



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

“Factores de riesgo para mortalidad por tuberculosis pulmonar en el
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
México. 2006-2008”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS CON ÁREA DE
CONCENTRACIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA:

P R E S E N T A

DINA MARTÍNEZ MENDOZA

Directores de Tesis:

DR. JUAN RODRÍGUEZ SILVERIO

M. EN C. MANUEL DE JESÚS CASTILLEJOS LÓPEZ

MÉXICO D.F. 2010

“Buena es la ciencia con herencia, y provechosa para los que ven el sol. Porque escudo es la ciencia, y escudo es el dinero; mas la sabiduría excede, en que da vida a sus poseedores.”

Eclesiastés 7:11-12



SIP-14-BIS

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 13:00 horas del día 17 del mes de diciembre del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

“Factores de Riesgo para Mortalidad por Tuberculosis Pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México. 2006-2008”

Presentada por la alumna:

Martínez

Apellido paterno

Mendoza

Apellido materno

Dina

Nombre(s)

Con registro:

B	0	7	1	4	9	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

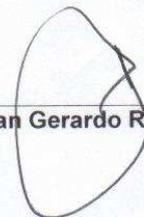
Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA
Directores de tesis


Dr. Juan Rodríguez Silverio


M. en C. Manuel de Jesús Castillejos
López

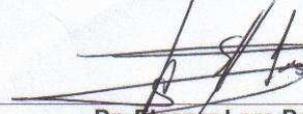

Dr. Francisco Javier Flores
Murrieta


Dr. Juan Gerardo Reyes García


M. en C. Cecilia Fernández del
Valle Laisequilla

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES




ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I.P.N.
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
CONTROL ESCOLAR
Dr. Eleazar Lara Padilla



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 17 del mes Diciembre del año 2010, el que suscribe Martínez Mendoza Dina alumna del Programa de Maestría En Ciencias En Investigación Clínica con número de registro B071497 adscrito a La Escuela Superior De Medicina, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Juan Rodríguez Silverio, M. en C. Manuel de Jesús Castillejos López, y cede los derechos del trabajo intitulado “Factores de Riesgo para Mortalidad por Tuberculosis Pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México. 2006-2008”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección dinamarty@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Dina Martínez Mendoza

Nombre y firma

ÍNDICE

I. RESUMEN / ABSTRACT	6
II. DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	8
III. INTRODUCCIÓN	9
IV. ANTECEDENTES	9
V PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
VI. JUSTIFICACIÓN	18
VII. OBJETIVO	18
VIII. HIPÓTESIS	18
IX. METODOLOGÍA	19
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
POBLACIÓN DE ESTUDIO	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
VARIABLES	21
PLAN DE ANÁLISIS	26
X. CONSIDERACIONES ETICAS	27
XI. RESULTADOS	28
XII. DISCUSIÓN	36
XIII. CONCLUSIONES	40
XIV. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	41
XV. BIBLIOGRAFÍA	42
XVI. ANEXOS	46

I. RESUMEN

Introducción: La mortalidad es un indicador asociado a factores epidemiológicos, clínicos y de servicios de salud, entre otros. Estudiamos variables identificables en el expediente clínico de pacientes cuya defunción ocurrió durante su estancia intrahospitalaria por tuberculosis pulmonar (TBP).

Objetivo: Identificar factores epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos y farmacológicos asociados a muerte por TBP en pacientes hospitalizados en INER.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. Población de estudio: Pacientes con edad ≥ 18 años con TBP diagnosticada por baciloscopia y/o cultivo, hospitalizados en el INER durante 2006-2008. Se eligieron a razón de 1:3 casos y controles. Los casos fueron los que fallecieron por cualquier causa en el INER y los controles los que egresaron vivos.

Resultados: Durante el periodo de nuestro estudio fueron egresados un total de 512 pacientes mayores de 18 años con tuberculosis o sus secuelas, entre los cuales, 56 fallecieron por esta causa, cumplieron los criterios de selección 32 casos y se eligieron 95 controles. El 59.1% correspondieron al sexo masculino, el promedio de edad fue de 48.9 años (DS \pm 18.6 años). Se identificaron como factores de riesgo para defunción: Sexo masculino [OR:5.29 (IC95% 3.11-7.46) $p=0.002$], mayores de 60 años [OR:1.08 (IC95% 1.00-1.16) $p=0.001$], analfabetismo, tabaquismo [OR:2.75 (IC95% 1.71-3.78) $p=0.025$], el promedio de enfermedades concomitantes ($p=0.025$), desnutrición [OR:4.36 (IC95% 2.96-5.75) $p=0.002$], bronquiectasias [OR:1.53 (IC95% 1.14-1.93) $p=0.034$] y neumonía [OR:36.78 (IC95% 33.14-40.43) $p<0.001$]. Otras causas directas o asociadas de defunción fueron diabetes (34.4%), choque séptico (31.3%), infección por VIH (25%) y neumonía (18.8%).

Conclusiones: Factores de riesgo conocidos para muerte en pacientes con TBP siguen incidiendo la tasa de mortalidad pese al manejo intrahospitalario especializado, por tanto, los esfuerzos en modificar factores concernientes a los servicios de salud, debieran ser el acceso universal a un diagnóstico de calidad y un tratamiento efectivo en todos los niveles de atención.

ABSTRACT

Introduction: Mortality is an indicator associated with epidemiological, clinical and health services, among others. Identifiable variables studied in the clinical records of patients whose death occurred during their hospital stay for pulmonary tuberculosis (PTB).

Objective: To identify epidemiological, clinical, bacteriological and pharmacological TBP associated with death in patients hospitalized in INER.

Material and methods: Observational, analytical, retrospective case-control study. Study population: Patients aged ≥ 18 years with TBP diagnosed by smear and / or culture, in the INER hospitalized during 2006-2008. They were chosen at a rate of 1:3 cases and controls. The cases were who were died from any cause in the INER and the controls, who were discharged alive.

Results: During the period of our study were discharged a total of 512 patients over 18 with tuberculosis or its sequelae, among which, 56 died as a result, met the selection criteria 32 cases and 95 controls were selected. 59.1% were male, mean age of 48.9 years (SD \pm 18.6). Were identified as risk factors for death: male gender [OR 5.29 (95% CI 3.11-7.46) $p = 0.002$], age 60 years [OR: 1.08 (95% CI 1.00-1.16) $p = 0.001$], illiteracy, smoking [OR: 2.75 (95% CI 1.71-3.78) $p = 0.025$], the average number of comorbidities ($p = 0.025$), malnutrition [OR: 4.36 (95% CI 2.96-5.75) $p = 0.002$], bronchiectasis [OR: 1.53 (95% CI 1.14-1.93) $p = 0.034$] and pneumonia [OR: 36.78 (95% CI 33.14-40.43) $p < 0.001$]. Other causes direct or associated of death were diabetes (34.4%), septic shock (31.3%), HIV infection (25%) and pneumonia (18.8%).

Conclusions: Known risk factors for death in patients with TBP still affecting the mortality rate despite the specialized hospital management, therefore, efforts to modify factors relating to health services should be universal access to quality diagnosis and effective treatment at all levels of care.

II. DEDICATORIA

A mi Padre Dios quien me conoce enteramente y me provee siempre lo mejor. Con su bendición, protección y fortaleza me ha guiado por caminos que jamás pensé andar.

A mi madre que amo tanto, quien con sabiduría, esfuerzo, su inmenso amor y ejemplo, me arrojó del nido para que volara recordándome siempre que tenía alas para hacerlo.

A mi noble y brillante hermana mayor, mi insustituible “her”, quien me enseñó a afrontar lo impredecible del vuelo.

A mi insuperable tía Paty, quien desde lejos sigue guiándome con su estela de vuelo.

A mis amados sobrinos Octavio y Sofía que me subliman de dicha lejos y cuando regreso al nido.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama, mi jefe, maestro y amigo, quien ha sido para mí un ejemplo de lucha incansable, perseverante en cada proyecto que emprende, para quien las adversidades no han sido sus diques sino sus trampolines. El proyecto se gestó gracias a él, en el Servicio Clínico con mayor historia de este Instituto. Al Dr. Héctor Villarreal quien liberalmente contribuyó en el desarrollo del proyecto, su templanza, respeto, cultura y satírico humor me inspiran gratamente.

A mis profesores de maestría, por acrecentar mi acervo de conocimientos, particularmente agradezco para la realización de esta tesis, al Dr. Juan Rodríguez Silverio por su generosa y objetiva instrucción, a Dr. Manuel de Jesús Castillejos, por su aprobación categórica, al Dr. Flores quien identificó un área de oportunidad en la más profunda debilidad, al Dr. Reyes quien porfió en que la debilidad se hiciera fortaleza y a la Dra. Fernández del Valle quien mediaba con sus indulgentes comentarios.

Agradezco a mis amistades más entrañables, quienes estuvieron tan cerca de mí y me impulsaron para seguir la luz de las estrellas mientras me sentí, a veces, navegar sin timón; a Nicky y a su indescriptible, irrepetible, indescifrable y prodigiosa familia Aragón quienes me han brindado tanto amor; a mi inseparable amiga Maru Vázquez, de quien he recibido una verdadera e incomparable amistad, y a mi demás familia, amigos y maestros que en la distancia y pese a la lejanía están siempre presentes en mis recuerdos y corazón.

III. INTRODUCCIÓN

La mortalidad por tuberculosis es uno de los indicadores comúnmente empleado para caracterizar la situación de salud en las diferentes áreas geográficas, por su gran sensibilidad es posible evaluar el desarrollo y el nivel de vida de las poblaciones.

Este indicador conlleva diversos factores, tanto los inherentes al individuo que padece la enfermedad, como los epidemiológicos, clínicos y de acceso a servicios de salud.

El presente trabajo aborda las diferentes variables identificables en el expediente clínico de pacientes cuya defunción se presentó durante su estancia intrahospitalaria debida a tuberculosis pulmonar en el Instituto en comparación con los que tuvieron un motivo de egreso diferente.

IV. ANTECEDENTES

La tuberculosis pulmonar es la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el grupo de micobacterias que lo integran es *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. microti* y *M. canetti*. Entre las características biológicas y de crecimiento de *M. tuberculosis*, sus pared celular compuesta por tres macromoléculas lipídicas (Peptidoglicanos, arabinolactam y ácidos micólicos) además de lipoarabinomano (LAM) inserto en la membrana plasmática crean una envoltura lipídica hidrófoba con lo que forma una interfase con el agua que le permite resistir la desecación rápida, el frío y la congelación. Su envoltura lipídica es impermeable a la mayoría de las tinciones y es resistente al alcohol ácido. Requiere método especial de tinción Ziehl-Neelsen - aspecto común a todo el género *Mycobacterium* – Su lento crecimiento *in vitro* en los hospederos (15-20Hrs). Requiere entre 2 y 6 semanas para su aislamiento en

cultivos (MGIT-LJ). Estos componentes de la envoltura lipídica son reconocidos por receptores específicos para su internalización en los macrófagos tisulares (célula hospedera), lo que lo hace un parásito intracelular.

Patogénesis

El macrófago alveolar (MA) es la célula clave en la respuesta inmunológica a la TB. Este MA, habiendo ingerido el bacilo exitosamente, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Antes de que se desarrolle la acción celular inmune (4-8 semanas), los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y diseminarse a otros lugares, fundamentalmente a la región apical de los pulmones, pero también a cualquier otro órgano, produciendo una siembra hematogena precoz. El 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes. Un 5% presentará TB primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, en lo que se denomina TB de reactivación. Esta situación cambia radicalmente en el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), donde se estima que el 50-60% de los infectados por *M. tuberculosis* acabarán padeciendo TB activa a lo largo de su vida. A las personas portadoras de alguna situación que incremente la probabilidad de padecer TB se les considera pertenecientes a grupos de riesgo.

Es una enfermedad transmisible y curable, la forma pulmonar es la más común de la enfermedad, se presenta en más del 80% de los casos y es la principal forma infecciosa. La transmisión del bacilo se produce de persona a persona por vía aerógena. Se ha estimado que la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por *M. tuberculosis*.^{1,2}

Panorama mundial

El número estimado de nuevos casos de tuberculosis en 2006 fue de 9,2 millones (139 por 100 000 habitantes), entre ellos 4,1 millones de nuevos casos bacilíferos (44% del total) y 0,7 millones de casos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (8% del total). En 2006 se estima que hubo 14,4 millones de casos prevalentes de tuberculosis mientras que la cifra estimada de casos de tuberculosis multirresistente en 2006 fue de 0,5 millones de casos. La cifra estimada de defunciones por tuberculosis en 2006 fue de 1,7 millones, incluidos 0,2 millones de personas infectadas por el VIH. Para ese año, se notificó un total de 5,1 millones de casos nuevos (de una cifra estimada de 9,2 millones de casos nuevos) de los cuales 2,5 millones (50%) eran nuevos casos bacilíferos. El 83% del total de casos correspondió a las Regiones de África, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental.³

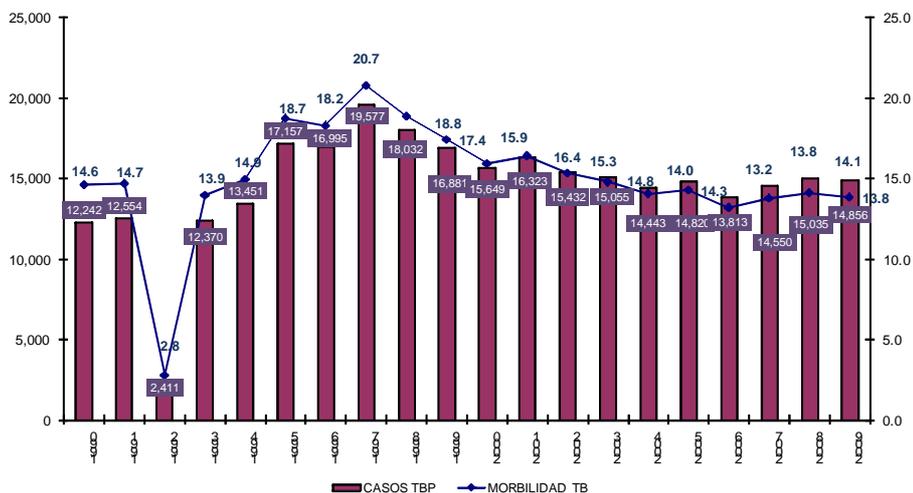
La meta de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de detener y comenzar a reducir la incidencia de la tuberculosis se alcanzó a nivel mundial en 2004. Desde entonces, la tasa viene disminuyendo lentamente. Las tasas de prevalencia de la tuberculosis y de mortalidad por tuberculosis por 100 000 habitantes disminuyeron de 296 en 1990 a 206 en 2007 para la primera, y de 28 en 1990 a 25 en 2006 para la segunda. Globalmente, la tasa de detección de la tuberculosis según el enfoque DOTS (Estrategia mundial de STOP-TB para prevención y control de la TB en el mundo) aumentó de un 11% estimado en 1995 a un 63% en 2007. La tasa de mejora en la detección se desaceleró después de 2004, principalmente como consecuencia de los éxitos logrados anteriormente en los países con mayor número de casos. Los datos relativos al porcentaje de éxitos terapéuticos según el enfoque DOTS indican mejoras sistemáticas, con tasas que aumentaron de 79% en 1990 a 85% en 2006. La tuberculosis multirresistente y la tuberculosis asociada a la infección por VIH, plantean desafíos particulares en algunas regiones.⁴ Las tasas de mortalidad entre los casos nuevos en tratamiento por regiones

geográficas de la OMS en promedio se encuentran en el 4.3%, mientras que la curación se presenta en el 78% de los casos.

Panorama Nacional

En México durante el 2009 se notificaron 18,085 casos nuevos de TB en todas sus formas, 82.5% correspondió a la pulmonar, 1.5% meníngea y 5.6% ganglionar y el 10.4% otras formas. Se presentaron 14,915 casos nuevos de TB pulmonar en 2009. Además existe una prevalencia de 287 casos con TB Farmacorresistente (TB MDR). Del total de los casos de tuberculosis el 20.3% se asocia a diabetes mellitus y el 6% al binomio TB/SIDA y el 10.9% de los casos se presentan en edades pediátricas (<19 años). Durante el 2008 ocurrieron 2,164 defunciones para Tuberculosis de todas las formas.⁵ En el siguiente gráfico se observa el comportamiento anual de la incidencia de TB durante los últimos 19 años, en donde no se evidencia una tendencia hacia la disminución de la enfermedad.

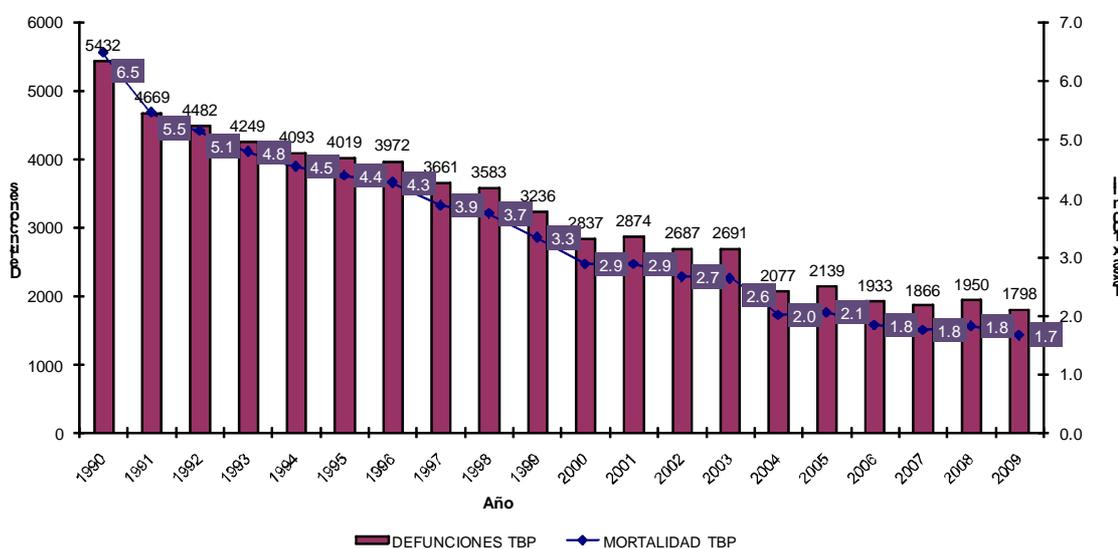
Morbilidad por Tuberculosis Pulmonar, México 1990-2009



Fuente: Cierre de Casos SUIVE 2009. DGE/SSA

Durante el 2004, la TB no se ubicó dentro de las 20 principales causas de muerte entre la población general, sin embargo, este panorama cambia cuando se trata de la población masculina en general pues es la 20ª causa de mortalidad. En relación a la edad, de los 15 años en adelante, se encuentra entre la 13ª y 20ª causa, variando la importancia por grupos etáreos y por sexo, en general el que grupo que se encuentra más afectado por esta enfermedad es el sexo masculino incluso después de la sexta década de la vida, hecho que no se observa en las mujeres de estas edades,⁶ sin embargo, en los últimos años, la mortalidad por tuberculosis pulmonar ha mostrado una tendencia descendente en los últimos ocho años, presentándose una tasa de 2.1 defunciones por cada 100,000 habitantes, lo que corresponde 2,837 defunciones en el año 2000, comparada con una tasa de 1.8 muertes por 100,000 habitantes, esto es, 1,950 defunciones por esta causa durante 2008; lo anterior refleja un descenso de la tasa de mortalidad de 14%, como se muestra en el siguiente gráfico.

Mortalidad por Tuberculosis Pulmonar, México 1990-2009



Fuente: Cierre de Casos SUIVE 2009. DGE/SSA

Factores Asociados a Mortalidad por tuberculosis

Socioeconómicos y demográficos

Es de dominio público que uno de los indicadores de desarrollo y de salud de los países es la morbilidad y mortalidad por tuberculosis, en donde la pobreza ha desempeñado un rol no solo por las inherencias de competencia biológica al las personas, sino los estragos derivados del acceso a los recursos y servicios básicos de vivienda y salud. Otros factores son el alcoholismo, tabaquismo y otras adicciones, como permanencia en prisiones, enfermedades mentales, personas indigentes o con acceso a TAES limitado por barreras sociales, económicas y/o culturales (ie desempleados).^{7,8,9,10,11,12}

Farmacorresistencia

A la emergencia de la farmacorresistencia y específicamente la multifarmacorresistencia en tuberculosis (TB-MDR), la cual se define como la resistencia simultánea de la cepa de *M. tuberculosis* a la acción de la isoniacida y rifampicina, le antecede un historial de tratamientos previos, Espinal y cols.¹³ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en once países para estudiar las relaciones entre MDR-TB con las características demográfica, historias de tratamientos previos e infección por VIH. De los 8,222 casos nuevos y 1,397 previamente tratados en relación a los casos nuevos, los previamente tratados tuvieron una razón de momios mayor para resistencia a uno [OR 2.5 (IC 95%, 2.1-3.0), p<.001], dos [OR 4.6 (IC 95%, 3.7-5.6), p<.001], tres [OR 11.5 (IC 95%, 8.6-15.3), p<.001] y cuatro [OR 18.5 (IC 95%, 12.0-28.5), p<.001] fármacos. Se presentó un incremento lineal en la probabilidad de presentar MDR con historia de tratamientos previos (p<.001). En historia de tratamientos previos con una duración de 6 a 11 meses incrementó la probabilidad de MDR [OR 7.6 (IC 95%, 2.6-22.4), p<.001] y \geq 12 meses [OR 13.7 (IC 95%, 4.5-41.6), p<.001]. Y si bien HIV no está asociado a MDR-TB la supervivencia de VIH con TB MDR es

drásticamente menor que cuando no hay VIH,¹⁴ además las implicaciones de historias de tratamientos previos y la cronicidad de la enfermedad no solo implica mayores riesgos de salud pública sino el ulterior incremento en la mortalidad aún con tratamientos de segunda línea.^{15,16,17} Tratamientos previos pero inadecuados es un potente predictor de MDR-TB. La asociación entre la duración del tratamiento antituberculosis y fármacorresistencia puede explicar el fracaso a tratamientos prolongados en pacientes con fármacorresistencia, esto mismo puede ser el reflejo de tratamientos previos irregulares que desencadenan fármacorresistencia. Cox y cols. encontraron que un predictor de farmacorresistencia con impacto en la mortalidad, es posible encontrarlo en la recurrencia de TB tras un tratamiento exitoso.¹⁸

Comorbilidades

El VIH/SIDA^{19, 20,21}, ha puesto en alerta a los países y regiones pues en los que ya estaba controlada la epidemia, repuntó por emergencia, en algunos países la mortalidad por tuberculosis había disminuido, sin embargo coincidiendo con la epidemia del SIDA se produjo un exceso de muertes en adultos jóvenes y tuberculosis extrapulmonar.²² Hasiak y cols. Publicaron en su estudio que entre los pacientes con VIH, el 19.8% de las causa de muerte se asoció con TB.²³ Otro estudio evidenció como causa de mortalidad temprana por tuberculosis, la presencia de enfermedades concomitante.²⁴ Kang'ombe y cols. detectaron tasas altas de mortalidad en los pacientes TB/VIH durante y después del tratamiento anti-tuberculosis concluyendo se necesitaban urgentes medidas para aplicar tratamientos adyuvantes para reducir las tasas.¹⁹ Otras entidades nosológicas como la desnutrición, neumonía, diabetes, nefropatías, cardiopatías, hematológicas, cáncer, entre otras^{25,26,27,28,29,30,31,32} e incluso, tras las recientes hallazgos en la última década, de susceptibilidad hereditaria.^{33, 34}

De acuerdo a las estadísticas nacionales⁵ en el 2009, las enfermedades asociadas a TB pulmonar fueron en el 23% de los enfermos, la diabetes, 14% desnutrición y el 7% el alcoholismo.

Retardo en el diagnóstico, inicio y adherencia del tratamiento

Entre otros factores asociados a mortalidad se han descrito el retardo tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento,³⁵ sin embargo la adherencia juega un papel preponderante en el tratamiento dada su duración y el compromiso tanto del paciente como de los servicios de salud en función de la estrategia DOTS /TAES^{36,37,38} pues no solo comporta una estrategia para asegurar la curación, sino para prevenir resistencias y las defunciones.

Otras consideraciones respecto a la mortalidad

Si bien son conocidos algunos de los factores asociados a las defunciones por TB, las dificultades que supone el análisis de las mismas por deficiencias en la certificación médica y el ulterior subregistro se ha también identificado como en el caso de Moorman y cols.³⁹ En su estudio en un hospital en Sudáfrica reportaron una inconsistencia en los datos registrados de mortalidad por tuberculosis y admitieron era necesario mejorar el registro diagnóstico de la tuberculosis en los certificados de defunción y el seguimiento estrecho de los pacientes que abandonan o interrumpen el tratamiento pues se desconoce si la real causa de la pérdida de los paciente es por defunción, lo que conllevaría además un subregistro de la mortalidad por esta enfermedad. Korenromp y cols.⁴⁰ detectaron fuentes de subregistro de los datos y métodos utilizados en la medición y estimación de la mortalidad por TB y consideraron que en la actualidad las defunciones en la cohortes de tratamiento representan únicamente un pequeño subgrupo de todas las defunciones calculadas pues en cada país existen diferentes registros y no contienen la misma proporción de defunciones y desde luego también debe considerarse que de las defunciones que se registran en los programas nacionales de tuberculosis no todas corresponden a tuberculosis como la causa básica de defunción pues en los casos como VIH/TB se le debe considerar como una causa asociada.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando un enfermo de tuberculosis muere tras haber sido diagnosticado, estando o no en tratamiento, supone la existencia de condicionantes más de ellos identificables y prevenibles en virtud de la accesibilidad ilimitada a un tratamiento primario eficaz en los servicios de salud, sin embargo, es sabido que los pacientes pueden traer tras de sí, una historia de tratamientos previos que conlleva resistencia a los fármacos de primera línea, además de un historial individual de factores que pudieran haber también contribuido al desenlace.

Siendo el INER el Instituto de referencia más importante en el país para esta y otras patologías respiratorias, la investigación retrospectiva de factores epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos y farmacológicos asociados a la defunción de pacientes con TB, es necesaria para identificar los factores asociados a la mortalidad y de esta forma coadyuvar en su prevención.

VI. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la tuberculosis continua siendo un problema de salud pública en México, en donde el INER ha sido un centro de referencia nacional de pacientes con TBP casos nuevos y previamente tratados, casos de difícil diagnóstico y/o complicados, con eventos adversos y resistencia a fármacos, entre otros, y siendo la mortalidad un indicador que dimensiona directa e indirectamente la magnitud y la trascendencia de una enfermedad, la investigación retrospectiva de factores epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos y farmacológicos asociados a la defunción, contribuiría al conocimiento de los condicionantes y permitirá ampliar la perspectiva institucional y en menor escala la nacional, a fin de direccionar acciones para evitarlas.

VII. OBJETIVO

Identificar los factores epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos y farmacológicos asociados a muerte por TB en pacientes atendidos en INER.

VIII. HIPÓTESIS

Existen factores asociados a muerte por tuberculosis.

IX. METODOLOGÍA

Diseño de Estudio

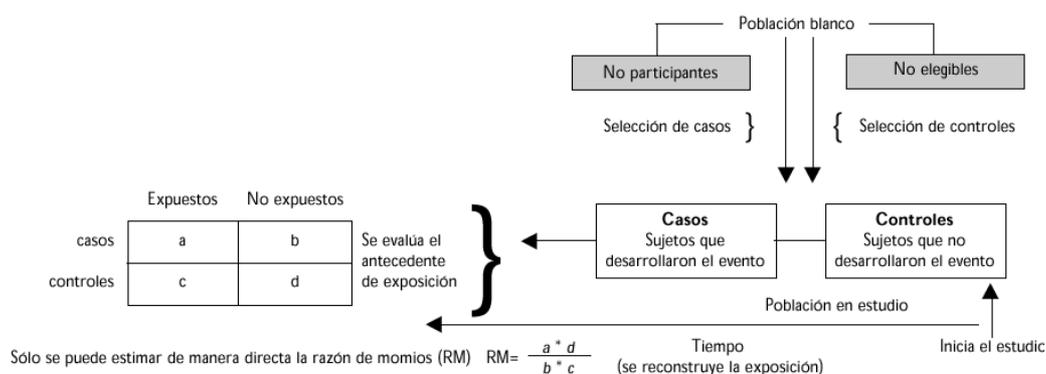
Tipo de intervención: Observacional

Tipo de análisis: Analítico

Temporalidad: Retrospectivo

Método de observación: Transversal

Tipo de diseño: Casos y controles



Población de estudio

Población: Pacientes con tuberculosis pulmonar con evidencia microbiológica (baciloscopia y/o cultivo) atendidos en el INER de 2006 al 2008. Se eligieron casos y controles a razón de 1:3.

Criterios de selección:

Casos:

– Inclusión: Pacientes con edad igual a mayor a 18 años y cualquier sexo, con TB evidenciada por baciloscopia y/o cultivo que fallecieron por cualquier causa de enero de 2006 a diciembre de 2008 en el INER.

- Exclusión: Pacientes con historia previa de tuberculosis pero sin evidencia de enfermedad activa (clínica y/o bacteriológica) durante el periodo de estudio y que hayan muerto por otras causas que no incluya tuberculosis en las causas básicas ni directas de defunción.
- Eliminación: Pacientes que habiendo cumplido con los criterios de inclusión el expediente carezca del al menos el 80% de las variables estudiadas

Controles:

- Inclusión: Pacientes con edad igual a mayor a 18 años y cualquier sexo con TB evidenciada por baciloscopia y/o cultivo hospitalizados durante enero de 2006 a diciembre de 2008 en el INER y cuyo motivo de alta hospitalaria no haya sido por defunción.
- Exclusión: Pacientes que habiendo cumplido con los criterios de inclusión, del expediente clínico no sea posible obtener más del 80% de las variables requeridas.
- Eliminación: No hubo criterios de eliminación.

Definición de Caso:

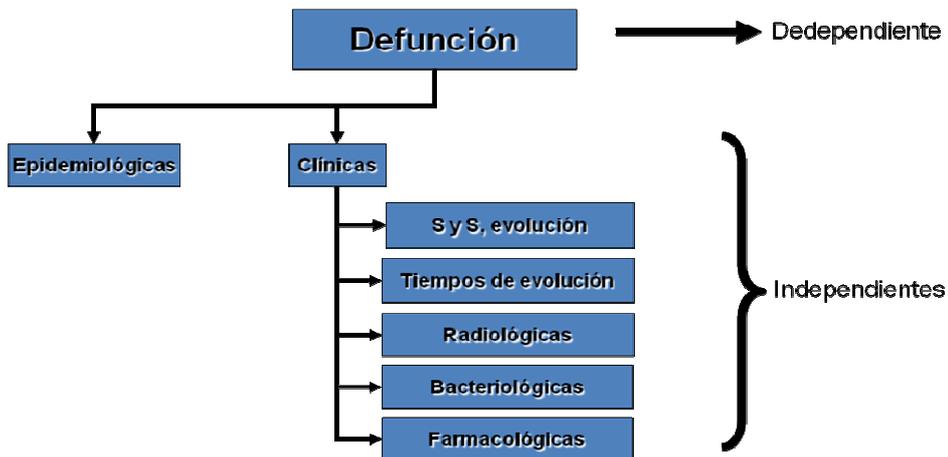
- *Paciente con edad igual a mayor a 18 años y cualquier sexo, con TB evidenciada por baciloscopia y/o cultivo que falleció por cualquier causa de enero de 2006 a diciembre de 2008 en el INER.*

Definición de Control:

- *Paciente con edad igual a mayor a 18 años y cualquier sexo con TB evidenciada por baciloscopia y/o cultivo hospitalizados durante enero de 2006 a diciembre de 2008 en el INER y cuyo motivo de alta hospitalaria no haya sido por defunción.*

Variables

Relaciones entre variables



Variable dependiente: Defunción por tuberculosis

Variables independientes:

Epidemiológicas

Biológicas: Edad, sexo.

Sociales: Ocupación, escolaridad, estado civil, lugar de nacimiento, lugar de residencia. Convivencia con Paciente con tuberculosis

APNP: Consumo de alcohol, consumo de tabaco, consumo de drogas y comorbilidades

Clínicas

Diagnóstico: Historia de TB, Número de tratamientos previos

Tiempo de diagnóstico, número de diagnósticos, tiempo de síntomas.

Diagnóstico de TB MDR, Tiempo entre el 1er diagnóstico de TB y el inicio del tratamiento para TB MDR (años)

Tratamiento: Número de tratamientos previos, efectos adversos al tratamiento. Clasificación del último tratamiento previo al actual. Cirugías por TB, días de estancia intrahospitalaria en el INER. Efectos adversos.

Historial farmacológico.

Radiológicas

Diagnósticos en el expediente clínico y en el Certificado de Defunción.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Datos de Identificación			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa discreta - Años cumplidos	Expediente clínico
Sexo	Conjunto de características genotípicas y fenotípicas que diferencia entre el hombre y la mujer.	Cualitativa nominal dicotómica - Masculino - Femenino	Expediente clínico
Estado civil	Es la relación personal ante las potestades judiciales.	Cualitativa nominal politómica - Soltero - Casado - Unión libre - Divorciado - Separado - Viudo	Expediente clínico
Lugar de nacimiento	Nombre de la comunidad, municipio y entidad federativa y país en caso de no ser mexicano en donde nació.	Cualitativa nominal politómica	Expediente clínico
Lugar de residencia	Nombre de la comunidad, municipio y entidad federativa y país en caso de no ser mexicano en donde vive.	Cualitativa nominal politómica	Expediente clínico
Escolaridad	Grado de estudios escolares	Cualitativa nominal politómica	Expediente clínico

		<ul style="list-style-type: none"> - Analfabeta - Alfabeta (sabe leer y escribir sin haber recibido instrucción formal) - Primaria incompleta - Primaria - Técnica - Secundaria - Preparatoria - Universidad - Postgrado - Maestría - Doctorado 	
Ocupación	Actividad que realiza en el campo laboral (empleo u oficio)	<p>Cualitativa nominal politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Empleo eventual - Agricultor - Artesano - Obrero - Comerciante - Oficinista - Empleado - Ama de casa - Estudiante - Empleada doméstica - Albañil - Maestro - Otro 	Expediente clínico
Tipo de empleo	Clasificación del empleo de acuerdo al tipo de contrato	<p>Cualitativa nominal politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permanente - Eventual - Desempleado - Otro 	Expediente clínico
Antecedentes personales patológicos			
Consumo de tabaco	Acto de fumar cigarrillos	<p>Cualitativa nominal dicotómica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si 	Expediente clínico

		- No	
Número de cigarrillos	Cantidad de cigarrillos fumados al día	Cuantitativa discreta.	Expediente clínico
Índice tabáquico	Cantidad de cigarrillos fumados por día x la cantidad de años fumado 20	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Consumo de alcohol	Acto de consumir bebidas alcohólicas	Cualitativa nominal dicotómica. - Si - No	Expediente clínico
Consumo de drogas	Acto de consumir sustancias estimulantes y narcóticas	Cualitativa nominal dicotómica. - Si - No	Expediente clínico
Antecedentes de TB			
Fecha de Diagnóstico	Fecha en que fue diagnosticado de tuberculosis por primera vez	Cuantitativa discreta - Años o meses	Expediente clínico
Método de diagnóstico*	Método por el que fue diagnosticada la tuberculosis	Cualitativa nominal dicotómica. - BK - Cultivo	Expediente clínico
Número de tratamientos	Número de tratamientos iniciados contra la tuberculosis	Cuantitativa discreta - Número de veces que ha iniciado tratamiento contra la tuberculosis	Expediente clínico
Tipo de paciente	Clasificación del paciente conforme a su situación epidemiológica	Cualitativa nominal politómica - Caso nuevo - Recaída - Abandono - Fracaso - Farmacorresistente - Referido - Transferencia	Expediente clínico Ver anexo 1
Pruebas de	Resultado de sensibilidad a	Cualitativa nominal	Expediente

farmacosusceptibilidad	fármacos antituberculosis	<p>politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pansusceptible - Monorresistente - Polirresistente - TB MDR - TB XDR - Se desconoce 	<p>clínico</p> <p>Resultados de laboratorio</p> <p>Ver anexo 2</p>
Información de Enfermedades concomitantes			
Enfermedades concomitantes	Enfermedades agregadas diagnosticadas por personal médico	<p>Cualitativa nominal politómica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes - Hipertensión - Neoplasias (Cáncer) - VIH / SIDA - Alcoholismo - Cirrosis - Insuficiencia cardiaca - EPOC - Otra - Ninguna 	Expediente clínico
Resultados de Laboratorio.	<p>Biometría hemática</p> <p>Química sanguínea</p> <p>Pruebas de Funcionamiento hepático</p>	Cuantitativas	Resultados en el Expediente Clínico en el día de ingreso hospitalario
Causas de defunción			
Causas de la defunción	Enfermedad o estado Patológico que produjo la muerte	Cualitativa nominal politómica.	<p>Registro de las causa de muerte en el Certificado de defunción</p> <p>Certificado de defunción y expediente clínico</p> <p>Ver anexo 3</p>

Fuentes de información

- ◇ Expedientes clínicos del Archivo Clínico del INER.
- ◇ Base de datos del Departamento de Estadística del INER y del Registro de Vigilancia de la Mortalidad del Departamento de Epidemiología del INER.

Plan de Análisis

Análisis univariado con descripción estadística de la población de estudio a partir de las variables cuantitativas y cualitativas y análisis bivariado en relación de la variable dependiente con las independientes en función de los casos y los controles.

- Las variables continuas fueron resumidas con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), posteriormente comparando los grupos con la prueba t de Student para igualdad de medias y calculado el valor de p mediante significancia bilateral asumiéndose varianzas iguales.
- Las variables categóricas se resumen con proporciones, midiéndose la asociación mediante el análisis de disparidad o Razón de Momios (OR) cruda, sus intervalos de confianza al 95% y calculándose el nivel de significancia estadística mediante la χ^2 de Mantel-Haenszel según la significancia asintótica bilateral.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que los datos del estudio se obtendrán por fuentes secundarias (expedientes clínicos) y terciarias (bases de datos), y no se realizará ningún procedimiento ni intervención con los pacientes, el riesgo es considerado menor del mínimo. No se requiere consentimiento informado y se salvaguardará la confidencialidad.

XI. RESULTADOS

Durante el periodo de nuestro estudio fueron egresados un total de 512 pacientes mayores de 18 años con tuberculosis o sus secuelas, entre los cuales, 56 fallecieron por esta causa, cumplieron los criterios de selección 32 casos y se eligieron 95 controles. El 59.1% correspondieron al sexo masculino, la edad media fue para el total de la población estudiada 48.9 años (DS 18.6 años). Respecto a dichas variables el sexo masculino fue factor de riesgo para morir con diferencias estadísticamente significativas [OR 5.29 (IC 95% 3.11-7.46) p 0.002] al igual que la edad en el grupo mayor de 60 años [OR 1.08 (IC 95% 1.00-1.16) p 0.001]. Diferencias semejantes se encontraron en el grupo alfabeto, analfabeto y con estudios de primaria (terminada o no) así como los desempleados. Ver tabla 1.

Tabla 1
Características epidemiológicas de los casos y controles

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	p
	Num	%	Num	%			
Sexo Masculino	27	84.375	48	50.5	5.29	3.11 - 7.46	0.002 &
Edad (Media + DS)	32	48 + 19.0	95	49.3 + 18.6	-	- - -	0.739
<30	8	25	17	17.9	1.53	1.13 - 1.93	0.539
30-60	13	40.625	49	51.6	0.64	1.09 - 0.19	0.387
>60	11	34.375	31	32.6	1.08	1.00 - 1.16	0.971
Medio Ambiente Rural	12	37.5	42	44.2	0.76	1.04 - 0.47	0.649
Escolaridad Primaria	18	56.25	52	54.7	1.06	1.00 - 1.12	0.955
Desempleado	16	50	23	24.2	3.13	2.01 - 4.25	0.012 &
Clasificación de Trabajo Social 1x ó 1	18	56.25	55	57.9	0.94	1.00 - 0.87	0.965

& Diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba χ^2 de Mantel-Haenszel. (Sig. Asintótica bilateral)

Tabla 2
Nivel de Escolaridad de los casos y controles

Escolaridad	CASO		CONTROL	
	Núm	%	Núm	%
Analfabeta	3	9.4	18	19.1
Alfabeto	3	9.4	7	7.4
Primaria incompleta	8	25.0	21	22.3
Primaria completa	7	21.9	13	13.8
Secundaria incompleta	4	12.5	10	10.6
Secundaria completa	2	6.3	8	8.5
Bachillerato incompleto	1	3.1	4	4.3
Bachillerato completo	0	0.0	5	5.3
Licenciatura incompleta	1	3.1	2	2.1
Licenciatura completa	3	9.4	6	6.4
Total	32	100.0	94	100.0

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el estado civil ni la entidad federativa de residencia entre los casos y controles estudiados, Ver tabla 3 y 4.

Tabla 3
Estado civil de los casos y controles

Estado Civil	CASO		CONTROL	
	Núm	%	Núm	%
Casado o unión libre	17	54.8	54	56.8
Soltero	11	35.5	29	30.5
Viudo	2	6.5	11	11.6
Separado o divorciado	1	3.2	1	1.1
Total	31	100.0	95	100.0

Tabla 4
Entidad federativa de residencia de los casos y controles

Entidad de Residencia	CASO		CONTROL	
	Núm	%	Núm	%
DF	17	53.1	31	32.6
EDO MEX	9	28.1	32	33.7
VERACRUZ	3	9.4	6	6.3
GUANAJUATO	1	3.1	1	1.1
OAXACA	1	3.1	3	3.2
QUERETARO	1	3.1	0	0.0
BC	0	0.0	1	1.1
CHIAPAS	0	0.0	2	2.1
GUERRERO	0	0.0	4	4.2
HIDALGO	0	0.0	2	2.1
MICHOACAN	0	0.0	4	4.2
MORELOS	0	0.0	2	2.1
PUEBLA	0	0.0	4	4.2
Q. ROO	0	0.0	1	1.1
SINALOA	0	0.0	1	1.1
TAMAULIPAS	0	0.0	1	1.1
Total	32	100.0	95	100.0

En cuanto a los antecedentes personales patológicos, el antecedente de tabaquismo [OR 2.75 (IC 95% 1.71-3.78) p 0.025], el promedio de enfermedades concomitantes (p 0.025) y la desnutrición [OR 4.36 (IC 95% 2.96-5.75) p 0.002] se evidenciaron como factor de riesgo asociado a muerte por TB. Ver tabla 5.

Tabla 5
Antecedentes personales patológicos de los casos y controles

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	p
	Num	%	Num	%			
Tabaquismo	19	59.4	33	34.7	2.75	1.71 - 3.78	0.025 &&
ÍT (Media + DS)	16	12.5 + 12.9	32	7.9 + 10.4	-	- - -	0.184
EHL	6	18.8	30	31.6	0.50	1.27 - -0.27	0.246
Alcoholismo	16	50.0	32	33.7	1.97	1.30 - 2.64	0.153
Consumo de Drogas	2	6.3	7	7.4	0.84	1.02 - 0.65	0.034
Enf. C	17	53.1	65	68.4	0.52	1.16 - -0.11	0.178
Numero de Enf. C (Media + DS)	17	1.8 + 1.3	66	1.4 + 0.70	-	- - -	0.104
Diabetes	15	46.9	37	38.9	1.38	1.06 - 1.71	0.563
Diabetes años (Media + DS)	14	10.0 + 6.9	33	10.6 + 8.3	-	- - -	0.803
Diabetes en Tratamiento	11	73.3	34	91.9	0.24	1.51 - -1.03	0.188
HAS	5	15.6	8	8.4	2.01	1.39 - 2.64	0.411
Desnutrición	15	46.9	16	16.8	4.36	2.96 - 5.75	0.002 &&
Cáncer	1	3.1	3	3.2	0.99	1.00 - 0.98	0.566

ÍÍndice Tabáquico

EHL Exposición a humo de leña

Enf. C Enfermedades Concomitantes

HAS Hipertensión Arterial Sistémica

&& Diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba χ^2 de Mantel-Haenszel. (Sig. Asintótica bilateral)

Respecto al historial de tuberculosis como parte de los antecedentes personales patológicos, no se obtuvieron OR significativas para ninguna de las variables conocidas, como la tuberculosis resistente a fármacos, el antecedente de tratamientos previos, cabe destacar que una proporción de casos y controles correspondían a casos nuevos, recién diagnosticados o casos nuevos en tratamiento que acudían al instituto por persistencia de síntomas. (para los pacientes nunca antes tratados, se considera la clasificación de ingreso a tratamiento como caso nuevos de TB según la clasificación de la OMS, Ver anexo 1). Ver tabla 6, 7 y 8.

Tabla 6
Historial de tuberculosis como antecedentes personales patológicos de los casos y controles

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	P
	Num	%	Num	%			
Convivencia con pacientes con TB	3	9.4	20	21.1	0.39	1.54 - -0.77	0.225
Cirugías por Tuberculosis	4	12.5	8	8.4	1.55	1.15 - 1.96	0.740
Tratamientos Previos	9	28.1	30	31.6	0.85	1.02 - 0.68	0.885
Número de Tratamientos Previos (Media + DS)	32	0.6 + 1.1	95	0.7 + 1.2			0.907
Antecedente de Esquemas con fármacos de 1ra Linea	13	40.6	30	31.6	1.48	1.10 - 1.87	0.474
Tuberculosis con alguna resistencia	7	46.7	22	48.9	0.91	1.00 - 0.83	0.882

Tabla 7
Clasificación de egreso del último tratamiento de tuberculosis de los casos y controles

Clasificación	CASO		CONTROL	
	Núm	%	Núm	%
ABANDONO	2	6.3	9	9.5
CASO NUEVO	14	43.8	59	62.1
CURACION	2	6.3	3	3.2
EN TX	9	28.1	8	8.4
FRACASO	4	12.5	11	11.6
RECAIDA	0	0.0	3	3.2
TERMINO DE TX	1	3.1	2	2.1
Total	32	100.0	95	100.0

Tabla 8
Historial de tuberculosis como antecedentes personales patológicos de los casos y controles

Tipo de Resistencia	CASO		CONTROL	
	Núm	%	Núm	%
Sin PFS	17	53.1	50	52.6
PANSUSCEPTIBLE	8	25.0	23	24.2
MONORESISTENTE	4	12.5	5	5.3
POLIRRESISTENTE	1	3.1	1	1.1
MULTIDROGORRESISTENTE	1	3.1	16	16.8
XDR	1	3.1	0	0.0
Total	32	100.0	95	100.0

PFS Pruebas de farmacosusceptibilidad

Los dos signos clínicos considerados que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio fueron la frecuencia cardiaca elevada [(Media \pm DS) 105.0 \pm 20.2 Vs 95.2 \pm 17.5 (p 0.010)] y la saturación parcial de oxígeno [(Media \pm DS) 82.7 \pm 14.3 Vs 90.3 \pm 6.0 (p 0.000)]. Ver tabla 9.

Tabla 9
Signos clínicos y somatometría al ingreso del paciente a hospitalización

Variables	CASO		CONTROL		p
	Num	(Media + DS)	Num	(Media + DS)	
Peso	27	53.5 + 13.2	87	53.5 + 12.3	0.993
Talla	27	1.6 + 0.1	87	1.6 + 0.1	0.652
IMC	27	20.1 + 5.9	87	21.3 + 4.6	0.256
FC	32	105.0 + 20.2	89	95.2 + 17.5	0.010 &
FR	32	27.4 + 5.1	89	25.3 + 7.3	0.131
TA Media	32	67.0 + 13.2	87	66.7 + 9.0	0.905
SaO2 (%)	27	82.7 + 14.3	77	90.3 + 6.9	0.000 &

& Diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba χ^2 de Mantel-Haenszel. (Sig. Asintótica bilateral)

TA Tensión Arterial Media

Los síntomas clínicos mayormente asociados a la mortalidad fueron, diaforesis, escalofríos y pérdida de peso, todos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio Ver tabla 10.

Tabla 10
Síntomas referidos por el paciente al ingreso al INER

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	p
	Num	%	Num	%			
Tos	29	90.625	86	90.5	1.01	1.00 - 1.02	0.74
Expectoración	23	71.875	72	75.8	0.82	1.01 - 0.62	0.838
Hemoptisis	8	25	32	33.7	0.66	1.10 - 0.21	0.489
Disnea	22	68.75	55	57.9	1.60	1.11 - 2.09	0.382
Fiebre	25	78.125	58	61.1	2.28	1.36 - 3.20	0.125
Diaforesis	10	31.25	26	27.4	1.21	1.02 - 1.39	0.846
Escalofríos	7	21.875	18	18.9	1.20	1.02 - 1.37	0.918
PérdidaPeso	19	59.375	54	56.8	1.11	1.01 - 1.21	0.965
DolorToracico	8	25	15	15.8	1.78	1.24 - 2.31	0.367
Hiporexia	7	21.875	21	22.1	0.99	1.00 - 0.97	0.048
Astenia	8	25	30	31.6	0.72	1.06 - 0.38	0.633
Adinamia	9	28.125	28	29.5	0.94	1.00 - 0.87	0.937
Hemoptoicos	6	18.75	28	29.5	0.55	1.20 - -0.10	0.342

En las variables de laboratorio se destaca primordialmente las diferencias entre ambos grupos en los componentes de la biometría hemática, en los monocitos y el hematocrito; en los tiempos de coagulación, en los valores de la urea, BUN y ácido úrico y en cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático, la albumina y la LDH fueron las que mostraron valores de $p < 0.05$. (Ver tablas 11-14) .

Tabla 11
Valores de los componentes de la biometría hemática de los casos y los controles al ingreso al INER

Variables	CASOS			CONTROLES			P
	n = 32			n = 95			
	Num	Media ±	DS	Num	Media ±	DS	
Biometría Hemática							
LeucosTot	31	10.55 ± 4.63		94	9.53 ± 3.79		0.219
NeutroPorc	30	75.72 ± 13.22		94	73.06 ± 9.21		0.220
NeutroTot	30	8.04 ± 3.86		94	7.07 ± 3.22		0.174
LinfosPorc	30	16.38 ± 17.53		94	16.80 ± 8.08		0.857
LinfosTot	29	1.38 ± 0.95		94	1.50 ± 0.72		0.465
MonocitosPorc	30	5.97 ± 3.02		93	7.92 ± 2.66		<0.001 &
MonocitosTot	30	0.66 ± 0.38		93	0.74 ± 0.35		0.278
EosinofilosPorc	30	1.80 ± 2.11		94	1.64 ± 1.07		0.565
EosinofilosTot	30	0.20 ± 0.24		94	0.16 ± 0.11		0.264
BasofilosPorc	30	0.50 ± 0.57		94	0.47 ± 0.23		0.725
BasofilosTot	30	0.05 ± 0.09		94	0.05 ± 0.08		0.635
Hemoglobina	31	11.49 ± 2.85		94	12.09 ± 2.07		0.201
Hematocrito	31	33.54 ± 10.08		94	36.42 ± 5.88		0.054 &
Plaquetas	31	326.52 ± 181.82		94	375.98 ± 152.39		0.13827008

& Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba t para igualdad de medias (Sig. Bilateral)

Tabla 12

Valores de los tiempos de coagulación de los casos y los controles al ingreso al INER

Variables	CASOS			CONTROLES			P
	n = 32			n = 95			
	Num	Media \pm	DS	Num	Media \pm	DS	
Tiempos de Coagulación							
TP seg	28	15.11 \pm 2.12		91	14.44 \pm 1.02		0.023 &
TP Porc	28	79.64 \pm 15.26		92	82.89 \pm 10.21		0.196
INR	28	1.21 \pm 0.22		92	1.27 \pm 1.17		0.770
TPT	27	31.10 \pm 5.48		91	30.27 \pm 5.66		0.505

& Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba t para igualdad de medias (Sig. Bilateral)

Tabla 13

Valores de los componentes de la Química sanguínea de los casos y los controles al ingreso al INER

Variables	CASOS			CONTROLES			P
	n = 32			n = 95			
	Num	Media \pm	DS	Num	Media \pm	DS	
Química Sanguínea							
Glucosa	32	142.56 \pm 91.07		94	140.05 \pm 83.35		0.886
Urea	31	50.35 \pm 37.04		93	29.78 \pm 12.69		<0.001 &
BUN	31	23.53 \pm 17.31		93	13.91 \pm 5.94		<0.001 &
AcUrico	32	6.11 \pm 2.98		94	5.01 \pm 2.36		0.036 &
Creatinina	32	0.85 \pm 0.69		94	0.73 \pm 0.26		0.193
Sodio	31	134.10 \pm 5.86		91	135.29 \pm 4.77		0.261
Potasio	31	4.20 \pm 0.68		91	4.14 \pm 0.57		0.660
Cloro	31	98.69 \pm 7.40		90	98.42 \pm 4.38		0.809

& Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba t para igualdad de medias (Sig. Bilateral)

Tabla 14

Valores de las Pruebas de funcionamiento hepático de los casos y los controles al ingreso al INER

Variables	CASOS			CONTROLES			P
	n = 32			n = 95			
	Num	Media \pm	DS	Num	Media \pm	DS	
Pruebas de Funcionamiento Hepático							
Proteínas Totales	30	6.97 \pm 1.15		90	7.42 \pm 1.22		0.078
Albumina	29	2.82 \pm 0.80		89	3.33 \pm 0.68		<0.001 &
Globulina	29	4.21 \pm 0.91		88	4.00 \pm 0.82		0.247
Bilirrubinas Totales	30	0.64 \pm 0.32		89	0.56 \pm 0.39		0.305
Bilirrubina Directa	29	0.32 \pm 0.23		87	0.24 \pm 0.22		0.108
Bilirrubina Indirecta	29	0.30 \pm 0.14		87	0.33 \pm 0.21		0.486
TGO	30	48.00 \pm 67.84		89	31.92 \pm 32.82		0.087
TGP	30	22.40 \pm 24.54		89	25.82 \pm 30.51		0.579
DHL	30	608.10 \pm 414.67		88	350.06 \pm 136.02		<0.001 &
FosfatasaAlcalina	29	164.03 \pm 126.14		88	153.45 \pm 136.62		0.713
CPK	30	60.63 \pm 62.16		87	49.01 \pm 45.55		0.277

& Diferencia estadísticamente significativa mediante prueba t para igualdad de medias (Sig. Bilateral)

Solo fue posible acceder a 18 radiografías de tórax de los casos y a 49 de los controles, los hallazgos radiológicos como imágenes compatibles con cavernas, consolidación y derrame pleural, no evidenciaron asociarse al desenlace. Ver tabla 15.

Tabla 15
Tipo de imagen en las radiografías de los casos y los controles al egresar del INER

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	p
	Num	%	Num	%			
Cavitaciones	9	50	16	32.7	2.06	1.34 - 2.78	0.313
Consolidación	3	16.7	12	24.5	0.61	1.13 - 0.09	0.728
Derrame pleural	7	38.9	16	32.7	1.31	1.04 - 1.58	0.853

Los diagnósticos en el expediente clínico evidenciaron como factor de riesgo para mortalidad la existencia de bronquiectasias [OR 1.53 (IC 95% 1.14-1.93) p 0.034] y la neumonía [OR 36.78 (IC 95% 33.14-40.43) p < 0.001] presentó mayor fuerza de asociación para la mortalidad entre ambos grupos (Ver tabla 16). Si bien no se calculo la razón de momios para VIH, fue debido a que el total de los pacientes con tuberculosis y VIH fallecieron y no hubo controles con VIH.

Tabla 16
Diagnósticos en el Expediente Clínico de los casos y los controles al egresar del INER

Variables	CASO		CONTROL		OR	LI - LS	p
	Num	%	Num	%			
Diagnósticos en el Expediente Clínico							
Bronquiectasias	3	9.4	6	6.3	1.53	1.14 - 1.93	0.854
Hemoptisis	1	3.1	18	18.9	0.14	3.42 - -3.14	0.061
Neumonía	9	28.1	1	1.1	36.78	33.14 - 40.43	< 0.001 &
Diabetes mellitus	15	46.9	37	38.9	1.38	1.06 - 1.71	0.563
TB MDR	2	6.3	16	16.8	0.33	1.77 - -1.11	0.235

& Diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba χ^2 de Mantel-Haenszel. (Sig. Asintótica bilateral)

Entre los diagnósticos en el Certificado de Defunción, el 96.9% tuvieron como causa básica de defunción la tuberculosis, no obstante, la evidencia bacteriológica

en uno de los casos, no se asentó dicha causa en el expediente. Otros diagnósticos como causas directas o asociadas, por mayor frecuencia fueron diabetes mellitus en el 34.4%, choque séptico en el 31.3%, infección por VIH en el 25% y neumonía en el 18.8%. Ver tabla 17.

Tabla 17

Diagnósticos en el Certificado de Defunción

Diagnósticos en el Certificado de Defunción

Diagnósticos	CASO	
	Núm	%
Tuberculosis	31	96.9
Diabetes mellitus	11	34.4
Choque Séptico	10	31.3
Infección por VIH	8	25.0
Neumonía	6	18.8

XII. DISCUSIÓN

Durante el periodo de nuestro estudio fue posible estudiar al 57.0% de los pacientes que murieron (32/56) mayores de 18 años con tuberculosis. El hallazgo general de ser una población predominantemente de sexo masculino (59.1%) corresponde a lo publicado por otros autores no solo para las muestras poblacionales que analizan sino también como un factor de riesgo para muerte por tuberculosis tal y como lo Duarte y cols.⁴¹ lo publicaron en su estudio de factores asociados a muerte, de la misma forma, Hansel y cols.¹² reportaron como predictor de mortalidad en tuberculosis el sexo masculino así como la edad mayor de 60 años (OR 10.92; IC 95% 10.09-11.81). En nuestro estudio, aunque la edad promedio fue de 48.9 años (DS 18.6 años), la edad en el grupo mayor de 60 años [OR 1.08 (IC 95% 1.00-1.16) p 0.001] mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados, esto es comparable con los que reportaron Connolly y cols.²¹ respecto a la edad avanzada así como Mathew y cols.¹⁰ que de acuerdo a su programa nacional de tuberculosis y durante dos años de estudio, en Tomsk, Siberia, región rusa, reportaron entre los factores de riesgo, la edad avanzada.

Al ser el Instituto un lugar de referencia nacional, la concentración de pacientes provenientes de las diferentes áreas geográficas no se corresponden a la incidencia que presentan las regiones, sino que se observa que las entidades con mayor cercanía al Instituto son las que por frecuencia tienen mayor número de pacientes hospitalizados cuyo desenlace no se asocia al lugar de residencia, en este hecho no se puede profundizar en cuanto a la altitud geográfica como lo publicado por Pérez-Padilla y cols.²⁹

El grado de escolaridad en el presente se asoció a mortalidad, para el grupo de estudios escolarizados hasta la primaria completa, esto es similar a lo publicado por García-García y cols.⁴² que como factor de riesgo para mortalidad por tuberculosis fue haber tenido menos de seis años de educación formal y semejante a lo que Bernabé-Ortiz y cols.²⁷ señalan, que un mayor nivel de

escolaridad se asoció a supervivencia (HR 5.78 IC 95% 1.11-29.99) en pacientes con TB. El desempleo fue otro de los factores de riesgo identificados tal y como Dewan PK y cols⁸. en su estudio en Orel, Rusia encontraron asociación con el desempleo ($p < 0.001$) junto con la carencia de vivienda (OR 9.5; IC 95% 1.3-70.9).

De acuerdo a lo publicado por diversos autores, en cuanto a los antecedentes personales patológicos, el tabaquismo¹¹ que en nuestro estudio se identificó como factor de riesgo para mortalidad por tuberculosis [OR 2.75 (IC 95% 1.71-3.78) $p < 0.025$] así como el promedio de enfermedades concomitantes^{30,35,12,7} ($p < 0.025$) y la desnutrición [OR 4.36 (IC 95% 2.96-5.75) $p < 0.002$]

Respecto al historial de tuberculosis nuestros resultados se asemejan con lo publicado por Walpola y cols⁷., quienes destacan la resistencia a fármacos no tuvo asociación con la mortalidad por TB, ni tampoco Lubart y cols.³² quienes subrayan que la farmacorresistencia no fue un factor asociado, en nuestro estudio tampoco obtuvimos resultados que asociaron las defunciones con la tuberculosis resistente a fármacos, y si la comorbilidad grave y una enfermedad pulmonar sintomática.

Los dos signos clínicos considerados que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio fueron la frecuencia cardíaca elevada [(Media \pm DS) 105.0 \pm 20.2 Vs 95.2 \pm 17.5 ($p < 0.010$)] y la saturación parcial de oxígeno [(Media \pm DS) 82.7 \pm 14.3 Vs 90.3 \pm 6.0 ($p < 0.000$)]. compatibles con los síntomas como lo fueron diaforesis, escalofríos y pérdida de peso, todos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Aunque Mohammad y cols.²⁶ en su estudio en Khuzestan, Irán, de acuerdo a los datos extraídos del Programa Nacional de Tuberculosis, en términos generales, la enfermedad por tuberculosis, la hepatitis, las cardiopatías, las infecciones bacterianas y las neoplasias fueron la principal causa de muerte. En los síntomas referidos por el paciente, o evidenciados incluso intrahospitalariamente como en el caso de la hemoptisis, nosotros no encontramos asociación con la mortalidad.

En las variables de laboratorio cuyos hallazgos concuerdan reiteradamente con los diversos autores son de la química sanguínea, los valores de la urea, BUN y ácido úrico y en cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático, la albumina y la LDH mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) como los reportados por Lubart y cols.³² y Dewan PK y cols.⁸, aunado a esto, cabe señalar que la desnutrición que para nuestro estudio se evidencio como factor de riesgo, se asemeja a lo que publican Zachariah y cols.²⁵ que la desnutrición fue un factor de riesgo asociado a muerte temprana en pacientes con TB, y al estratificar entre dos grupos, nutrición normal a moderada y desnutrición severa, el riesgo se incrementaba mayormente en pacientes del sexo masculino, mayores de 35 años y con VIH positivo.

Solo fue posible acceder a 18 radiografías de tórax de los casos y a 49 de los controles, los hallazgos radiológicos como imágenes compatibles con cavernas, consolidación y derrame pleural, no evidenciaron asociarse al desenlace, esto contrasta con lo que Duarte EC y cols.⁴¹ entre los factor de riesgo para mortalidad, el sexo masculino, edad mayor de 60 años (OR 10.92; IC 95% 10.09-11.81), pacientes con VIH, alcoholismo, trastornos mentales, patología respiratoria evidente en la imagen radiográfica, Lee PL y cols.³⁰ quienes asocian a la mortalidad el hallazgo de zonas de consolidación en la radiografía de tórax (HR 7.731 IC95% 1.036-57.680, valor de p 0.046) y Lubart y cols.³² como factor de riesgo el derrame pleural o Dewan PK y cols.⁸ que encontraron asociación con mortalidad según la enfermedad bilateral en la radiografía (OR 6.3; IC 95% 2.3-17.1). Consideramos que la pequeña muestra limita el alcance de nuestros resultados en cuanto a las imágenes radiográficas.

Los diagnósticos en el expediente clínico evidenciaron como factor de riesgo para mortalidad la existencia de bronquiectasias [OR 1.53 (IC 95% 1.14-1.93) p 0.034] y la neumonía [OR 36.78 (IC 95% 33.14-40.43) $p < 0.001$] presentó mayor fuerza de asociación para la mortalidad entre ambos grupos. Entre los diagnósticos en el

Certificado de Defunción, el 96.9% tuvieron como causa básica de defunción la tuberculosis, no obstante, la evidencia bacteriológica en uno de los casos, no se asentó dicha causa en el expediente. Otros diagnósticos como causas directas o asociadas, por mayor frecuencia fueron diabetes mellitus en el 34.4%, choque séptico en el 31.3%, infección por VIH en el 25% y neumonía en el 18.8%. En nuestro estudio únicamente los casos fueron los que presentaban infección por virus de inmunodeficiencia humana, por lo tanto si bien podría ser un factor de riesgo, no fue posible calcularlo aunque es bien conocido por lo vastamente publicado.^{9,42,10,20,19,28,22,21}

XIII. CONCLUSIONES

Nuestro estudio evidencia que los factores de riesgo conocidos para muerte en pacientes con tuberculosis siguen incidiendo en las tasas de mortalidad, no obstante el manejo intrahospitalario en el principal centro de referencia nacional para la atención de estos pacientes.

Este trabajo reconoce que entre los factores de riesgo mas fuertemente asociados a la mortalidad, los biológicos, inherentes al individuo son el sexo masculino, la desnutrición que además incrementa el riesgo para morbilidad y mortalidad para cualquier enfermedad y la consecuente severidad de la misma; factores sociales, que corresponde globalmente a cuestiones de género, la educación que tiene un efecto protector la mortalidad que podría explicarse por un mayor conocimiento de la enfermedad, un rápido reconocimiento de los síntomas y el cumplimiento del tratamiento a largo plazo y el reconocimiento temprano de las complicaciones, el desempleo que no solo incide con los recursos disponibles sino el acceso a los servicios que como lo reportamos, la mayoría de los pacientes están clasificados en una categoría en la que el pago por la atención es mínimo.

Es entonces que estos factores debieran ser modificados, al menos, en lo que respecta a los servicios de salud, en un acceso universal a un Diagnóstico de calidad y tratamiento efectivo en todos los niveles del sistema de salud.

XIV. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de un estudio basado en el expediente clínico, por lo que la precisión en la medición los datos es variable. Otra limitación en el acceso que tuvimos a los expedientes que fallecieron, solo el 56% del total lo que podría ser fuente de sesgo. Los resultados de nuestro estudio sugieren ciertas intervenciones como aplicar mejoras nutricionales además del ya comentado tratamiento apropiado y oportuno y la continuidad del mismo. También un adecuado tamizaje y control de las enfermedades concomitantes, especialmente la infección por VIH.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) 68 boulevard Saint Michel, 75006. París – Francia, 2003.
2. P. Bloom B: Tuberculosis and other Mycobacterial Diseases, in “Textbook of Respiratory Medicine”, By Murray J and Nadel J. 3a edition . 2000. W.B. Saunders Company.
3. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.393).
4. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. 4rd global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1994–2007. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008).
5. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de la Dirección General Adjunta de Epidemiología (DGAE). 2009
6. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Estadísticas demográficas. Cuaderno No. 17. México. Edición 2005. www.inegi.gob.mx
7. Walpola HC, Siskind V, Patel AM, Konstantinos A, Derhy P. Tuberculosis-related deaths in Queensland, Australia, 1989-1998: characteristics and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(8):742-750
8. Dewan PK, Arguin PM, Kiryanova H, Kondroshova NV, Khorosheva TM, Laserson K, et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(5):598-602
9. Pronyk PM, Kahn K, Hargreaves JR, Tollman SM, Collinson M, Hausler HP, et al. Undiagnosed pulmonary tuberculosis deaths in rural South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(6):796-799
10. Mathew T A, Ovsyanikova T N, Shin S S, Gelmanova I, Balbuena D A, Atwood S et al. Causes of death during tuberculosis treatment in Tomsk Oblast, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(8):857-863
11. Gajalakshmi V, Peto R, Santhanakrishna T, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adults male deaths and 35000 controls. *The Lancet* 2003; 362:507-515

12. Hansel NN, Merriman B, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for Tuberculosis in the United States in 2000 Predictors of In-Hospital Mortality. *CHEST* 2004; 126(4):1079-1086
13. Espinal M A, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim S J, Tlali E, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(10): 887-893.
14. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schechter G, Hopewell PC, Daley CL. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in San Francisco: An Outpatient-Based Approach. *CID* 2005;40 (1 April).
15. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment Experience of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Florida, 1994-1997. *CHEST* 2001;120:343-348
16. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3):361-368
17. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003; 348:119-128
18. Cox H, Kebede Y, Allamuratova S, Ismailov G, Davletmuratova Z, Byrnes G, Stone C. et al. Tuberculosis Recurrence and Mortality after Successful Treatment: Impact of Drug Resistance. *Plos Medicine* 2006; 3(10):1836-1843
19. Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K, Clark T, Nyirenda TE, Aldis W, et al. Long-term outcome in patients registered with tuberculosis in Zomba, Malawi: mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(7):829-836
20. Kawai V, Soto G, Gilman R H, Bautista C, Caviedes L, Huaroto L, et al. Tuberculosis Mortality, Drug Resistance, and Infectiousness in Patients with and without HIV Infection in Peru. *Am. J. Trop. Med Hyg* 2006; 75(6):1027-1033
21. Connolly C, Davies G R, Wilkinson D. Impact of the human immunodeficiency virus epidemic on mortality among adults with tuberculosis in rural South Africa, 1991-1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(11):919-925
22. Franco J, Blanquer R. Mortality from tuberculosis in Spain from 1970 to 1993: changes in epidemiological trends during the acquired immune-deficiency syndrome epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(8):663-669
23. Hasiak A, Escobar C and Silva M. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. *Rev Saúde Publica* 2000; 34(6):581-8

24. Singh P and Wang X. Simulation Study of the effect of the early mortality exclusion on confounding of the exposure-mortality relation by preexisting disease. *Am J Epidemiol* 2001; 154(10):963-971
25. Zachariah R, Spielmann M P, Harries A D and Salaniponi M L. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2002; 96:291-294
26. Mohammad S, Salami N. The causes and risk factors of tuberculosis deaths in Khuzestan. *Acta Medica Iranica* 2009; 47(2):89-92
27. Bernabé-Ortiz A. Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Rev Chil Infect* 2008; 25(2):104-107
28. Banda H, Kang'ombe C, Harries A D, Nyangulu D S, Whitty C J M, Wirima J J, et al. Mortality rates and recurrent rates of tuberculosis in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleural effusion who have completed treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(10):968-974
29. Pérez-Padilla R, Franco-Marina F. The impact of altitude on mortality from tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(11):1315-1320
30. Lee P L, Jerng J S, Chang Y L, Chen C F, Hsueh P R, Yu C J, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2003; 22:141-147
31. Azevedo S F, Matos J O, Mello F, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies. *The hematology journal* 2005; 90(8):1110-1115
32. Lubart E, Lidgi M, Leibovitz A, Rabinovitz C and Segal R. Mortality of patients hospitalized for active tuberculosis in Israel. *IMAJ* 2007; 9:870-873
33. Kaushal D, Schroeder B G, Tyagi S, Yoshimatsu T, Scott C, Ko Ch et al. Reduced immunopathology and mortality despite tissue persistence in a *Mycobacterium tuberculosis* mutant lacking alternative σ factor, SigH. *PNAS* 2002; 99(12): 8330-8335
34. Kasvosve I, Gomo A, Mvundura E, Moyo V, Saungwemw T, Khumalo H, et al. Haptoglobin polymorphism and mortality in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(8):771-775
35. Bustamante-Montes LP, Escobar-Mesa A, Borja-Aburto VH, Gómez-Muñoz A, Becerra-Posada F. Predictors of death from pulmonary tuberculosis: the case of Veracruz, Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(3):208-215

36. Salazar-Lezama M A. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. *Gac Méd Méx* 2003; 139(5): 487-490.
37. Espinal M A, Kim S J, Suarez P G, Man K K, Khomenko A G, Migliori G B, et al. Standar Short-Course Chemotherapy for Drug-Resistant Tuberculosis. Treatment Outcomes in 6 Countries. *JAMA* 2000; 283(19): 2537-2545.
38. DeRiemer K, García-García L, Bobadilla-del-Valle M, Palacios-Martínez M, Martínez-Gamboa A, Small P M et al. Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis?. *Lancet* 2005; 365: 1239-1245.
39. Moorman J, Edginton M E. Cause of death of patients on treatment for tuberculosis: a study in a rural South African hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(9):786-790
40. Korenromp E L, Bierrenbach A L, Williams B G and Dye C. The measurement and estimation of tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(3):283-303
41. Duarte E C, Bierrenbach A L, Barbosa da Silva J, Tauil P L, Fatima Duarte E. Factors associated with deaths among pulmonary tuberculosis patients: a case control study with secondary data. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63:233-238
42. García-García M L, Ponce-de-León A, García-Sancho M C, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, Fuentes J, et al. Tuberculosis-Related Deaths with a Well-Functioning DOTS Control Program. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8(11):1327-1333

XVI. ANEXOS

Anexo 1

Definiciones de la Clasificación por grupo, de acuerdo a los tratamientos anteriores.

Nuevo:	Paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculosis, o quien recibió el tratamiento por menos de un mes. Se incluye aquí a los pacientes que tenían PFS al inicio de un tratamiento en Cat. I y que luego mudaron a uno de Cat. IV, debido a la resistencia.
Recaída:	Pacientes tratados anteriormente contra la tuberculosis que fueron clasificados en la categoría de curados o tratamientos terminados, y a quienes luego se le diagnosticó TB-FR.
Abandono:	Pacientes que interrumpieron su tratamiento por dos o más meses y que vuelven a tratarse como TB-FR.
Fracaso al tratamiento primario:	Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmado por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el tratamiento tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.
Fracaso al retratamiento:	Persistencia de bacilos en la expectoración, o de otros especímenes al término del retratamiento primario confirmado por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el retratamiento primario tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.
Otro:	Paciente que no encaja en las definiciones anteriores. Se incluyen en este grupo los tratados fuera de los programas TAES y aquellos de quienes se desconoce el resultado del último tratamiento.
Transferencia (Recibida):	Paciente TB-MFR que viene transferido de otro registro de TB-MFR para continuar su tratamiento de segunda línea. Los resultados del tratamiento deben ser informados a la unidad que los envió, para que puedan incluirlos en la cohorte original.

Anexo 2

Definiciones de resistencia a fármacos antituberculosis.

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 la isoniazida y la rifampicina.
3. **Multifármacorresistencia 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).

Anexo 3

Sección utilizada del Certificado de Defunción (CEDEF) para la selección de los casos y causas de muerte en el CEDEF.

16. CAUSAS DE DEFUNCIÓN	Anote una sola causa en cada renglón. No quiere decirse con esto el modo de morir – Ejemplo: Debilidad cardiaca, astenia, etc.-; significa propiamente la enfermedad, lesión o complicación que causó el fallecimiento	Intervalo aproximado entre el inicio de la enfermedad y la muerte
<p>PARTE I</p> <p>Enfermedad o estado Patológico que produjo la muerte directamente*</p>	<p>a) _____ Debido a (o como consecuencia de)</p>	<p>_____</p>
<p>Causas antecedentes o estados morbosos, si existiera alguno, que produjeron la causa consignada arriba. Debe mencionarse en último lugar la causa básica o fundamental</p>	<p>b) _____ Debido a (o como consecuencia de)</p> <p>c) _____ Debido a (o como consecuencia de)</p> <p>d) _____</p>	<p>_____</p>
<p>PARTE II</p> <p>Otros estados patológicos significativos que contribuyeron a la muerte, pero no relacionados con la enfermedad o estados morbosos informados en a), b), c) o d)</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p>

Fuente: Guía de Autoaprendizaje para el llenado Correcto del Certificado de Defunción. Pp. 11.