línea.<sup>91, 92</sup>

Se encuentra documentado que una de las principales medidas para evitar la farmacorresistencia es realizar un buen TAES durante el tratamiento primario, y así conseguir el 99% de eficacia terapéutica, sin embargo, los factores geográficos relacionados con los pueblos indígenas convergen para crear comunidades rurales dispersas y alejadas de los centros de salud, algunas de ellas prácticamente inaccesibles, haciendo más difícil implementar esta estrategia, como es la situación de la región de Huejutla.<sup>93</sup>

## **CAPÍTULO 13. CONCLUSIONES**

Los tratamientos previos incrementaron el riesgo para la aparición de farmacorresistencia en los pacientes que fueron atendidos en los SSH. Se demostró la asociación estadística entre insuficiencia renal, falta de adherencia al tratamiento y TAES incompleto.

La dificultad en el manejo y las posibilidades de fracaso se incrementan a medida que el patrón de resistencias se amplifica. La situación se complica no sólo por la prolongación tan extensa del tratamiento, sino que, los fármacos que se deben utilizar son mucho menos eficaces y mucho más caros y tóxicos. Esto requiere que los encargados del tratamiento deban tener mucha experiencia en su manejo.

Dentro de los principales procesos en la atención de la TB con resistencia a fármacos debe encontrarse el seguimiento de casos durante la terapia, esto incluye la identificación y atención adecuada de RAFAS y su atención hospitalaria en casos complicados, por ser una causa importante del abandono del tratamiento.

La farmacorresistencia tiene un impacto negativo en la sobrevida y evolución clínica de los enfermos.

## **CAPÍTULO 14. RECOMENDACIONES**

Es necesario ampliar la investigación local en este tema, considerando el reducido tamaño de la muestra de este estudio y que la vigilancia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos es una recomendación de los organismos internacionales y nacionales de salud, como prioridad para identificar las áreas con surgimiento y diseminación del fenómeno de resistencia. Es conveniente realizar estudios de biología molecular para conocer los perfiles genéticos de *M. tuberculosis* en población hidalguense.



## CAPÍTULO 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Uribarren, T. [en línea]. México. [Revisado 15 de mayo de 2011]. Tuberculosis. [1 pantalla]. Disponible: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tuberculosis.html>
2. Varela-Martínez, C. Plan Estratégico Nacional para el control de la tuberculosis. Pentb 2009-2015. Resumen. Rev Med Hondur. 2010; 78 (1): 39-48.
3. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. México. 15 (26):2009.
4. CDC [en línea]. USA [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Tuberculosis multirresistente (MDR TB). [3 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtbspanish.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Legislación sobre antibióticos en América Latina. Washington, D.C. 2004. 1-119.
6. Organización Mundial de la Salud. Farmacorresistencia. [1 pantallas]. Disponible en: URL. [http://www.who.int/topics/drug\\_resistance/es/](http://www.who.int/topics/drug_resistance/es/). Revisado 06/11/2011.
7. Rosenblatt-Ferrell. El paisaje de la resistencia a los antibióticos. Salud pública de México. 2009; 51 (5): 434-447.
8. Mendoza, A. Rev de la Fac de Med UNAM. El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos. 2011; 54 (1): 18-27.
9. Garzón, M, Yorledy, D., Llerena, C. Orjuela, D., Victoria, J. Vigilancia de la resistencia del Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 200-2005. Biomédica 2008; 28:319-26.
10. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Guías Latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. [34 pantallas]. Disponible en: <http://www.intramed.net/UserFiles/pdf/57367.pdf>
11. Wrigth, A., Zignol., M., Van Deun, A., Falzon, D., Ruesch, S., Feldman, K., et. al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Lancet. 2009; 373: 1861-73.
12. Van A, Hamid M. Kumar A, Bastian I, Portaels. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8 (5): 560-567.
13. Ohkado A., Aguiaman L., Adlawan S. Baring E., Quirarte O., Suchi M, Endo S, Fujiki A, Mori T. Tuberculosis drug resistance and treatment outcomes under DOTS settings in large cities in the Philippines. Int J Tuberc Lung Dis. 2006; 10 (3): 283-289.
14. Alberte-Castiñeiras, A., Campos-Bueno, A., López-Urrutia, L., Álvarez-Alonso, E., Megías, G., Ojeda-Fernández. et. al. Resistencia a fármacos de Mycobacterium tuberculosis en la Comunidad de Castilla y León (España), 2001-2005: tercer estudio multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 (10): 706-709.
15. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010. Global report on surveillance and response. France: World Health Organization; 2010.

16. Paz, N., Membreño, H., Almendarez, N. Vigilancia de la resistencia a las drogas antituberculosas en Honduras. *Rev Med Hondur.* 2010; 78 (1): 6-10.
17. Smith, I. [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. ¿Cuál es la carga económica, social y sanitaria de la tuberculosis. [6 pantallas]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/dd/pub/Tuberculosis-55.pdf>
18. Montoro, E. La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. *Rev Panam Salud Publica.*16:(1): 2004.
19. Munsiff S, Ahuja S. Colaboración pública-privada para el control de la tuberculosis multirresistente en la ciudad de Nueva York. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10 (6): 639-648.
20. Dorronsoro, M. el.at. Estudio de la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los principales tuberculostáticos (Hospital de Navarra 1996-2003). *An Sist. Sanit. Navar.* 2005; 28 (1); 29-34.
21. Sanz, B el.at. Situación actual de las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la población inmigrante de la comunidad de Madrid. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43 (6): 324-33.
22. Ferra G, Richeldi L. Manejo de la tuberculosis multirresistente en Italia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(5): 507-513.
23. Hu Y, Mathema B, Wang W, Hoffner S, Kreiswirth B, Xu B. Prevalence of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in counties with different duration of DOTS implementation in rural China. *Microb Drug Resist.* 2008; 14 (3): 227-32.
24. Yoshiyama T, Ito K, Ogata H, Aono A, Wada M. Risk of acquisition of RFP resistance out of INH resistant RFP susceptible tuberculosis. *Kekkaku.* 2005; 80 (1): 9-14.
25. Martínez, J.A., Kamp, N. Guía estratégica para Construir una Alianza Público-Público Público-Privado para el control de la Tuberculosis. Ed. Punto 6 seis. México. 2010. 1-50.
26. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. México. 2005.
27. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012. Tuberculosis. México. 2008. 1-52.
28. Secretaría de Salud. [en línea]. México. [Revisado 18 de junio de 2008]. Atención en México- TAES-PLUS. México. [1 pantallas]. Disponible en: URL <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/default.asp?id=taesplus>.
29. Muñoz-Mendoza, W, Téllez-Medina, H.A., Baeza-Peña, B. Tuberculosis farmacorresistente: Un problema emergente en México. *Vox Médica.* 2007; 3:11-13.
30. Secretaría de Salud. Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos. México. 2010. 1-112.
31. Enriquez, R.E., Frati, M. A., y González, P.,E. Secretaría de Salud Hacia una Política Farmacéutica Integral para México. 2005.
32. Secretaría de Salud [en línea]. México. [Revisado 10 de julio de 2010]. Encuesta Nacional de Tuberculosis Farmacorresistente, 2008-2009. [16 pantallas]. Disponible en: [http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/CURSO%20HG/2010/LUNES/Encuesta%20Nacional%20TB%20MDR\\_20mar10.pdf](http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/CURSO%20HG/2010/LUNES/Encuesta%20Nacional%20TB%20MDR_20mar10.pdf)

33. Sifuentes-Osornio, J., Ponce-de-León, L.A., Camacho-Mezquita, E., Bobadilla-del-Valle, M. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en pacientes mexicanos. I. Características clínicas y factores de riesgo. Rev. Inv. Clin. 1995; 47 (4): 273-281.
34. Álvarez-Gordillo, G., Halperin-Frisch, D., Blancarte-Melendres, L., Vázquez-Castellanos, J. Factores de riesgo para resistencia a drogas antifímicas en Chiapas, México. Salud Publica Mex. 1995; 37: 408-416.
35. García-García, M.I., Sifuentes-Osornio, J., Jiménez-Corona, M.E., Ponce-de-León., A., Jiménez-Corona, A., Bobadilla-del Valle, M., et. al. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los antimicrobianos en Orizaba, Veracruz. Implicaciones para el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Rev Inv Clínica. 2001; 53 (4): 315-323.
36. Factores de riesgo para tuberculosis farmacorresistente en San Luis Potosí, México 2003-2004. Salud Pública de México. 2006; 48 (5): 361-362.
37. Martínez D., Salazar M, Castillejos M, García M. Respuesta al tratamiento antituberculosis en pacientes con historia de tratamientos previos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2006; 19 (4): 258-265.
38. Moreno-Martínez, R., Rodríguez-Ábrego, G., Martínez-Montañez, O. Incidencia de recaída y factores de riesgo asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007; 45 (4): 335-342.
39. García, Ma. Apego al tratamiento y el desarrollo de fármacosresistencia. Limitaciones y necesidades para el desarrollo de estrategias para el control efectivo de la tuberculosis. Salud Pública Méx 2007; 49(1):127-133
40. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. México: Secretaría de salud; 2008.
41. PAHO.[en línea].[Revisado 12 de noviembre de 2011].¿Qué es la tuberculosis?.[2 pantallas]. [www.paho.org/Spanish/DD/PUB/tuberculosis.pdf](http://www.paho.org/Spanish/DD/PUB/tuberculosis.pdf)
42. Del Castillo, H., Mendoza-Ticona, A., Saravia, J.C., Somocurcio, J.G. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: Situación y propuestas para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009; 26 (3): 380-86.
43. Greenfacts [en línea]. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. [1 pantallas]. Disponible en: <http://www.greenfacts.org/es/tuberculosis/I-2/1-mdr-tb-xdr.htm#0>
44. Cuevas-Córdoba, B., Zenteno-Cuevas, R.Tuberculosis drogorresistente: mecanismos moleculares y métodos diagnósticos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28 (9): 621-628.
45. Alianza comunitaria solución TB. [en línea]. [Revisado 06 de noviembre de 2011]. Reunión nacional de coordinación y actualización. Programa Solución TB Co-morbilidades (STB 4). [17 pantallas]. Disponible en: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/PCI/BTB%20enero%202011.pdf>.
46. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. 2009. 3-110.
47. CENAPRECE. Programa Nacional de Tuberculosis. Componente: Tuberculosis con resistencia a fármacos. Estado de Hidalgo. Abril 2011.
48. Caminero, J.A. Guía de la tuberculosis para médico especialista. Ed. UICTER. Francia. 2003.

49. Coni, E., Chaben, M. Malbrán, C. . [en línea]. [Revisado 06 de noviembre de 2011]. Epidemiología Etiológica. Programa nacional de Tuberculosis. [16 pantallas]. Disponible en: [http://www.redbioquimicasf.com.ar/bibliografia/bacterio/curso\\_tbc/curso\\_tbc\\_5\\_lectura\\_3.pdf](http://www.redbioquimicasf.com.ar/bibliografia/bacterio/curso_tbc/curso_tbc_5_lectura_3.pdf)
50. Dorronsoro, I, Torroba, L. . [en línea]. [Revisado 06 de noviembre de 2011]. España. Microbiología de la tuberculosis. [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol30/sup2/suple6a.html>.
51. Caminero, J.A. La vieja batalla entre la especie humana y el bacilo de Koch. ¿Es posible soñar con erradicar la tuberculosis?. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (2): 163-180.
52. Bermejo, M.C., Clavera, I., Michel de la Rosa, Marín, B., Epidemiología de la tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (2): 7-19.
53. OPS. [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. ¿Qué es la tuberculosis?. . [2 pantallas]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PUB/tuberculosis.pdf>
54. Daín, A. Manual de infectología. Capítulo 1 10-17. Séptima edición. Argentina. 2011. 1-225.
55. Bonilla, C. Situacion de la tuberculosis en el Perú. Acta Med Per. 2008; 25 (3). 163-170.
56. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 1 Baciloscopia. OMS. 2008. 1-66.
57. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Parte 2 Cultivo. OMS. 2008. 1-114.
58. Farga, V. Hacia la erradicación de la tuberculosis. Rev Chil Enf Respir. 2006; 22:55-67.
59. Secretaría de Salud. Estándares para la atención de la tuberculosis en México. México 2009. 1-83
60. Secretaría de Salud. Estándares para la atención de la tuberculosis en México. México 2009. 1-83
61. Laniado, R. Tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente, ¿esquema estandarizado o individualizado? Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2005; 18 (3): 206-210.
62. Bayona, J. Nuevos fármacos antituberculosos. Acta Med Per. 2009; 26 (4): 247-250.
63. Abbate, E., Palmero, D. Castagnino, J., Cufre, M, Doval, A. Estevan, et.al. Tratamiento de la tuberculosis. Medicina. 2007; 67 (3): 295-305.
64. Moreno, L., Desde las fuerzas mágicas hasta Roberto Koch: en enfoque epidemiológico de la tuberculosis. Rev Int Nal Enf Resp Mex. 2004; 17 (2): 117-125.
65. Consejo de Salubridad General. [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Guía de práctica clínica GPC. Atención, diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis pulmonar en pacientes mayores de 18 años, en el primer nivel de atención. [7 pantallas]. Disponible en: [http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/SSA\\_107\\_08\\_TUBERCULOSIS\\_PULMONAR\\_MAYOR\\_ES\\_18ANOS/SSA\\_107\\_08\\_GRR.pdf](http://www.cvsp.cucs.udg.mx/guias/TODAS/SSA_107_08_TUBERCULOSIS_PULMONAR_MAYOR_ES_18ANOS/SSA_107_08_GRR.pdf)
66. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).
67. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Guías Latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. [34 pantallas]. Disponible en: <http://www.intramed.net/UserFiles/pdf/57367.pdf>

68. CENA VECE [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Farmacorresistencia [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/Farmacorresistencia/farmacorresistencia.asp>
69. Mariscal, M, Ramírez, C., Sánchez, G., Zenteno, R. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH-SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. MedUNAB.2005. 8 (1): 37-42.
70. Caminero, L. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 35-42.
71. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. [en línea]. México: Secretaría de Salud. [Revisado 20 de noviembre de 2011]. Tuberculosis Farmacorresistente en México, 2009 [1 pantalla]. Disponible en: [http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/WEB/descargas-1/2009/Nota\\_Pulso\\_Epi\\_TB\\_18nov09.pdf](http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/WEB/descargas-1/2009/Nota_Pulso_Epi_TB_18nov09.pdf)
72. Gandhi, N.R., Nunn, P., Dheda, K., Schaaf, H.S., Zignol, M., Soolingen, D., et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet. 2010; 375: 1830-43.
73. ONUSIDA. [en línea]. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. El informe de la OMS señala un aumento en el número de casos de tuberculosis farmacorresistente. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/Resources/PressCentre/Featurestories/2010/March/20100319WHOTB/>
74. Llerena, C., Fadul, S.E., Garzón, M.C., Mejía, G., Orjuela, D.L., García, L.M., Álvarez, H.B., Ruiz, F.J. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis a los fármacos antituberculosos en menores de 15 años en Colombia. Biomédica. 2010. 30; 362-70.
75. Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., Hernández-Avila, M. Estudios epidemiológicos e casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud pública de México. 2001. 43 (2): 135-150.
76. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 4 de agosto 1982.
77. Ortiz, B., Detección temprana de fracasos a tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar. Rev Med Hered. 2007; 18 (3): 123- 128.
78. Jiménez, M.S., Casal, M. Situación de las resistencias a fármacos de Mycobacterium tuberculosis en España. Rev Esp Quimioter. 2008; 21 (1): 22-25.
79. Fortún, J., Martín-Dávila, P., Navas, E., López-Vélez, R., Pintado, V., Cobo, J., et.al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29 (9): 654-659.
80. Jave, O. La tuberculosis multirresistente en el Perú. ForoSalud y Observatorio del derecho a la Salud. Perú. 2003. 1-48.
81. Caminero, J. Manejo de los casos de retratamiento de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos. Biomédica; 2004: 24 (1): 212-227.
82. Pérez, C. A propósito de: Tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente, ¿esquema estandarizado o individualizado? Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2006; 19 (1): 65-67.

83. Blöndal, K. Barriers to reaching the targets for tuberculosis control: multidrug-resistant tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*; 85. 2007: 387-394.
84. CENAPRECE. [en línea]. México. [Revisado 12 de noviembre de 2011]. Situación actual de la Tuberculosis con Resistencia a Fármacos en México: Principales procesos. Junio de 2011.[35pantallas].Disponible en:  
<http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/XV%20curso%20hgm%202011/viernes%202011/Estra%20Nac%20principales%20procesos%20HGM%204%2006%202011.pdf>
85. Caminero, J.A. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Med Clin (Barc)*. 2001; 134 (4): 173-181.
86. Pérez-Navarro, L.M., Fuentes-Domínguez, F., Morales-Romero, J., Zenteno-Cuevas, R. Factores asociados a tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus de Veracruz, México. *Gaceta Médica de México*. 2011; 147: 219-25.
87. Amado, J.P., Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis sin infección por VIH internados en el Hospital Nacional Dos de mayo, Lima-Perú. [Tesis de Maestría]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana: 2007.
88. Becerra, M.C., Appleton, S.C., Franke, M., Chalco, K., Arteaga, F., Bayona, J., Murray, M., Atwood S.S. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 377: 147-152.
89. Soza, N., Pereira, S., Barreto, N. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultado de un estudio comparativo. *Rev Panam Salud Publica*. 2005; 17 (4): 271-8.
90. Arrossi, S., Herrero, M., Greco, A. Ramos, S. Factores asociados la no-adherencia al tratamiento de la tuberculosis: Revisión de la literatura. <http://www.cedes.org.ar/Publicaciones/RE/2011/9560.pdf>
91. Tost, J.R., Vidal, R., Maldonado, J., Cayla, J.A. efectividad y tolerancia de las pautas de tratamiento antituberculoso sin isoniacida y/o rifampicina. Análisis de 85 casos. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44 (9): 478-83.
92. Ramírez, E. Reacciones adversas a fármacos antituberculosis de primera y segunda línea. XV Curso de actualización en tuberculosis en el niño y en los adultos. México, junio 2011.
93. Gómez, A. El reto en Chiapas para combatir la tuberculosis. *Revista de exbecarios indígenas del IFP-México*. 2009; 6 (11): 20-30.

# ANEXOS

**ANEXO 1**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION PARA FARMACORESISTENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR**

1		<b>FOLIO</b>	_____
2	CLASIFICACION DEL PACIENTE EL ESTUDIO	CASO	1 ( )
		CONTROL	2

**A) IDENTIFICACION DEL PACIENTE**

3	JURISDICCION:	_____	( )
4	MUNICIPIO:	_____	( )
5	TIPO DE MUNICIPIO	MUNICIPIO PRIORITARIO TB	1 ( )
		MUNICIPIO POBLACION INDIGENA	2
		MUNICIPIO MUY ALTA MARGINACION	3
		MUNICIPIO DE ALTA MARGINACION	4
		MUNICIPIO MIGRACION	5
6	LOCALIDAD	_____	
7	NOMBRE DEL PACIENTE:	_____	

8	GENERO	MASCULINO	1	( )
		FEMENINO	2	
9	EDAD			
10	ESCOLARIDAD	ANALFABETA	1	( )
		PRIMARIA	2	
		SECUNDARIA	3	
		PREPARATORIA O BACHILLERATO	4	
		PROFESIONAL	5	
11	ESTADO CIVIL	SOLTERO	1	( )
		CASADO	2	
		SEPARADO O DIVORCIADO	3	
		UNION LIBRE	4	
		VIUDO	5	
12	OCUPACION	OBRAERO, PEON, CAMPESINO O ARTESANO	1	( )
		COMERCIANTE, HOJALATERO O ALBAÑIL	2	
		PROFESIONISTA	3	
		JUBILADO, DESEMPLEADO	4	
		HOGAR	5	
		ESTUDIANTE	6	

**B) VIVIENDA**

13	LA VIVIENDA ES BUENA, REGULAR O MALA?	BUENA	1	( )
		REGULAR	2	
		MALA	3	
14	LA VIVIENDA CUENTA CON AGUA?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
15	LA VIVIENDA CUENTA CON LUZ?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
16	LA VIVIENDA CUENTA CON DRENAJE?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
17	VIVE EN HACINAMIENTO?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
18	CONVIVE CON ANIMALES?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	



<b>C) MIGRACION</b>				
19	EXISTEN ANTECEDENTES DE MIGRACION	ESTADOS UNIDOS	1	( )
		OTRO ESTADO DE LA REPUBLICA	2	
		SIN ANTECEDENTE	3	

<b>D) ENFERMEDADES CONCOMITANTES</b>				
20	DIABETES	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
21	TABAQUISMO	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
22	ALCOHOLISMO	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
23	USO O ABUSO DE DROGAS	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
24	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
25	CIRROSIS HEPATICA	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
26	INSUFICIENCIA RENAL	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
27	DESNUTRICION	NO .....	0	( )
		SI .....	1	

<b>E) ESQUEMAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</b>				
28	AÑO DE DIAGNOSTICO DE LA TB EN LOS SSH	_____		
		AÑO		
29	DURACION DE LA ENFERMEDAD	_____		
		AÑOS		
30	TUVO CONTACTO CON ALGUNA PERSONA QUE PADEZCA O PADECIERA TUBERCULOSIS?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
31	EL PACIENTE RECIBIO ATENCION EN OTRA INSTITUCION?	SS DE OTRO ESTADO	1	( )
		MSS	2	
		PRIVADO	3	
		UNICAMENTE EN SSH	4	
32	EXISTE EL ANTECEDENTE DE TRATAMIENTOS PREVIOS PARA TUBERCULOSIS?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
<b>1er Tratamiento primario acortado</b>				
33	EL TRATAMIENTO PRIMARIO ACORTADO SE ENCUENTRA CONFORME A LA NOM?	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
34	RESULTADO DEL 1ER TRATAMIENTO PRIMARIO ACORTADO	CURADO	1	( )
		ABANDONO	2	
		FRACASO	3	
		TRATAMIENTO TERMINADO	4	
		EN TRATAMIENTO	5	
		SIN INFORMACION	6	

<b>2° Tratamiento primario acortado</b>			
35	RECIBIO UN 2°TRATAMIENTO PRIMARIO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
36	RESULTADO DEL 2°TRATAMIENTO PRIMARIO ACORTADO	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
<b>Retratamiento primario</b>			
37	RECIBIO RETRATAMIENTO PRIMARIO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
38	RESULTADO DEL RETRATAMIENTO PRIMARIO	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
<b>2° Retratamiento primario</b>			
39	RECIBIO UN 2°RETRATAMIENTO PRIMARIO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
40	RESULTADO DEL 2°RETRATAMIENTO PRIMARIO	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
<b>3er Retratamiento primario</b>			
41	RECIBIO UN 3ER RETRATAMIENTO PRIMARIO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )

42	RESULTADO DEL 3ER RETRATAMIENTO PRIMARIO	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
<b>Estandarizado 2a línea</b>			
43	RECIBIO TRATAMIENTO ESTANDARIZADO 2A LINEA	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
44	RESULTADO DEL TRATAMIENTO ESTANDARIZADO 2A LINEA	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
<b>Tratamiento individualizado</b>			
45	RECIBIO TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
46	RESULTADO DEL TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	CURADO 1 ABANDONO 2 FRACASO 3 TRATAMIENTO TERMINADO 4 EN TRATAMIENTO 5 SIN INFORMACION 6	( )
47	TIEMPO QUE EL PACIENTE TOMÓ DE FORMA CONTINUA O INTERMITENTE EL O LOS TRATAMIENTOS	_____ MESES	
48	TOTAL DE TRATAMIENTOS PRESCRITOS EN LOS SSH	_____	
49	CONFORME TARJETA DE CONTROL EL PERSONAL DE SALUD SUPERVISO LA INGESTA O APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO DURANTE EL TRATAMIENTO	NO ..... 0 SI ..... 1 SIN TARJETA PARA SUCOTEJO 2	( )
50	DISPONIBILIDAD DEL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
51	RETRASO PARA INICIO DE TX DE SEGUNDA LINEA O SUSPENSIÓN DEL MISMO POR FALTA DEL MEDICAMENTO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )

<b>ADHERENCIA TERAPEUTICA</b>			
52	FALTÓ ALGUNA DE LAS CITAS PROGRAMADAS?	NO ..... 0 SI ..... 1 SIN TARJETA PARA SUCOTEJO 2	( )
53	PRESENTÓ ADHERENCIA COMPLETA AL TRATAMIENTO(S)?	NO ..... 0 SI ..... 1 SIN TARJETA PARA SUCOTEJO 2	( )
54	PRESENTO REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS ANTIBUBERCULOSOS (RAFAS)?	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
55	SUSPENSION PARCIAL O TOTAL DEL TRATAMIENTO POR PRESENCIA DE RAFAS?	PARCIAL 1 TOTAL 2	( )
56	REACCIONES ADVERSAS PRESENTADAS DURANTE EL TRATAMIENTO		

<b>DATOS DE LABORATORIO</b>			
57	SE REALIZO SEGUIMIENTO CON BACILOSCOPIA	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
58	SE REALIZO SEGUIMIENTO CON CULTIVO	NO ..... 0 SI ..... 1	( )

<b>FARMACORRESISTENCIA</b>			
59	EL PACIENTE DESARROLLÓ FARMACORRESISTENCIA	NO ..... 0 SI ..... 1	( )
60	EL CASO FUE ANALIZADO POR EL COMITÉ ESTATAL DE FARMACORRESISTENCIA Y/O GANAFAR O INER	NO ..... 0 SI ..... 1	( )

<b>PRUEBAS DE SENSIBILIDAD PARA PACIENTES CON FARMACORRESISTENCIA</b>			
<b>Medicamentos de primera línea</b>			
61	a) ISONIAZIDA (H)	RESISTENTE 0 SENSIBLE 1	( )
62	b) RIFAMPICINA ( R )	RESISTENTE 0 SENSIBLE 1	( )
63	c) PIRAZINAMIDA (Z)	RESISTENTE 0 SENSIBLE 1	( )
64	d) ETAMBUTOL ( E )	RESISTENTE 0 SENSIBLE 1	( )
65	e) ESTREPTOMICINA ( S )	RESISTENTE 0 SENSIBLE 1	( )
66	TOTAL DE MEDICAMENTOS DE PRIMERA LINEA QUE PRESENTAN RESISTENCIA		

<b>Medicamentos de segunda línea</b>				
67	f) AMIKACINA AM	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
68	g) KANAMICINA KM	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
69	h) CAPREOMICINA CM	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
70	i) OFLOXACINO	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
71	j) CIPROFLOXACINO	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
72	k) ETIONAMIDA	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	
73	k) PROTIONAMIDA	RESISTENTE	0	( )
		SENSIBLE	1	

74 TOTAL DE MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LINEA QUE PRESENTAN RESISTENCIA

<b>Clasificación</b>				
75	MONORRESISTENTE	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
76	POLIRRESISTENTE	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
77	MULTIFARMACORRESISTENTE (TB-MFR)	NO .....	0	( )
		SI .....	1	
78	RESISTENCIA EXTENDIDA (TB-XFR)	NO .....	0	( )
		SI .....	1	

**ESCALA DE RIESGO DE ABANDONO PARA PACIENTES CON FARMACORRESISTENCIA**

79	CALIFICACION DE RIESGO (BAJO/MODERADO/ALTO)	BAJO (MENOR 20 PUNTOS)	1	( )
		MODERADO (21-39 PUNTOS)	2	
		ALTO (MAYOR DE 40 PUNTOS)	3	

80	RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO COMPLETO	1	( )
		FALLECIDO	2	
		FRACASO	3	
		ABANDONO	4	
		EN TRATAMIENTO	5	
		Curado	6	

## ANEXO 2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	VALOR	FUENTE	CODIFICACION
ESTADO CIVIL	Atributo de la personalidad que define la situación jurídica de la persona en la familia y en la sociedad; posición de la cual se derivan, como es natural, una serie de derechos y obligaciones.	Atributo de la personalidad que define la situación jurídica de la persona en la familia y en la sociedad; posición de la cual se derivan, como es natural, una serie de derechos y obligaciones del paciente con TB.	Cualitativo nominal	Soltero	Expediente clínico	1
				Casado		2
				Separado o divorciado		3
				Unión libre		4
				Viudo		5
OCUPACION	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña un individuo en su trabajo.	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña el paciente con TB en su trabajo.	Cualitativo nominal	Obrero, peón, campesino o artesano	Expediente clínico	1
				Comerciante, hojalatero o albañil		2
				Profesionista		3
				Jubilado, desempleado		4
				Hogar		5
				Estudiante		6
VIVIENDA	Espacio físico donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Espacio físico donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Cualitativo nominal	Buena	Expediente clínico	1
				Regular		2
				Mala		3
VIVIENDA CON AGUA	Espacio físico con servicio de agua potable donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Espacio físico con servicio de agua potable donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
VIVIENDA CON LUZ	Espacio físico con energía eléctrica donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Espacio físico con energía eléctrica donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
VIVIENDA CON DRENAJE	Espacio físico con drenaje donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Espacio físico con drenaje donde los cónyuges, hijos u otros parientes cercanos, estructuran y refuerzan sus vínculos familiares a lo largo de las distintas etapas de su curso de vida.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
HACINAMIENTO	Hogares con más de tres personas por habitación utilizada para dormir.	Hogares con más de tres personas por habitación utilizada para dormir.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
CONVIVENCIA CON ANIMALES	Animales que viven en estrecho contacto con el hombre.	Animales que viven en estrecho contacto con el hombre.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
MIGRACION	El desplazamiento de personas que cambian su residencia habitual desde una unidad político-administrativa hacia otra, o que se mudan de un país a otro, en un periodo determinado.	El desplazamiento del paciente con TB que cambian su residencia habitual de una entidad federativa a otra u otro país, en un periodo determinado.	Cualitativo nominal	Estados Unidos	Expediente clínico	1
				Otro estado de la república		2
				Sin antecedente		3

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	VALOR	FUENTE	CODIFICACION
DIABETES	Enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.	Enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
TABAQUISMO	Es la adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo.	Es la adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
ALCOHOLISMO	Consumo exagerado de alcohol, que ocasiona al bebedor problemas físicos, mentales, emocionales, laborales, familiares, económicos y sociales.	Consumo exagerado de alcohol, que ocasiona al bebedor problemas físicos, mentales, emocionales, laborales, familiares, económicos y sociales.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
USO O ABUSO DE DROGAS	Necesidad de usar un fármaco o droga en forma continua con el fin de experimentar sus efectos, y cuya supresión provoca trastornos psiquiátricos o físicos.	Necesidad de usar un fármaco o droga en forma continua con el fin de experimentar sus efectos, y cuya supresión provoca trastornos psiquiátricos o físicos.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
EPOC	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es uno de los problemas en salud pública relevantes por su impacto en la mortalidad, discapacidad y calidad de vida.	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es uno de los problemas en salud pública relevantes por su impacto en la mortalidad, discapacidad y calidad de vida.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
CIRROSIS HEPATICA	Se trata de una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final de diversos procesos agudos o crónicos que afectan al hígado.	Se trata de una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final de diversos procesos agudos o crónicos que afectan al hígado.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
INSUFICIENCIA RENAL	La insuficiencia renal se define como la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de síntomas y signos denominado uremia y que en su estadio terminal es incompatible con la vida.	La insuficiencia renal se define como la pérdida progresiva, generalmente irreversible, de la tasa de filtración glomerular que se traduce en un conjunto de síntomas y signos denominado uremia y que en su estadio terminal es incompatible con la vida.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
DESNUTRICION	Estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente incorporación de los nutrimentos a las células del organismo y se presenta con diversos grados de intensidad y variadas manifestaciones clínicas de acuerdo con factores ecológicos	Estado patológico, inespecífico, sistémico y potencialmente reversible, que se origina como resultado de la deficiente incorporación de los nutrimentos a las células del organismo y se presenta con diversos grados de intensidad y variadas manifestaciones clínicas de acuerdo con factores ecológicos	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
AÑO DE DIAGNOSTICO	Año en que es identificada la enfermedad, afección o lesión que sufre un paciente	Año en que es identificada en los SSH la TB en el paciente.	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
DURACION DE LA ENFERMEDAD	Tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta su curación o muerte.	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas independientemente de que el diagnóstico se haya realizado en una institución distinta a los SSH.	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
CONTACTO PACIENTE CON TB	La persona que convive con un caso de tuberculosis, dentro o fuera de su domicilio.	La persona que convive con un caso de tuberculosis, dentro o fuera de su domicilio.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	VALOR	FUENTE	CODIFICACION
ATENCIÓN EN OTRA INSTITUCIÓN	Recibir el diagnóstico de la enfermedad y/o tratamiento farmacológico en una institución distinta a la que trata actualmente.	Recibir el diagnóstico de tuberculosis y/o tratamiento farmacológico en una institución distinta a los SSH.	Cualitativo nominal	SS de otro estado	Expediente clínico	1
				IMSS		2
				Privado		3
				Únicamente en SSH		4
TRATAMIENTOS PREVIOS	Fármacos administrados con anterioridad para el tratamiento de la enfermedad.	Tratamientos administrados antes de la confirmación de farmacoresistencia mediante prueba de susceptibilidad antimicrobiana.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
TRATAMIENTO PRIMARIO ACORTADO	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría I, 2HRZE/4H3R3 con duración del esquema de 6 meses.	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría I, 2HRZE/4H3R3 con duración del esquema de 6 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
Si	1					
RESULTADO 1er TRATAMIENTO PRIMARIO	Consecuencia del tratamiento primario acortado	Consecuencia del tratamiento primario acortado	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
2° TRATAMIENTO PRIMARIO	Repetición del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría I, 2HRZE/4H3R3 con duración del esquema de 6 meses.	Repetición del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría I, 2HRZE/4H3R3 con duración del esquema de 6 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO 2° TRATAMIENTO PRIMARIO	Consecuencia del segundo tratamiento primario acortado.	Consecuencia del segundo tratamiento primario acortado.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
RETRATAMIENTO PRIMARIO	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO RETRATAMIENTO PRIMARIO	Consecuencia del retratamiento primario.	Consecuencia del retratamiento primario.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
2° RETRATAMIENTO PRIMARIO	Repetición del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Repetición del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO 2° RETRATAMIENTO PRIMARIO	Consecuencia del segundo retratamiento primario.	Consecuencia del segundo retratamiento primario.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6



VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	VALOR	FUENTE	CODIFICACION
3er RETRATAMIENTO PRIMARIO	Repetición por segunda ocasión del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Repetición por segunda ocasión del esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría II, 2HRZES/1HRZE/5H3R3E3 con duración del esquema de 8 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO 3er RETRATAMIENTO PRIMARIO	Consecuencia del tercer retratamiento primario.	Consecuencia del tercer retratamiento primario.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
TRATAMIENTO ESTANDARIZADO	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría IV, 6PtoCsOfxZEAm-Km/18PtoCsOfx con duración del esquema de 24 meses.	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría IV, 6PtoCsOfxZEAm-Km/18PtoCsOfx con duración del esquema de 24 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO TRATAMIENTO ESTANDARIZADO	Consecuencia del tratamiento estandarizado.	Consecuencia del tratamiento estandarizado.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría IV, 6PtoCsOfxZEAm-Km/18PtoCsOfx con duración del esquema de 24 meses.	Esquema de tratamiento antituberculosis, de acuerdo a normas internacionales, categoría IV, 6PtoCsOfxZEAm-Km/18PtoCsOfx con duración del esquema de 24 meses.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESULTADO TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO	Consecuencia del tratamiento individualizado.	Consecuencia del tratamiento individualizado.	Cualitativo nominal	Curado	Expediente clínico	1
				Abandono		2
				Fracaso		3
				Tratamiento terminado		4
				En tratamiento		5
				Sin información		6
TIEMPO EN TRATAMIENTO	Tiempo que el paciente tomó el o los medicamentos.	Tiempo que el paciente tomó de forma continua o intermitente el o los medicamentos (meses).	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
TRATAMIENTOS PRESCRITOS	Medicamentos indicados al pacientes por medio de una orden médica.	Número de medicamentos indicados al pacientes por medio de una orden médica.	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
TAES	Estrategia mediante la cual todos los pacientes son observados por parte del personal de salud mientras toman sus medicamentos (tratamiento acortado estrictamente supervisado, TAES)	Estrategia mediante la cual todos los pacientes son observados por parte del personal de salud mientras toman sus medicamentos (tratamiento acortado estrictamente supervisado, TAES)	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
				Sin tarjeta para su cotejo		2
DISPONIBILIDAD FARMACOS 1a LINEA	Contar con los medicamentos en las cantidades suficientes para satisfacer las necesidades fundamentales de salud de todos los segmentos de la población.	Contar con los antifímicos de primera línea en las cantidades suficientes y momento oportuno para curar en los pacientes la TB.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
DESABASTO FARMACOS 2a LINEA	Ausencia del medicamento en el momento en que es requerido para satisfacer la necesidad del paciente.	Ausencia del antifímico de segunda línea en el momento oportuno para curar en el paciente la TB farmacorresistente .	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	VALOR	FUENTE	CODIFICACION
INCUMPLIMIENTO A LAS CITAS	Ausencia a la consulta programada, entendiéndose como tal la que se produce tras un acuerdo entre el profesional y el paciente.	Ausencia a la consulta programada, entendiéndose como tal la que se produce tras un acuerdo entre el profesional y el paciente con TB.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	Grado en que la conducta del paciente cumple en relación con la toma de la medicación.	Cumplimiento de la ingesta del medicamento antituberculoso por parte del paciente conforme a la prescripción médica.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RAFAS	Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis.	Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
SUSPENSION DEL TRATAMIENTO POR RAFAS	Interrupción de la administración del antitímico por la presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos.	Interrupción de la administración del antitímico por la presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos.	Cualitativo nominal dicotómica	Parcial	Expediente clínico	1
				Total		2
				No aplica		3
RAFA PRESENTADAS	Presencia de reacciones adversas durante el tratamiento farmacológico.	Presencia de reacciones adversas durante el tratamiento antituberculoso.	Cualitativo nominal		Expediente clínico	
BACILOSCOPIA	Investigación de los bacilos en un órgano o en las excretas de un enfermo	Técnica bacteriológica utilizada para el seguimiento de los casos en tratamiento de TB.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
CULTIVO DEL ESPUTO	Es un examen de las secreciones provenientes de los pulmones y los bronquios para identificar las bacterias que	Técnica bacteriológica utilizada para el seguimiento de los casos en tratamiento de TB.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
CASO DICTAMINADO POR COMITES	Comité de expertos quien dictamina y propone el esquema de tratamiento para cada caso en particular.	Comité de expertos quien dictamina y propone el esquema de tratamiento para cada caso en particular.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
ISONIAZIDA (H)	Droga sintética derivada del ácido nicotínico a partir del año 1952, el material original de la síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico y, el producto intermediario fue la hidrazida del ácido mencionado.	Fármaco oral de primera línea, grupo 1. La isoniazida o hidrazida de ácido isonicotínico, es una droga antituberculosa sintética derivada del ácido nicotínico, constituye la piedra angular del tratamiento	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
RIFAMPICINA ( R )	Antibiótico macrocíclico complejo, producido por el <i>Streptomyces mediterranei</i> .	Fármaco oral de primera línea, grupo 1. Antibiótico de amplio espectro, su principal acción terapéutica es contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , debiéndose administrar en conjunto con la isoniazida.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
PIRAZINAMIDA (Z)	Análogo sintético de la nicotinamida, bactericida, que ha facilitado el tratamiento antituberculoso de corta duración.	Fármaco oral de primera línea, grupo 1. Análogo sintético de la nicotinamida, bactericida, que ha facilitado el tratamiento antituberculoso de corta duración.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
ETAMBUTOL ( E )	Droga antituberculosa sintética y bacteriostática, específica de la mayor parte de las cepas de <i>M. tuberculosis</i> y <i>M. Kansasi</i> .	Fármaco oral de primera línea, grupo 1. Droga antituberculosa sintética y bacteriostática, específica de la mayor parte de las cepas de <i>M. tuberculosis</i> y <i>M. Kansasi</i> .	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
ESTREPTOMICINA (S)	Antibiótico del grupo de los aminoglicósidos derivado del <i>Streptomyces griseus</i> , cuya acción es bactericida, ejerciendo su acción contra bacilos tuberculosos extracelulares de crecimiento rápido y en medio alcalino.	Fármaco inyectable grupo 2. Antibiótico del grupo de los aminoglicósidos derivado del <i>Streptomyces griseus</i> , cuya acción es bactericida, ejerciendo su acción contra bacilos tuberculosos extracelulares de crecimiento rápido y en medio alcalino.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
FARMACOS RESISTENTES 1a LINEA	Antitímico de primera línea con presencia de resistencia.	Antitímico de primera línea con presencia de resistencia.	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
AMIKACINA (Am)	Antimicrobiano de la clasificación aminoglicósido que muestra actividad bactericida frente a bacilos gram negativos aerobios.	Fármaco inyectable grupo 2. Aminoglicósido, agente bactericida contra microorganismos en activa aplicación, tan activo como la kanamicina y mejor tolerado, pero mucho más caro.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
KANAMICINA (Km)	Antimicrobiano de la clasificación aminoglicósido que muestra actividad bactericida frente a bacilos gram negativos aerobios.	Fármaco inyectable grupo 2. Aminoglicósido, agente bactericida contra microorganismos en activa aplicación, que es el menos costoso.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
CAPREOMICINA (Cm)	Antimicrobianos peptídicos básicos que comparten el mecanismo de acción con los aminoglicósidos.	Fármaco inyectable, grupo 2. Fármaco inyectable. Aminoglicósido, agente bactericida contra microorganismos en activa aplicación, muy caro pero sumamente útil en los casos con bacilos tuberculosos resistentes a la estreptomicina, la kanamicina y la amikacina.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1

OFLOXACINO (Ofx)	Antibiótico de clasificación quinolona, de tercera generación.	Fármaco fluoroquinolona grupo 3, que tienen una actividad bactericida baja y resulta útil en asociación con otros, su farmacocinética es mejor que la de la ciprofloxacina.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
CIPROFLOXACINO	Antibiótico de clasificación quinolona, de tercera generación.	Fármaco fluoroquinolona grupo 3, que tienen una actividad bactericida baja y resulta útil en asociación con otros.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
ETIONAMIDA (Eto)	Agente bactericida del grupo de las tionamidas.	Bactereostático oral de segunda línea, grupo 4.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
PROTIONAMIDA (Pto)	Agente bactericida del grupo de las tionamidas.	Bactereostático oral de segunda línea, grupo 4. Derivado de la Eto, con la misma acción, pero mejor tolerado a nivel gástrico.	Cualitativo nominal dicotómica	Resistente	Expediente clínico	0
				Sensible		1
FARMACOS RESISTENTES 2a LINEA	Antifímico de segunda línea con presencia de resistencia.	Total de antifímicos de segunda línea con presencia de resistencia.	Cuantitativo discreto		Expediente clínico	
MONORRESISTENTE	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro a un medicamento antituberculosis de primera línea.	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro a un medicamento antituberculosis de primera línea.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
POLIRRESISTENTE	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro a más de un medicamento antituberculosis de primera línea distinto de la isoniazida y la rifampicina.	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro a más de un medicamento antituberculosis de primera línea distinto de la isoniazida y la rifampicina.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
MULTIFARMACORRESISTENTE (TB-MFR)	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.	Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, simultáneamente.	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
RESISTENCIA EXTENDIDA (TB-XFR)	Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, y capreomicina).	Resistencia a isoniazida y rifampicina (MFR) más una quinolona y uno o más de los tres inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina, y capreomicina).	Cualitativo nominal dicotómica	No	Expediente clínico	0
				Si		1
ESCALA DE RIESGO DE ABANDONO	Instrumento predictivo de la adherencia al medicamento antifímico, el cual consta de 9 ítems. Cada uno de éstos tiene asignado una puntuación.	Instrumento predictivo de la adherencia al medicamento antifímico, el cual consta de 9 ítems. Cada uno de éstos tiene asignado una puntuación.	Cualitativo nominal	Bajo	Expediente clínico	1
				Moderado		2
				Alto		3
CLASIFICACION FINAL DEL CASO	Es la categoría que se le otorga a toda persona que ingresó a TAES las cuales pueden ser: Curado, Término de tratamiento, Fracaso, Defunción, Abandono, Traslado a otra unidad o Continúa en tratamiento.	Es la categoría que se le otorga a toda persona que ingresó a TAES las cuales pueden ser: Curado, Tratamiento completo, Fallecido, Fracaso, Abandono, En tratamiento, Curado	Cualitativo nominal	Tratamiento completo	Expediente clínico	1
				Fallecido		2
				Fracaso		3
				Abandono		4
				En tratamiento		5
				Curado		6