

Incidencia de Tuberculosis Resistente a Rifampicina y factores de riesgo asociados en la Clínica No. 34 del IMSS

Dr. Alejandro Garza Alpirez

Residente del Departamento de Medicina Interna

Programa Multicéntrico de Residencias Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Abreviaturas

CFU	Unidad Formadora de Colonias
M. Tuberculosis	Mycobacterium Tuberculosis
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
MDR TB	Tuberculosis Multidrogorresistente
XR TB	Tuberculosis Extremadamente Resistente
MT	Mycobacterium Tuberculosis
DST	Pruebas de sensibilidad a fármacos
FIND	Fundación para la Innovación y Nuevos Diagnósticos
CI	Intervalo de confianza
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis Pulmonar
TBEP	Tuberculosis Extrapulmonar
LTBI	Infección Latente por <i>M. Tuberculosis</i>
RDRR	Región Determinante de Resistencia a la Rifampicina
RF	Resistencia a Fármacos
IQR	Rango Intercuartil
INH	Isoniazida
RIF	Rifampicina
PZA	Pirazinamida
DOTS	Tratamiento corto directamente supervisado

Índice

Portada	1
Abreviaturas	2
1.0 Datos de identificación	
1.1 Autores y Grados	
1.2 Instituciones Participantes	
1.3 Departamentos Participantes	
1.4 Autorización por el Jefe Inmediato Superior	
1.5 Línea de Investigación	
1.6 Implicaciones Éticas	
2.0 Síntesis	
3.0 Marco teórico	
3.1 Antecedentes	
4.0 Planteamiento del problema	
4.1 Justificación	
4.2 Pregunta de Investigación	
4.3 Hipótesis	
5.0 Objetivos	
5.1 Objetivo Primario	
5.2 Objetivos Secundarios	
6.0 Metodología	
6.1 Diseño del Estudio	
6.2 Tamaño de la Muestra y Tipo de Muestreo	
6.3 Definición de Variables	
6.4 Procesamiento de la Información	
6.5 Criterios de Exclusión	
6.6 Criterios de Inclusión	
6.7 Descripción del proceso de GeneXpert	
6.8 Definiciones	
7.0 Resultados	
8.0 Conclusiones	
9.0 Discusión	
10.0 Bibliografía	
11.0 CV del Investigador Principal	

1.0. Datos de Identificación

1.1. Autores y Grados

- **Dr. Alejandro Garza Alpirez**

Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Medicina Interna del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCS) del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey –Secretaría de Salud de Nuevo León (ITESM–SSNL).

- **Dr. Julio Molina Gamboa**

Jefe del Servicio de Infectología del Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax No. 34.

- **Dr. Luis Alonso Morales Garza**

Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Médico Externo del Departamento de Medicina Interna del Hospital San José, TEC de Monterrey. Profesor de la Especialidad de Medicina Interna del Área de Posgrado de la EMCS del ITESM. Director Académico de la Especialidad de Medicina Interna del Área de Posgrado de la EMCS del ITESM.

- **Dra. María Teresa Sánchez Ávila**

Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Médico Externo del Departamento de Medicina Interna del Hospital San José TEC de Monterrey. Profesora de la Especialidad de Medicina Interna del Área de Posgrado de la EMCS del ITESM. Coordinadora de Investigación de la Especialidad de Medicina Interna del Área de Posgrado de la EMCS del ITESM.

- **Dr. Ricardo Garza Alpirez**

Estudiante de 5º año de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

1.2. Instituciones participantes

- Hospital San José Tec de Monterrey
- Instituto Mexicano del Seguro Social Clínica Número 34 de Especialidades Cardíacas, Pulmonares y Vasculares

1.3 Departamentos Participantes

- Departamento de Medicina Interna
- Departamento de Infectología
- Departamento de Laboratorio Clínico

1.4. Autorización por el Jefe Inmediato Superior

- Autorizado por el Dr. Luis Alonso Morales Garza, Director Académico de la Especialidad de Medicina Interna del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas SSNL ITESM

1.5. Línea de Investigación

- Enfermedades Hematológicas e Infecciosas, Tuberculosis, Medicina Interna

1.6. Implicaciones Éticas

- Este tipo de investigación NO pone en riesgo a los pacientes ya que sólo se harán relaciones entre la enfermedad que ya padecen y sus posibles factores de riesgo.
- Toda la información personal de los pacientes es confidencial.

2.0 Síntesis

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa provocada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y alrededor de 9.2 millones de personas padecen TB en el mundo. La tuberculosis contribuye a más de 1.4 millones de muertes al año y a pesar de esto 35% de los casos no se detectan a tiempo. Existen varias pruebas para el diagnóstico de esta enfermedad los cuales se han venido utilizando por décadas pero los cuales fallan en sensibilidad o en rapidez para la detección del bacilo de TB. Tenemos ahora una nueva estrategia por medio de la PCR en tiempo real (Gene Xpert) para la detección rápida y certera de MT con una sensibilidad de 95-98% y especificidad del 100%. Se estima que existen alrededor de 600 mil casos nuevos cada año para resistencia al tratamiento y es por esto que es de suma importancia conocer la incidencia de esta problemática en nuestro país.

Objetivo

Conocer la incidencia de TB resistente a rifampicina y los factores que pudieran estar asociados a la resistencia a fármacos.

Materiales y métodos

Se realizará un estudio del tipo de casos y controles, observacional, transversal y retrospectivo en el cual se hará una revisión de los expedientes de los pacientes con sospecha de TB a los cuales se les haya realizado Gene Xpert en el periodo de mayo 2009- a mayo 2013. Se incluyeron 363 pacientes a los cuales se les realizó Gene Xpert. 87 (24%) pacientes obtuvieron un resultado positivo en la PCR de tiempo real; de éstos, 14 (16%) resultó ser resistente a rifampicina y 73 (84%) no resistente a rifampicina. La gran mayoría fueron pacientes del género masculino siendo 73 (64%) y el restante 14 (36%) del género femenino. Se obtuvieron 7 (8%) muestras de expectoración, 56 (64.3%) muestras de lavado bronquioalveolar, 14 (16.1) de liquido pleural y 10 (11.4) de otros fluidos.

Resultados

Se encontró una incidencia de TB de 24 casos por cada 100 pacientes a los que se les realizó Gene Xpert. Además se observó una incidencia de resistencia a la rifampicina de 16.3 casos por cada 100 pacientes con TB. Se encontró OR de 1.78 (IC 95% 0.040-1.25, $p < 0.046$) para COMBE; OR 1.77 (IC 95% 0.46-6.7, $p 0.34$) para tratamiento previo; OR 0.59 (IC 95% 0.12-2.93, $p 0.52$) para DM; OR 16.3 (IC 95% 0.63-42.2, $p < 0.09$) para VIH; OR 2.04 (IC 95% 0.64-6.48, $p 0.22$) para género femenino.

Conclusiones

Existe una alta incidencia de tuberculosis resistente a rifampicina en nuestra población, equiparable a aquella reportada en los países con las incidencias más altas de ésta. Es por ello que debemos de redoblar esfuerzos para detectar de una manera más eficaz y rápida la infección por TB y las resistencias que ésta pudiera tener.

3.0. Marco Teórico

Se entiende por Tuberculosis pulmonar a la enfermedad infecto-contagiosa producida por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. hominis*, *M. bovis*, *M. africanum*), que afecta el parénquima pulmonar con alto grado de contagiosidad pero que, sin embargo, es prevenible y curable³.

Para poder contraer tuberculosis, la persona debe de haber tenido contacto repetido con una persona infectada. La mayoría de los casos de tuberculosis activa son el resultado de la activación de antiguas infecciones en personas con un sistema inmunitario debilitado. Las personas con TB activa mostrarán los síntomas y ahora podrán contagiar la enfermedad a otras personas. Las personas con sistemas inmunes débiles, tales como los ancianos, niños pequeños y pacientes con VIH/SIDA están en alto riesgo de desarrollar tuberculosis. Una persona que sospecha que él o ella puedan tener TB debe realizarse la prueba e informarlo a su médico o departamento de salud¹⁰.

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más comunes y causa frecuente de muerte en todo el mundo. La forma de dispersión generalmente es por transmisión aérea. *M. tuberculosis* puede afectar a cualquier parte del cuerpo, pero se encuentra más a menudo en los pulmones. Las personas con TB pulmonar suelen tener tos que produce pequeños núcleos de gotitas transportadas por el aire que contienen los bacilos tuberculosos que pueden permanecer en el aire durante horas. Casi 2,200 millones de personas o un tercio de la población mundial, están infectadas con tuberculosis. La mayoría de personas infectadas tienen TB latente, lo que significa que tienen los gérmenes de la tuberculosis en su cuerpo, pero sus sistemas inmunes los protegen de contraer la enfermedad. Sin embargo, más de 9,2 millones de personas tienen la enfermedad activa de TB en todo el mundo^{3,5,10}. Estas personas que tienen infección latente por *M. tuberculosis* (LTBI) pueden ser tratados con un solo fármaco (isoniazida) durante 9 meses para prevenir la enfermedad. Las personas infectadas que no tienen problemas médicos subyacentes y no reciben tratamiento para LTBI tienen de un 5%-10% de riesgo de progresión a la enfermedad de la TB⁵.

A nivel mundial se cree que 2 mil millones personas (un tercio de la población mundial) puede tener LTBI. En los Estados Unidos aproximadamente 13.000 nuevos casos de TB son reportados anualmente y 650 personas mueren de tuberculosis cada año. Cabe mencionar que la tuberculosis es la principal causa de mortalidad entre las personas infectadas con el VIH⁵.

La tuberculosis (TB) sigue siendo una causa infecciosa de muerte en todo el mundo, contribuyendo a más de 1,4 millones de muertes al año, y sin embargo el 35% de todos los casos no se detectan, y un adicional de 7% se diagnostica demasiado tarde para prevenir la muerte. La carga de la TB es más profunda en el África subsahariana, donde las tasas de incidencia son más del doble del promedio mundial y la meta del 2015 de los Objetivos de

Desarrollo del Milenio de reducir la tasa de prevalencia y mortalidad de TB en un 50% es improbable de ser alcanzada⁶.

Si una persona ha contraído la enfermedad activa, se tratarán con una combinación de medicamentos durante seis meses a un año. Las personas con enfermedad activa de TB son sintomáticos y serán capaces de infectar a otros. Mientras que el paciente probablemente empezará a sentirse mejor después de sólo unas pocas semanas de tomar los medicamentos, es extremadamente importante que la medicación se siga tomando con diligencia durante toda la duración del tratamiento¹⁰. Las personas que no toman sus medicamentos correctamente o se detienen a la mitad del mismo pueden estar en riesgo de desarrollar resistencia a múltiples fármacos (MDR) y extensivamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) que son cepas muy peligrosas de TB que requieren la gestión del caso de manera intensiva hasta dos años y tratamientos más tóxicos. El tratamiento de la TB resistente a los fármacos puede ser más de 100 veces tan costoso que el tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos¹⁰.

A pesar de los conceptos erróneos de que la tuberculosis se trata de una enfermedad del pasado, ésta sigue planteando una amenaza significativa para la salud pública⁹. La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema importante de salud pública, especialmente en los países de bajos/medianos ingresos. Más del 80% de la carga de TB y de las muertes provocadas por TB en el mundo fueron reportadas en solo 22 países de bajos/medianos ingresos en 2011. Con la caída anual actual, y que ha sido moderada, de la incidencia de TB (2%), muchos países serán incapaces de alcanzar la meta de 'Stop Tuberculosis Partnership' de reducir a la mitad la incidencia de tuberculosis para el 2015. La propagación de MDR TB, la convergencia perjudicial con la infección por VIH y la falta de herramientas de diagnóstico rápido han contribuido al fracaso del control mundial de la tuberculosis. Por otra parte, a través de la alteración de las presentaciones clínicas y bacteriológicas, la infección por el VIH ha contribuido a la demora en el diagnóstico de la tuberculosis activa, lo que lleva a un aumento de la morbilidad y la mortalidad y a un aumento de la transmisión dentro de las comunidades⁸.

La importancia de la adherencia al tratamiento es el punto clave para llevar a la curación al paciente, ya que las consecuencias de su abandono pueden ser: 1) el paciente tendrá pobre oportunidad de curar, 2) el paciente permanecerá como infeccioso y podrá transmitir la infección, 3) evolucionará hacia la multirresistencia³.

La reducción de la incidencia de infecciones por M. tuberculosis se puede lograr mediante la identificación de transmisores potenciales de esta bacteria como son los pacientes que tienen altas concentraciones de bacilos tuberculosos en vías respiratorias, por lo cual se debe identificar tempranamente a estos individuos y tratarlos hasta su negativización rápida y permanente, lo que facilita el control de la tuberculosis, que incluye también la quimioprofilaxis a personas expuestas no infectadas³. Una vez iniciados los medicamentos antifímicos, hay una pequeña proporción de microorganismos que por mutación al azar presentan resistencia natural a los fármacos. El número aproximado de bacilos resistentes

naturales a un solo medicamento se ha considerado que es de 1 en 10^6 para isoniazida, 1 en 10^8 para rifampicina, 1 en 10^6 para etambutol, 10^5 para estreptomicina y 10^2 para pirazinamida³.

Desde 2010 la OMS ha publicado directrices de política para mitigar ambas de estas debilidades (diagnóstico y tratamiento). Para reducir las pérdidas durante el seguimiento, la OMS aprobó la "microscopía del mismo día" que recomienda que se desarrollen sistemas para recoger el esputo, se lleve a cabo la microscopía, se informe de los resultados y se inicie el tratamiento en el día de la presentación inicial del paciente ambulatorio. Para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico, la OMS apoyó la prueba Xpert MTB/RIF el cual cuenta con la capacidad de detectar 70% de tuberculosis que es negativo por frotis de esputo. Aunque Xpert se puede realizar en 90 minutos, en la actualidad es demasiado caro y tiene demasiados requisitos técnicos (por ejemplo, el suministro eléctrico estable) para implementar en el nivel más periférico en la mayoría de entornos africanos⁶ pero que pudiera ser implementado en nuestro país. Como tal, "Xpert del mismo día" es una estrategia técnicamente factible, pero que requiere infraestructura adicional (por ejemplo, el transporte de esputo rápido y notificación de los resultados) y por lo tanto es poco probable que sea inmediatamente realizable en la mayoría de entornos africanos. Dado que tanto el diagnóstico del mismo día y la ampliación del diagnóstico hacia el GeneXpert implican cargas financieras y logísticas importantes, los funcionarios de salud pública en los países con alta carga de TB ahora se enfrentan a la decisión de cual recomendación priorizar⁶.

El ensayo GeneXpert MTB/RIF detecta secuencias específicas de DNA del complejo de Mycobacterium Tuberculosis y de su resistencia a la rifampicina por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés). Se trata de una plataforma que utiliza pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de una manera rápida y sencilla. El Xpert MTB/RIF purifica y concentra los bacilos de MT de las muestras clínicas enviadas al laboratorio, aísla material genómico de la bacteria aislada para posteriormente amplificar el ADN mediante PCR. Los resultados se obtienen de las muestras no procesadas en alrededor de 90 minutos con un mínimo riesgo biológico-infeccioso y con un requerimiento técnico de igual manera, mínimo.

La resistencia a los fármacos es la capacidad de un organismo de permanecer viable o multiplicarse con la presencia de la concentración de algún fármaco que puede normalmente destruir o inhabilitar el crecimiento celular. Con la introducción del primer fármaco anti tuberculoso en el mundo en 1943, la resistencia a los fármacos empezó a elevarse y transformarse en un problema mayor y amenaza para los programas de control de la TB en muchos países¹⁹. Actualmente hay muchos retos en el tratamiento de la tuberculosis resistente notablemente por la detección primaria y la institución de un tratamiento efectivo¹⁹.

Se han realizado múltiples estudios en variadas locaciones para tratar de identificar los factores que se asocian para padecer tuberculosis resistente. En uno de los estudios encontraron que la edad principal de los pacientes para padecer MDR TB fue de entre 52.23 a

9 Protocolo: ID Titulado: "Incidencia de Tuberculosis Resistente a Rifampicina y Factores de Riesgo Asociado en la Clínica 34 del IMSS", Versión 1.0, fechado 25 Mayo 2014, Monterrey, N.L., Méx

19.75 años. La tasa de tuberculosis multidrogoresistente fue de 7.8%. Este estudio reveló que hubo asociaciones significativas entre el tratamiento previo, edad <45 años, baciloscopía positiva al final del segundo mes y baciloscopía positiva al final del tercer mes. Además encontraron que no hubo asociación entre género, habitante, nacionalidad, contacto cercano con pacientes con TB, infección por VIH y tamaño de la prueba de mantoux¹⁹.

En este otro estudio realizado en China se realizó recolección de más de 1000 muestras. Entre las 1012 cepas probadas, 308 (30.4%) cepas fueron resistentes a al menos un fármaco de primera línea; la prevalencia de MDR-TB fue del 88 (8.7%), se encontraron 5 (0.5%) cepas que fueron tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB). El género femenino fue un factor de riesgo para MDR-TB (radio de probabilidades ajustada (aOR) 1.763, 95% CI (1.060-2.934). La edad entre 28-54 años fue asociada significativamente con el riesgo de presentar MDR-TB con un aOR: 2.224, 95% CI (1.158-4.273) cuando se compararon con los pacientes de 65 años o mayores. Pacientes con historia de tratamiento previo tenían un riesgo de más de 7 veces de presentar MDR-TB, comparados con los que nunca habían sido tratados¹⁶.

En una encuesta a nivel nacional en China en 2007, la tasa estimada de MDR-TB era del 5.7% para nuevos casos y 25.6% para casos anteriormente tratados. Aproximadamente el 8% de los pacientes con MDR-TB tenían tuberculosis extremadamente resistente a fármacos (XDR-TB)¹⁶.

A pesar del mal apego a la duración de la quimioterapia, la resistencia a fármacos de la MTB sería otro factor importante para el fallo del tratamiento entre nuevos casos de TB, que pueden llegar al fallo en las tasas de éxito para la cura de TB¹⁶.

Para ver si en realidad se encontraba asociación entre MDR TB y VIH se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada de los estudios observacionales. Los estudios originales fueron identificados usando bases de datos como Medline/Pubmed, Google Scholar y HINARI. Las descripciones de los estudios originales fueron hechas utilizando frecuencias y diagramas de bosque. El sesgo de publicación se evaluó mediante grafica funnel plot y Egger ponderados y pruebas de rango de regresión de Begg estadísticamente. La heterogeneidad entre los estudios se comprobó mediante la prueba estadística Cochran Q e I. Estimaciones de riesgo en piscina de la MDR-TB y el análisis de subgrupos se calcularon para analizar asociaciones con VIH. Efectos al azar del meta análisis de todos los 24 estudios observacionales mostraron que el VIH esta asociado con un riesgo marginal aumentado de tuberculosis multidrogo resistente (estimado agrupado OR 1.24; 95%, 1.04- 1.43). Analisis de subgrupos mostro que las estimaciones del efecto fueron mayores (agrupados OR 2.28; 95%, 1.52- 3.04) para la tuberculosis multidrogo resistente primaria y en moderada asociación entre VIH/SIDA y MDR-TB entre los estudios basados en población y ninguna asociación significativa en la configuración del instituto¹⁷.

Este estudio demuestra que existe asociación entre la MDR-TB y el VIH. La capacidad de diagnosticar la MDR-TB e iniciar y ampliar el tratamiento antirretroviral, y las colaboraciones entre los programas de control del VIH y la TB necesitan ser consideradas y fortalecidas¹⁷.

Uno podría pensar que de que serviría conocer solamente la resistencia a la rifampicina cuando por definición de la OMS la MDR TB es resistente tanto a rifampicina como a isoniazida pero se desarrolló un modelo de transmisión para evaluar 3 pruebas en una población similar a la de la India: una prueba rápida molecular para TB, la misma prueba más la prueba de detección de Resistencia a la rifampicina (“TB+RIF”), y la detección de Resistencia a la rifampicina e isoniazida (“TB+RIF/INH”). Nuestro resultado primario fue la prevalencia de resistencia a isoniazida y MDR-TB a 10 años¹⁸.

Comparada con la prueba sola de TB y asumiendo el tratamiento de todos los casos diagnosticados de MDR, la prueba de TB+RIF redujo la prevalencia de MDR-TB entre todos los casos de TB de 5.5% a 3.8% (30.6% de reducción, 95% rango inespecífico, UR: 17- 54%). A pesar de usar suposiciones liberales acerca del impacto de la monoresistencia a isoniazida en los resultados del tratamiento y la adquisición de MDR-TB, la expansión de TB+RIF a TB+RIF/INH bajo la prevalencia solo desde 3.8% a 3.6% (4% de reducción, 95% UR: 3-7%) y la monoresistencia a isoniazida desde 15.8% a 15.1% (4% de reducción, 95% UR: (-8)-19%)¹⁸.

Cuando se añade una prueba de detección rápida para TB y resistencia a la rifampicina, la detección de resistencia a la isoniazida tiene un impacto mínimo en la transmisión de TB, MDR-TB y TB monorresistente a isoniazida¹⁸.

Las medidas más importantes para prevenir la transmisión de nuevos casos de tuberculosis pulmonar son: contar con las condiciones que permitan mantener una alta sospecha de esta enfermedad, la identificación temprana por los medios adecuados y el aislamiento de los casos de tuberculosis pulmonar (TBP) activos.

Los programas nacionales están fallando para diagnosticar y tratar la tuberculosis multidrogorresistente⁴. A nivel mundial apenas se reportaron por debajo de 30.000 casos nuevos de tuberculosis multidrogorresistente a la OMS en 2008 (7% del total estimado), de los cuales menos de una quinta parte fueron manejados de acuerdo con las directrices internacionales. La gran mayoría de los casos restantes probablemente no se diagnosticaron, o si se diagnosticaron, se manejaron de una manera no adecuada. Este problema se mantiene a pesar de la evidencia de que el manejo de la tuberculosis MDR es costo-efectivo y que el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente e incluso el tratamiento de la tuberculosis XDR es factible en personas que no estén infectadas con VIH⁴.

Para eliminar la tuberculosis como problema de salud pública para el año 2050 la incidencia tendría que disminuir en un promedio de 16% por año durante los próximos 40 años¹. Las tasas de disminución, sin embargo, están disminuyendo a sólo 2% por año. La magnitud de la carga de la enfermedad se ve agravada por la intersección de la epidemia de VIH y tuberculosis, y por la difusión mundial de la tuberculosis multidrogorresistente y extremadamente resistente (XDR TB). Pese a los esfuerzos para incrementar la detección, un estimado de un tercio de nuevos casos de tuberculosis aún se están perdiendo cada año y la

falta de disponibilidad de un ensayo diagnóstico rápido, exacto y de bajo costo como método de tamizaje es un obstáculo importante^{1,3}.

En algunos países la incidencia de tuberculosis va en aumento y la incidencia de la tuberculosis MDR parece estar aumentando aún más rápido (por ejemplo, en Botswana y Corea del Sur). Sin embargo, en Estonia, Hong Kong, Estados Unidos, y Orel y Tomsk Oblasts (en la Federación de Rusia), la incidencia de tuberculosis está disminuyendo y la incidencia de la tuberculosis MDR parece estar cayendo aún más rápido⁴. Desafortunadamente en nuestro país no contamos con las estadísticas suficientes para determinar la verdadera prevalencia de MDR TB.

Después de la aprobación inicial en diciembre de 2010, la OMS publicó una declaración en 2011 para el ensayo molecular Xpert MTB/RIF automatizado para el diagnóstico rápido de la tuberculosis y la detección de la resistencia a la rifampicina. En concreto, el ensayo se recomienda para su uso como prueba diagnóstica inicial en personas con sospecha de TB o de tuberculosis asociada al VIH¹. El ensayo también se recomienda como prueba de seguimiento sobre la microscopía en lugares donde la tuberculosis multidrogorresistente y la tuberculosis asociada al VIH son una preocupación mayor¹.

3.1. Antecedentes

La aparición y propagación de cepas resistentes a los fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* complican en gran medida los esfuerzos de control de esta enfermedad en muchos países. Se estima que unos 511.000 casos de TB multidrogorresistente (MDR TB, causada por cepas resistentes al menos a isoniazida y rifampicina) se produjeron a nivel mundial en 2007. En los Estados Unidos, se reportaron un total de 125 casos de MDR TB en 2007 (1,2% de los casos con cultivo positivo con la prueba de susceptibilidad llevada a cabo) así como dos casos de tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (XDR TB) ⁷.

En un estudio realizado en una prisión en África en pacientes con VIH conducido por Haider Abdulrazzaq mostró los siguientes resultados: La mayoría de los sujetos inscritos con datos completos (N = 125) eran hombres (90,4%), edad <40 años (61,6%) y usuarios de drogas intravenosas (75,2%). La mediana del recuento de linfocitos CD4 fue de 337 células/ml (IQR 149-492), y sólo 19 (15,2%) estaban recibiendo terapia antirretroviral. De los 15 casos de tuberculosis con cultivo positivo, un ensayo Xpert detecta con precisión sólo ocho casos más de tuberculosis no diagnosticada previamente, lo que resulta en una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 53,3% (IC del 95%: 30,12 a 75,2%), 100% (CI del 95% 96,6 a 100%), 100% (CI del 95% 67,56 a 100%) y 94,0% (IC del 95% 88,2-97,1%), respectivamente. Sólo 1 de los 15 (6,7%) casos de TB activa fue con baciloscopía positiva. La prevalencia (12%) de TB pulmonar activa no diagnosticada (15 de 125 presos) fue alta y se asocia con una mayor duración de uso de drogas (AOR 1,14, CI del 95%: 01.03 a 01.26, por cada año de uso de drogas) ⁸. Ellos concluyeron que un ensayo individual Xpert mejora la detección de casos de TB y superó a la baciloscopía, pero muestran baja sensibilidad de detección en los pacientes con VIH pero a pesar de ello se justifica

investigar más el porqué de ello además de la aplicación de este ensayo como método de tamizaje⁸.

En otro estudio realizado por Dowdy et al encontraron que la microscopía del mismo día evitó un estimado de 11,0% de la incidencia de TB en diez años (95% intervalo de incertidumbre, UR: 3,3% -22,5%), e impidió el 11,8% de todas las muertes por tuberculosis (95% UR: 7,7% - 27,1%). La ampliación de Xpert MTB/RIF a todos los laboratorios centralizados para lograr una cobertura del 75% de la población tuvo un impacto similar sobre la incidencia (reducción de 9,3%, 95% HR: 1,9% -21,5%) y un mayor efecto sobre la mortalidad (reducción del 23,8%, 95% UR: 8,6% -33,4%). La combinación de las dos estrategias (es decir, el mismo día de microscopía más Xpert MTB/RIF) generaron efectos sinérgicos: una reducción de 18,7% en la incidencia (95% UR: 5,6% -39,2%) y reducción de 33,1% en la mortalidad por TB (95% UR: 18,1% -50,2%). A final del décimo año, la combinación de la baciloscopia y Xpert MTB/RIF del mismo día podría reducir la mortalidad anual por la TB en 44% en relación con el diagnóstico actual.⁶

La tuberculosis puede afectar a cualquier persona, pero ciertos subgrupos están afectados de manera desproporcionada:

Edad

La tasa de casos de TB generalmente aumenta a medida que aumenta la edad⁹.

Sexo

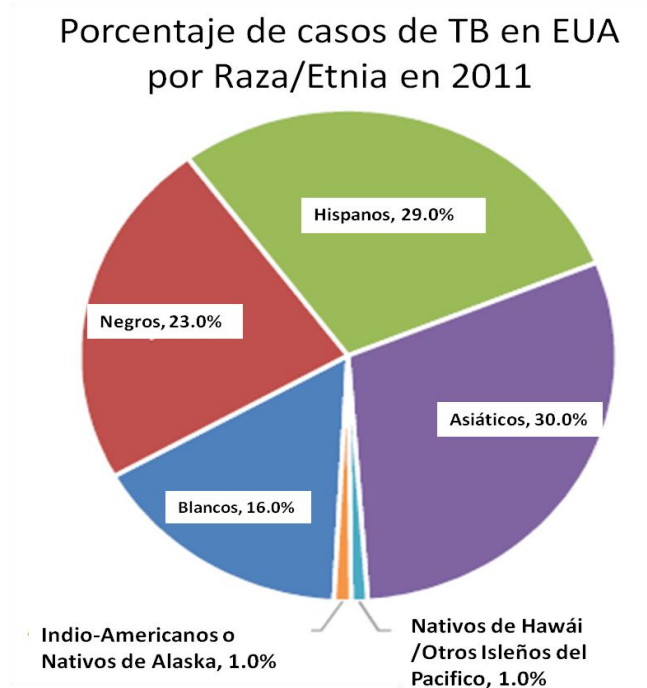
Los varones eran 62% más propensos que las mujeres a tener TB (4,2 frente a 2,6 por 100.000)⁹.

Raza/Etnia.

En 2011, los grupos raciales y étnicos, distintos de los blancos no hispanos, representaron más del 83% de los casos de tuberculosis. Los asiáticos representaron el 30% de los casos de tuberculosis, seguido por los hispanos (29%), los negros no hispanos (23%) y los blancos (16%) (Gráfica 1). Esta fue la primera ocasión en la que los asiáticos representaron la mayoría de los casos de tuberculosis superando a los hispanos, los cuales habían tenido el mayor de casos todos los años entre 2004 y 2010⁹. Desde 1993, las tasas de casos de tuberculosis se han reducido en un 50% o más en todos los grupos raciales y étnicos, excepto para los asiáticos⁹ (Gráfica 2).

Según datos de 2011, el 62% de los casos de tuberculosis ocurrieron en personas nacidas en el extranjero (de Estados Unidos). Desde 1993 la tasa de casos de tuberculosis, tanto para las personas nacidas en el extranjero y personas nacidas en Estados Unidos, ha disminuido cada año pero ha sido menos importante entre estos últimos⁹. Los hispanos nacidos en el extranjero y los asiáticos, en conjunto, representaron el 80% de los casos de TB en las personas nacidas en el extranjero⁹ (Gráfica 3).

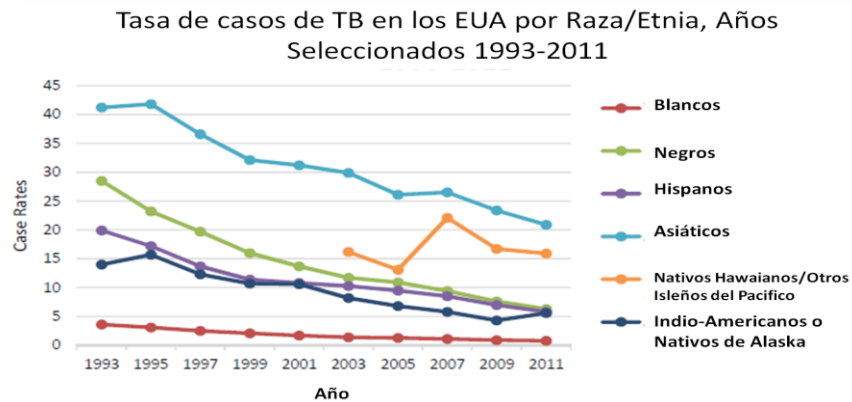
Gráfica 1



Afroamericanos

En 2008 3,273 afroamericanos fueron diagnosticados con TB, que representan el 25 por ciento del total de casos de TB en los Estados Unidos. Los afroamericanos representan el 42 por ciento de los casos de TB en personas nacidas en Estados Unidos y 14 por ciento de los casos de tuberculosis en personas nacidas en el extranjero. En 2008 los asiático-americanos superaron a los afroamericanos como el segundo grupo racial o étnico más grande en el número de casos de tuberculosis en los EE.UU.¹⁰.

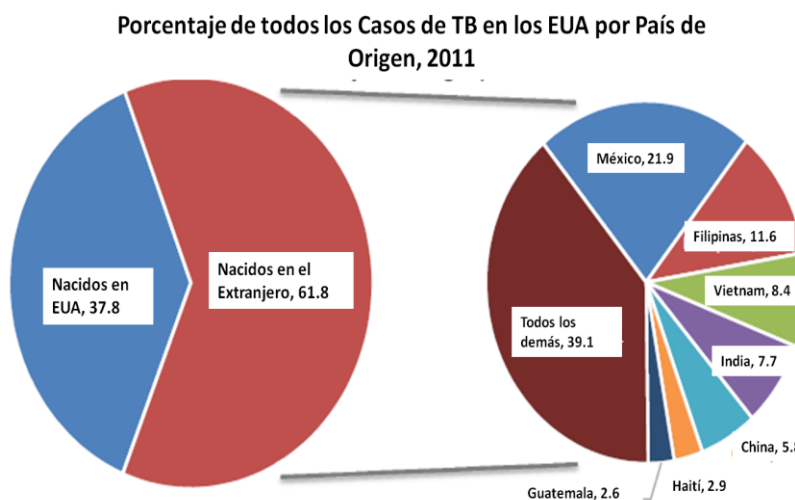
Gráfica 2



En 2008 los afroamericanos tenían una tasa de incidencia de TB aproximadamente 8 veces mayor que los caucásicos (8,8 por 100.000 en comparación con 1,1 por 100.000, respectivamente) ¹⁰. Los afroamericanos tuvieron la tercera tasa más alta de incidencia de TB detrás de los asiático-americanos (25,6 por 100.000) y nativos de Hawai/isleños del Pacífico (15,9 por 100.000) ¹⁰.

Entre 1993 y 2008 el número de casos y la tasa de casos de tuberculosis en los afroamericanos se redujeron 63 y 69 por ciento, respectivamente. Además, el número de casos de XDR-TB y MDR-TB sigue disminuyendo entre los afroamericanos cada año. Entre 1993 y 2007 964 casos de XDR-o MDR-TB fueron diagnosticados en los afroamericanos¹⁰.

Gráfica 3



Hispanos

En 2008 los hispanos (29%) superaron a todos los otros grupos raciales o étnicos con el mayor porcentaje de casos de tuberculosis en los EE.UU. por quinto año consecutivo¹⁰. Cerca de 3,800 hispanos fueron diagnosticados con TB. Los hispanos representaron sólo el 17 por ciento de los casos de tuberculosis en personas nacidas en Estados Unidos pero el 38 por ciento de los casos de TB en personas nacidas en el extranjero. El mayor porcentaje de casos de tuberculosis entre las personas nacidas en el extranjero en 2008 provino de México (23%)¹⁰.

En el 2008 los hispanos tenían una tasa de incidencia de TB de 8,1 por 100,000, más de 7 veces mayor que la tasa para los caucásicos (1,1 por 100.000). La tasa de incidencia entre los

hispanos fueron más bajos que los presentaron los afroamericanos, asiático-americanos y nativos de Hawai/Islas del Pacífico¹⁰.

Entre 1993 y 2007 983 casos de XDR-o MDR-TB fueron diagnosticados en los hispanos de los Estados Unidos y superaron a todos los otros grupos raciales o étnicos con el mayor porcentaje de casos de XDR-TB durante este tiempo¹⁰.

Según una encuesta del año 2000 de la población nacida en Estados Unidos, los mexicano-americanos eran casi 5 veces más propensos que los caucásicos a ser infectados con TB latente. Entre toda la población de los EE.UU. los mexicanos/México-americanos (9,4%) y otras razas y etnias (10,8%) tenían tasas significativamente mayores de infección de tuberculosis latente en comparación con los caucásicos (1,9%)¹⁰.

Asiáticos americanos y habitantes de Hawái e Islas del Pacifico

En el 2008 los asiático-americanos (26%) superaron a los afroamericanos (25%) como el segundo grupo racial o étnico más grande en el número de casos de tuberculosis en los E.U.A. Los asiático-americanos representan menos del 3 por ciento de los casos de tuberculosis en personas nacidas en Estados Unidos, pero el 43 por ciento de los casos de tuberculosis en personas nacidas en el extranjero. Cuatro de los cinco principales países de origen de nacimiento de los casos de TB nacidos en el extranjero se encontraban en Asia: Filipinas, Vietnam, India y China. Durante ese mismo año, 69 casos de tuberculosis fueron diagnosticados en los nativos de Hawai y las islas del Pacífico¹⁰.

Los asiático-americanos tenían la tasa más alta de incidencia de tuberculosis (25,6 por 100.000) seguida de nativos de Hawai/isleños del Pacífico (15,9 por 100.000). Asiático-americanos tuvieron 23,3 veces la tasa de incidencia de los caucásicos, mientras que los nativos hawaianos / isleños del Pacífico tenían una tasa de más de 14 veces mayor que los caucásicos¹⁰.

Entre 1993 y 2007, 873 casos de XDR-o MDR-TB fueron diagnosticados entre los asiáticos en los E.U.A. A pesar del hecho de que el número de casos de XDR-TB se redujo en los EE.UU. entre 1993 y 2006, un estudio encontró que los asiático-americanos han llegado a representar un mayor porcentaje de esos casos. Asiático-americanos representaron el 9 por ciento de los casos de XDR-TB en 1993, pero el 41 por ciento de todos los casos de XDR-TB en 2006¹⁰.

Indios americanos / nativos de Alaska

En 2008, 139 casos de tuberculosis fueron diagnosticados en los indios americanos y nativos de Alaska. Esta población sólo representa alrededor del 1,5 por ciento de los E.U.A., pero en 2008 tuvieron una tasa de casos de tuberculosis que fue de aproximadamente 5,5 veces mayor que los caucásicos (6,0 por 100.000 habitantes frente a 1,1 por 100.000)¹⁰.

La carga mundial de la tuberculosis es inaceptablemente alta y la tuberculosis multidrogorresistente (MDR TB) es ahora un desafío mayor de salud en todo el mundo. La tuberculosis multidrogorresistente (MDR TB) se define como enfermedad causada por cepas

de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes al menos al tratamiento con isoniazida y rifampicina; la tuberculosis extremadamente farmacorresistente (XDR TB) se refiere a la enfermedad causada por cepas resistentes a múltiples fármacos que también son resistentes al tratamiento con cualquier fluoroquinolona y a cualquiera de los medicamentos inyectables utilizados en el tratamiento con medicamentos de segunda línea contra la tuberculosis (amikacina, capreomicina y kanamicina). La tuberculosis MDR y la tuberculosis XDR son serias amenazas para el progreso que se ha conseguido en el control de la tuberculosis en todo el mundo durante la última década. De los casos notificados de tuberculosis pulmonar en 2011, un estimado de 310 000 nuevos casos fueron MDR TB. La XDR TB es mucho más costosa de tratar, con costos de hospitalización en los Estados Unidos estimados en un promedio de 483.000 dólares por cada caso^{1,4,5,9}.

A nivel mundial, el número de casos de tuberculosis ha seguido aumentando, pero la tasa de incidencia ha disminuido desde 2003. Los resultados indicaron que el 20% de *M. tuberculosis* aislados fueron MDR, y 2% también fueron resistentes a múltiples fármacos de segunda línea⁵.

Los tratamientos para la TB varían dependiendo del tipo de tuberculosis que la persona haya contraído. A una persona que tiene TB latente, pero no tiene tuberculosis activa, se le puede administrar la terapia preventiva. El tratamiento preventivo tiene como objetivo eliminar los gérmenes que no están haciendo ningún daño en este momento, pero podría hacerlo en el futuro. Una persona con tuberculosis latente no parece enferma y no puede infectar a otros. Sin embargo, las personas con TB latente deben recibir tratamiento, porque si su sistema inmunológico se debilita, se harán susceptibles a desarrollar tuberculosis activa¹⁰.

El tratamiento para la MDR TB es caro y consiste en una terapia de fármacos durante muchos meses o años. Incluso con el curso de tratamiento más prolongado, la tasa de curación de la MDR TB es de aproximadamente 50%, en comparación con más del 90% de las cepas no resistentes de TB⁹.

Los casos de MDR TB primaria entre las personas nacidas en Estados Unidos han disminuido de 2.4% en 1993 a menos del 1,0% en 2011. Sin embargo, la proporción de casos de MDR TB entre personas nacidas en el extranjero ha aumentado del 25,3% en 1993 al 82,7% en 2011⁹.

De 1993 a 2006 se notificaron 49 casos de XDR TB en los EE.UU repartidos en nueve estados y en una ciudad. La Ciudad de Nueva York representó 19 de estos casos, seguido de California (11), Nueva York (con exclusión de la ciudad de Nueva York - 8), Nueva Jersey (3), Nevada (2), Texas (2), y un caso en cada uno de Illinois, Michigan, Ohio y Virginia⁹.

El tratamiento de XDR TB tiene éxito aproximadamente en el 30% de las ocasiones para los pacientes que no tienen sistemas inmunes comprometidos y es aún más baja para las personas con sistemas inmunológicos comprometidos (como las personas con VIH/SIDA) ⁹.

Tuberculosis en el mundo

Los casos nuevos de tuberculosos han ido disminuyendo en los últimos años de manera global y entre los años 2010-2011 se redujo a un ritmo de 2.2%. La tasa de mortalidad por tuberculosis ha disminuido un 41% desde 1990 y el mundo está en camino de alcanzar la meta mundial de una reducción del 50% en 2015. En 2011, había 8,7 millones de nuevos casos de tuberculosis y aproximadamente 1,4 millones de muertes. A nivel mundial, el costo total del control de la tuberculosis fue de \$ 4.8 mil millones en 2012⁹.

En 2011 se estimaba que había 310.000 casos de MDR TB entre los pacientes con tuberculosis notificados con TBP. India, China, la Federación de Rusia y Sudáfrica tienen casi el 60% de los casos mundiales de tuberculosis multidrogorresistente. Aunque la tuberculosis farmacorresistente tiene tratamiento, requiere quimioterapia intensiva que es a menudo prohibitivamente cara (a menudo >100 veces más caro que el tratamiento para la tuberculosis sensible a los medicamentos). Con un precio tan considerable, los países de bajos y medianos ingresos pueden tener problemas para el tratamiento de las personas con tuberculosis, amenazando los esfuerzos mundiales de control de la tuberculosis⁹.

La tuberculosis es la principal causa de muerte entre las personas que son VIH positivas, representando el 23% de las muertes en pacientes con VIH en todo el mundo. El VIH es el factor determinante más importante del aumento de la incidencia de la tuberculosis en África, donde residen cerca del 80% de los casos de tuberculosis VIH-positivos⁹.

En los Estados Unidos, el 6% de los casos de tuberculosis (672 casos) también estaban infectados por el VIH en 2011. En personas entre 25- 44 años, ese porcentaje fue casi el doble (10%, 342 casos). El porcentaje de coinfección ha disminuido desde 1993 en general así como también para las personas de 25-44 años⁹.

4.0. Planteamiento del Problema

La tuberculosis pulmonar y en general, es un problema de salud pública viejo y permanente. Se calcula que el 32% de la población mundial ha tenido una infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se presentan aproximadamente 8 a 10 millones de casos por año y mata a 1.6 millones de personas por año, la mayoría en países en desarrollo³.

Durante 1985-1992 los Estados Unidos experimentaron un resurgimiento de TB sin precedentes caracterizado por un número considerable de pacientes con tuberculosis que no respondieron al tratamiento y que finalmente murieron. MDR TB que es definido como la TB que es resistente a ambas isoniazida y rifampicina requiere tratamiento que dure de 18 a 24 meses; además, la tasa de curación para las personas con MDR TB es de un 50% a 60% comparado con el 95% al 97% para personas con TB susceptible a medicamentos⁵

La tuberculosis en los Estados Unidos se creía que estaba bajo control, en gran parte debido a la introducción de los antibióticos en la década de 1950. Sin embargo, se produjo un grave resurgimiento de la tuberculosis a mediados de 1980 y a principios de 1990 debido a numerosas razones: la epidemia del VIH/SIDA, la inmigración desde países con alta prevalencia de TB, la resistencia a los medicamentos antituberculosos y a los recortes de fondos para los programas de control de la tuberculosis. Afortunadamente con la mayor atención entre los años 1993 y 2008 el número de casos notificados de tuberculosis ha disminuido en un 50% y el número de casos y la tasa de casos ya están en mínimos históricos¹⁰.

En 2008 un estimado de 440,000 casos de tuberculosis MDR surgieron a nivel mundial. Los países de India y China llevan la carga máxima estimada de tuberculosis multidrogorresistente y sumaron casi el 50% del total de casos en el mundo. Más de tres cuartas partes de los casos estimados de tuberculosis MDR se producen en los pacientes no tratados previamente. La proporción de casos de MDR TB entre los casos nuevos y casos previamente tratados de tuberculosis notificados a nivel mundial entre 1994 y 2009 varió de 0 a 28,3% y de 0 a 61,6%, respectivamente. Las proporciones más altas de casos de MDR TB y los patrones más severos de resistencia a los medicamentos aparecen en los países de la antigua Unión Soviética. Para el año 2009, un total de 58 países habían reportado al menos un caso de tuberculosis XDR. En ocho países, los casos reportados de tuberculosis XDR corresponden a más del 10% de todos los casos de tuberculosis multidrogorresistente y seis de estos países formaban parte de la antigua Unión Soviética. Por mucho, el mayor número de casos de tuberculosis XDR se ha reportado en Sudáfrica (10,5 % de todos los casos de tuberculosis MDR en ese país), esto debido a la rápida propagación entre las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana⁴.

En 2008 aproximadamente 12,904 casos activos de tuberculosis fueron diagnosticados en los Estados Unidos, una tasa de incidencia de 4,2 por 100.000 habitantes. La diversidad cultural y

la población nacida en el extranjero tienen la mayor carga de tuberculosis en los EE.UU, lo que representa más del 80 por ciento de todos los casos de tuberculosis¹⁰. Personas nacidas en el extranjero representaron casi el 60 por ciento de los casos de tuberculosis, con los hispanos y los asiáticos que representan el 47 por ciento¹⁰. La tasa de casos entre las personas nacidas en el extranjero era 10 veces mayor que entre las personas nacidas en Estados Unidos (20,3 por 100.000 y 2,0 por 100.000, respectivamente) ¹⁰

Desde 2010 la OMS ha publicado directrices de política para mitigar ambas de estas debilidades (diagnóstico y tratamiento). Para reducir las pérdidas durante el seguimiento, la OMS aprobó la "microscopía del mismo día" que recomienda que se desarrollen sistemas para recoger el esputo, se lleve a cabo la microscopía, se informe de los resultados y se inicie el tratamiento en el día de la presentación inicial del paciente ambulatorio. Para mejorar la sensibilidad en el diagnóstico, la OMS apoyó la prueba Xpert MTB/RIF el cual cuenta con la capacidad de detectar 70 % de tuberculosis que es negativo por frotis de esputo. Aunque Xpert se puede realizar en 90 minutos, en la actualidad es demasiado caro y tiene demasiados requisitos técnicos (por ejemplo, el suministro eléctrico estable) para implementar en el nivel más periférico en la mayoría de entornos africanos⁶ pero que pudiera ser implementado en nuestro país. Como tal, "Xpert del mismo día" es una estrategia técnicamente factible, pero que requiere infraestructura adicional (por ejemplo, el transporte de esputo rápido y notificación de los resultados) y por lo tanto es poco probable que sea inmediatamente realizable en la mayoría de entornos africanos. Dado que tanto el diagnóstico de el mismo día y la ampliación del diagnóstico hacia el GeneXpert implican cargas financieras y logísticas importantes, los funcionarios de salud pública en los países con alta carga de TB ahora se enfrentan a la decisión de cual recomendación priorizar⁶.

En 2011, en el 86% de los casos de tuberculosis se había prescrito el régimen inicial de cuatro fármacos recomendados por la Sociedad Americana de Tórax y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, la isoniazida [INH], rifampicina [RIF], pirazinamida [PZA] y etambutol o estreptomycin. Un adicional de 3% de los pacientes se les prescribió INH, RIF y PZA, mientras que sólo el 1 por ciento de los pacientes con tuberculosis se había dado solo INH y RIF⁹.

En 2009 más de la mitad de todos los casos de tuberculosis (59,5%) participaron en la terapia de observación directa (DOTS), frente al 30% que combina la terapia de observación directa y el tratamiento auto administrado⁹.

Los primeros informes de resistencia a los medicamentos de medicamentos para la TB en los Estados Unidos comenzaron a aparecer a mediados de la década de 1970⁹. La TB resistente a los medicamentos es difícil y costosa de tratar, prolonga el tiempo que una persona tiene que estar en tratamiento y puede ser fatal. El tratamiento inconsistente o parcial para un individuo dado sigue siendo la causa destacada de resistencia a los medicamentos⁹

4.1. Justificación

El manejo de los casos de tuberculosis resistente a los fármacos comienza con un diagnóstico fiable, que se obtiene tras aislar bacterias de *M. tuberculosis* a partir de muestras clínicas y la posterior realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos. La sensibilidad de las bacterias a un medicamento en particular se determina por lo general, tratando de cultivar la bacteria en medios con ese medicamento. Debido al lento crecimiento de la bacteria de *M. tuberculosis* y la exigencia de aislamiento de la misma antes de la realización de la prueba de susceptibilidad a fármacos, el método de las proporciones de agar generalmente requiere de seis a ocho semanas para obtener resultados, mientras que los métodos de cultivo líquidos pueden proporcionar resultados en cuatro o cinco semanas⁷ y cabe destacar que en nuestro medio no a todos los pacientes se les realizan dichas DST, solo a aquellos a los cuales ya sea no responden al tratamiento clínicamente o que continúan con baciloscopías positivas posterior a iniciado el tratamiento. Los métodos moleculares pueden reducir el tiempo requerido para la detección de resistencia a los medicamentos en uno a dos días. Debido a la detección temprana de la resistencia y el inicio temprano de la terapia eficaz, el uso de métodos moleculares rápidos para la detección de la resistencia a la rifampicina puede reducir los periodos de infectividad de los casos de MDR TB en hasta seis semanas, reducir la propagación de la TB MDR y mejorar los resultados del tratamiento⁷.

Los países de bajos y medios ingresos, como lo es México, y los cuales soportan la mayor parte de la carga mundial de la tuberculosis, dependen en gran medida de pruebas obsoletas de diagnóstico de la tuberculosis, incluyendo la baciloscopía, cultivo sólido y radiografía de tórax¹. Estas pruebas no tienen sensibilidad o especificidad suficiente, son demasiado lentas o no están disponibles en la periferia del sistema de salud donde los pacientes buscan atención primaria. Por lo tanto, las oportunidades para intervenir tempranamente en la enfermedad se pierden. La capacidad global para las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (DST) es inadecuada y sólo el 9% de los aproximadamente 630 000 casos prevalentes de MDR TB en todo el mundo en 2011 fueron diagnosticados y notificados¹. Es por ello que es apremiante una prueba que presente un mejor perfil tanto de sensibilidad, no así de especificidad ya que tanto la baciloscopía como el cultivo son lo suficientemente específicos, pero también que posea capacidad de determinación de resistencias en un periodo breve.

Los recientes avances en la comprensión de la base molecular o genética de la resistencia a los medicamentos han permitido el desarrollo de pruebas moleculares rápidas, basadas en el ADN, para detectar mutaciones asociadas con la resistencia a los medicamentos. Si una mutación está asociada con la resistencia a medicamentos y ésta es detectable en una prueba rápida, entonces consideramos que las bacterias muestreadas con dicha mutación son resistentes a dichos fármacos. Si no se detecta una mutación, las bacterias debieran de ser susceptibles a los medicamentos⁷.

Se han descrito algunas mutaciones asociadas con la resistencia a muchos de los medicamentos contra la tuberculosis. Por ejemplo, 95% de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina tienen mutaciones dentro de la región determinante de resistencia a

la rifampicina 3 (RDRR), una región de 81 pb del gen rpoB. Debido a la fuerte asociación entre la presencia de mutaciones en la RDRR y la resistencia a rifampicina, han sido desarrolladas y evaluadas varias pruebas de genética molecular para detectar mutaciones en la RDRR por su capacidad para detectar la resistencia en muestras clínicas⁷.

Las pruebas rápidas de susceptibilidad a fármacos son una necesidad apremiante tanto para los problemas de salud pública como para el diagnóstico de la TB debido al aumento de tuberculosis multidrogorresistente y extremadamente resistente a los medicamentos (MDR/XDR TB) a nivel mundial. Los estudios publicados sugieren que, en comparación con los métodos de cultivo convencionales, la detección rápida de la resistencia a la rifampicina utilizando métodos moleculares puede permitir un inicio más temprano de la terapia eficaz y por lo tanto reducir los periodos de infectividad de los casos de TB MDR en hasta seis semanas y mejorar los resultados clínicos del paciente, ambos de los cuales pueden tener un gran impacto en los esfuerzos para controlar la tuberculosis MDR. Se estima que con la prevención de un solo caso de TB MDR se ahorrarían en el sistema de atención de salud de EE.UU. más de \$ 250,000 de dolares⁷.

Los contactos de pacientes MDR TB confirmados y en algunos entornos los pacientes con TB asociado a VIH también deben de ser estudiados. Las DST para fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea son importantes en el manejo de la MDR TB¹¹.

Ambos resultados del ensayo GeneXpert, tanto 'resistentes' como 'susceptibles' en las pruebas de resistencia a fármacos (RF) pueden ser útiles. Esto se describe a continuación:

a. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de resistencia a fármacos moleculares para la rifampicina son suficientemente altos (>97%) para utilizar ambos resultados, resistentes y susceptibles, en la toma de decisiones médicas⁷.

b. La sensibilidad de las pruebas de resistencia a fármacos moleculares para la isoniazida no es suficiente para excluir resistencia a la isoniazida basado en un resultado negativo⁷.

Las pruebas moleculares de RF tienen un valor potencial añadido y significativo para los médicos y los funcionarios que fungen en el control de la tuberculosis⁷.

a. La detección temprana de la resistencia conduce a un inicio más temprano de un régimen de tratamiento efectivo, un período reducido de infectividad, y mejores resultados en los pacientes⁷.

b. La notificación de casos de tuberculosis resistentes a los medicamentos de manera pronta debe permitir la intervención de salud pública temprana y puede involucrar a un experto en MDR TB en el cuidado del paciente con tuberculosis⁷.

c. La detección temprana de la resistencia a la rifampicina debe conducir antes a pruebas de susceptibilidad a otros fármacos antituberculosos de primera y segunda línea⁷.

La resistencia a rifampicina es un sustituto fiable (valor predictivo positivo >95%) para el diagnóstico de MDR TB debido a que la resistencia a la rifampicina aislada es poco común, esto al menos en los Estado Unidos⁷.

La ampliación de nuevas pruebas de diagnóstico para la tuberculosis y la optimización de las ya existentes, son estrategias complementarias que, al combinarse, pueden tener un impacto sustancial sobre la epidemia de tuberculosis en África⁶ y en el mundo.

4.2. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la incidencia de TB resistente a rifampicina y qué factores de riesgo se encuentran asociados en pacientes de la UMAE No. 34 del IMSS?

4.3. Hipótesis

El abandono al tratamiento contra TB es un factor de riesgo altamente predisponente para tuberculosis resistente a rifampicina.

5.0. Objetivos

5.1. Primario

- Conocer la incidencia de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina de la UMAE 34

5.2. Secundario

- Identificar a los pacientes positivos para tuberculosis mediante GeneXpert y así mismo evaluar su resistencia a rifampicina
- Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis resistente a rifampicina

6.0. Metodología

6.1. Diseño del estudio

Se realizará un estudio observacional ya que no habrá manipulación de las variables de interés, retrospectivo puesto que el evento de interés ya habrá ocurrido al realizar la investigación y de casos y controles donde se determinarán dos grupos, el primero conformado por pacientes positivos a tuberculosis sin resistencia a rifampicina y el segundo por pacientes positivos a tuberculosis resistentes a rifampicina. Ambos grupos se asociarán a factores de riesgo para presentar el evento de interés.

6.2. Tamaño de la muestra y tipo de muestreo

No se determinó el tamaño de la muestra debido a que se le realizó la prueba (GeneXpert) a todo paciente con sospecha clínica de tuberculosis que llegaran a la Clínica 34 del IMSS.

6.3. Definición de Variables

Variable independiente: tuberculosis resistente a la rifampicina

Variables dependientes: Diagnóstico previo de Tuberculosis, Tratamiento previo, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Genero, Edad, Albúmina, Linfocitos, Índice de Masa Corporal, COMBE, EPOC, BAAR y Radiografía de tórax.

6.4. Procesamiento de la Información

El análisis estadístico se llevara a cabo a través del programa IBM SPSS Statistics v20. Se determinará la frecuencia, media, mediana y desviación estándar para las variables epidemiológicas. Se determinará la frecuencia relativa de resistencia a la rifampicina y se calculará la razón de momios para las variables epidemiológicas que representen factor de riesgo para resistencia (ver definición de variables). Se determinarán los intervalos de confianza y el valor de p con la finalidad de conocer la significancia estadística y extrapolar los resultados a nuestro universo.

6.5. Criterios de Exclusión

Se excluirán a los pacientes que no cuenten con el expediente clínico completo.

6.6. Criterios de inclusión

Se incluirán a aquellos pacientes que estuvieran bajo sospecha de Tuberculosis (en cualquier parte del cuerpo) y cuyo médico tratante hubiera decidido realizar la prueba de GeneXpert para el diagnóstico de TB.

6.7. Descripción del proceso de GeneXpert

La prueba Xpert MTB/RIF utiliza tecnología molecular para detectar secuencias de ADN amplificadas en una PCR en tiempo real. El ensayo utiliza cartuchos de plástico desechables los cuales se encuentran precargados con líquidos amortiguadores y reactivos liofilizados necesarios para el procesamiento de la muestra; extracción del ADN y la realización del PCR. El reactivo incluido en la prueba está diseñado para reducir la viabilidad de MTB en la muestra clínica y por ende reducir el riesgo biológico. El procesamiento subsiguiente se encuentra totalmente automatizado y los resultados se encontrarán disponibles en alrededor de dos horas.

6.8. Definiciones²

Tuberculosis presuntiva se refiere a un paciente que presenta síntomas o signos sugestivos de TB (anteriormente conocido como sospechoso TB).

Caso de TB confirmado bacteriológicamente: es aquel en el que una muestra biológica es positiva en la baciloscopia, cultivo o pruebas diagnósticas rápidas (como el Xpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente de si se ha iniciado el tratamiento de la tuberculosis.

Caso clínicamente diagnosticado de TB: es aquel que no cumpla los criterios de confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico u otro profesional médico que ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de la tuberculosis. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de las anomalías de rayos X o la histología sugestiva y casos extra pulmonares sin confirmación de laboratorio. Casos clínicamente diagnosticados que posteriormente son bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmada.

Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad²

La tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a: todos los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB que implican el parénquima pulmonar o del árbol traqueobronquial. La Tuberculosis miliar se clasifica como TBP debido a que se encuentran lesiones en los pulmones. Si se encuentra linfadenopatía intratorácica tuberculosa (mediastinal y/o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los

pulmones, constituye un caso de TB extrapulmonar. Un paciente con TB tanto pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) se refiere a: todos los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB que involucra órganos diferentes a los pulmones, por ejemplo: pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, la piel, las articulaciones, los huesos y meninges.

Clasificación basada en la resistencia a fármacos²

Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (DST) de los aislados clínicos confirmados como *M. tuberculosis*:

- a) Monorresistencia: resistencia a un solo fármaco de primera línea contra la tuberculosis
- b) Resistencia a múltiples drogas: la resistencia a más de un fármaco antiTB de primera línea (diferente de la isoniazida y rifampicina).
- c) La multidrogorresistencia: resistencia a la isoniazida y a la rifampicina.
- d) Resistencia a los medicamentos extensa: resistencia a cualquier fluoroquinolona y para al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de resistencia a múltiples fármacos.
- e) Resistencia a Rifampicina: resistencia a la rifampicina detectado usando métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos contra la tuberculosis. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, resistencia a múltiples fármacos, la resistencia a múltiples drogas o amplia resistencia a los medicamentos.

Estas categorías no son mutuamente excluyentes. Al enumerar la tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB), por ejemplo, la tuberculosis multidrogorresistente (MDR-TB) y la tuberculosis extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) también se incluyen. Si bien ha sido la práctica hasta ahora para limitar las definiciones de monorresistencia y resistencia a múltiples drogas sólo fármacos de primera línea, los futuros regímenes de medicamentos puede hacer que sea importante para clasificar a los pacientes por parte de sus patrones de resistencia a las fluoroquinolonas, agentes inyectables de segunda línea y cualquier otro fármaco anti-TB para las cuales DST fiables estén disponibles.

Si los pacientes presentan un RR-TB o MDR-TB cepa de TB en cualquier punto en el tiempo, debe iniciarse en un régimen adecuado de medicamentos de segunda línea.

7.0. Resultados

En el estudio que llevamos a cabo se incluyeron 363 muestras de pacientes a los cuales se les realizó GeneXpert (Tabla 1). 87 (24%) pacientes obtuvieron un resultado positivo en la PCR de tiempo real; de éstos, 14 (16%) resultó ser resistente a rifampicina y 73 (84%) no resistente a rifampicina.

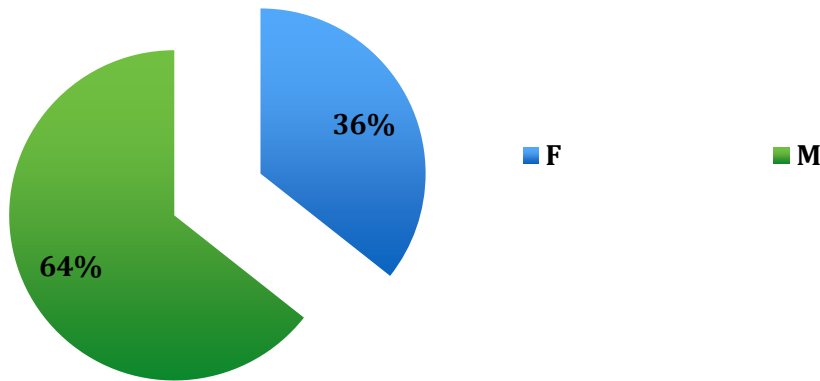
Tabla 1

Características generales de la población en estudio		
	TB resistente (N= 14) % (No.)	TB no resistente (N= 73) % (No.)
Sexo		
Femenino	50 (7)	32.9 (24)
Masculino	50 (7)	67.1 (49)
Edad		
≤ 60 años	100 (14)	83.5 (61)
>60 años	0 (0)	16.4 (12)
Diabetes Mellitus		
Sí	14.3 (2)	21.9 (16)
No	84.7 (12)	78.1 (57)
Tratamiento previo		
Sí	21.4 (3)	24.7 (18)
No	78.6 (11)	75.3 (55)
Combe		
Sí	21.4 (3)	13.7 (10)
No	78.6 (11)	86.3 (63)
VIH		
Sí	7.4 (1)	0 (0)
No	92.9 (13)	100 (73)
Tabaquismo		
Sí	14.3 (2)	27.4 (20)
No	85.7 (12)	72.6 (53)

La gran mayoría fueron pacientes del género masculino siendo 73 (64%) y el restante 14 (36%) del género femenino (Gráfica 4). Se obtuvieron 7 (8%) muestras de expectoración, 56 (64.3%) muestras de lavado bronquioalveolar, 14 (16.1) de liquido pleural y 10 (11.4) de otros fluidos (Gráfica 5).

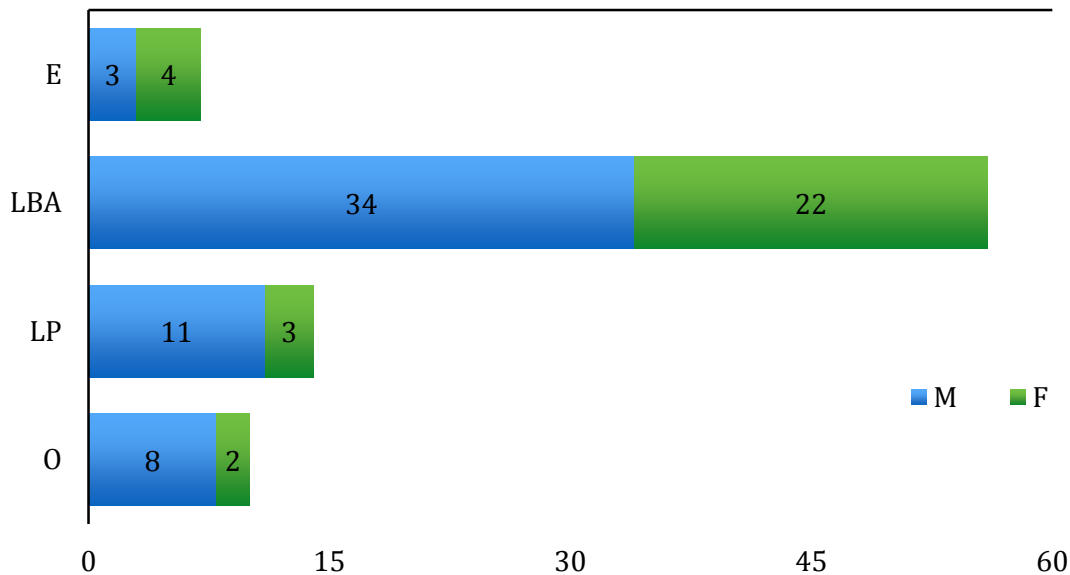
Gráfica 4

Porcentaje de masculinos/ femeninos en la población estudiada.



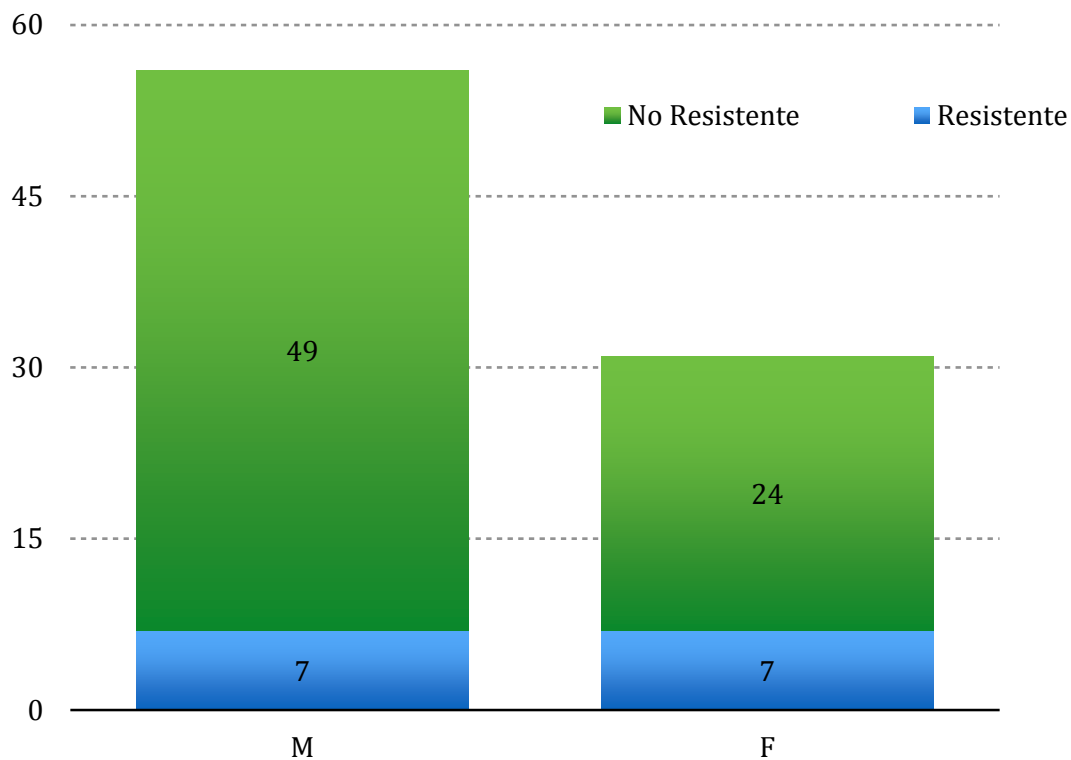
Gráfica 5

Resultados de los diferentes tipos de muestra obtenidos.



Gráfica 6

Número de pacientes con resistencia o sin ella por sexo.



En la gráfica 6 observamos el número de pacientes que presentaron resistencia a la rifampicina y en ella encontramos que a pesar de que fueron mas hombres positivos para TB, el género femenino tuvo la misma incidencia de resistencia y lo que nos lleva a una tendencia en este género de presentar mayor resistencia a medicamentos. Encontramos una incidencia de TB de 24 casos por cada 100 pacientes a los que se les realizó Gene Xpert. Además observamos una incidencia de resistencia a la rifampicina de 16.3 casos por cada 100 pacientes con tuberculosis. Se encontró OR de 1.78 (IC 95% 0.040-1.25, $p < 0.046$) para COMBE; OR 1.77 (IC 95% 0.46-6.7, $p 0.34$) para tratamiento previo; OR 0.59 (IC 95% 0.12-2.93, $p 0.52$) para DM; OR 16.3 (IC 95% 0.63-42.2, $p < 0.09$) para VIH; OR 2.04 (IC 95% 0.64-6.48, $p 0.22$) para género femenino (Tabla 2). La tabla 3 nos habla de incidencia a resistencia a rifampicina dependiendo del factor de riesgo al que se encuentra expuesto, por ejemplo: los pacientes con VIH tienen incidencia de 7% más de padecer TB resistente en comparación de 1% con aquellos que no padecen de dicha enfermedad.

Tabla 2

Evaluación de posibles factores de riesgo para resistencia a la rifampicina asociada a la tuberculosis.

<i>Variables</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>Valor de P</i>
COMBE			
<i>Sí</i>	1.78	0.40-1.25	<0.046
<i>No</i>	1.00		
Tratamiento previo			
<i>Si</i>	1.77	0.46-6.7	0.34
<i>No</i>	1.00		
Edad			
<i>≤ 60 años</i>	1.34	0.28- 6.32	0.071
<i>>60 años</i>	1.00		
Diabetes Mellitus			
<i>Si</i>	0.593	0.12-2.93	0.522
<i>No</i>	1.00	-	
VIH			
<i>Sí</i>	16.3	0.63-42.2	<0.092
<i>No</i>	1.00		
Tabaquismo			
<i>Si</i>	0.44	0.09-2.13	0.31
<i>No</i>	1.00		
Sexo femenino			
<i>Sí</i>	2.04	0.64-6.48	0.22
<i>No</i>	1.00		
Sexo masculino			
<i>Si</i>	0.593	0.12-2.93	0.522
<i>No</i>	1.00	-	

OR Razon de Momios

IC intervalos de confianza

Comparación de proporciones mediante Chi cuadrada

Tabla 3

Incidencia de tuberculosis resistente a rifampicina en los grupos expuestos y no expuestos*.

<i>Evento</i>	<i>Grupo expuesto</i>	<i>Grupo no expuesto</i>
<i>DM</i>	<i>11.11</i>	<i>17.3</i>
<i>Combe +</i>	<i>23</i>	<i>14.8</i>
<i>Tratamiento antifímico previo</i>	<i>14.3</i>	<i>16.6</i>
<i>VIH</i>	<i>7.14</i>	<i>1</i>
<i>Sexo femenino</i>	<i>22.5</i>	<i>12.5</i>

**Las incidencias fueron calculadas por cada 100 pacientes con tuberculosis.*

8.0. Conclusiones

En este estudio encontramos que tenemos una alta incidencia de tuberculosis resistente a rifampicina (16%) dentro de nuestra población, tan alta como en los países con las mayores incidencias como lo son la mayor parte de los países de África y China con una incidencia reportada en la literatura que varía de 8-20%. Si bien, fueron pocos los pacientes para alcanzar una p estadísticamente significativa, claramente vemos tendencias para resistencia a rifampicina en los pacientes que padecen DM, VIH y que han llevado tratamiento previo. Si bien de las muestras obtenidas para realizar GeneXpert la mayoría fueron obtenidas de lavados bronquioalveolares lo que nos daría una mayor tasa de sensibilidad para este estudio, esta descrito en la literatura que a pesar de ello y aunque fueran otros tipos de muestras (expectoración, líquido pleural, entre otros) no encontraríamos una diferencia significativa con respecto a la sensibilidad del estudio.

9.0. Discusión

Con los resultados encontrados y evidenciando una alta tasa de resistencia a la rifampicina en nuestra población nos obliga a actuar de manera rápida y oportuna para la detección tanto de tuberculosis como de la resistencia que esta infección pudiera presentar con métodos diagnósticos confiables, rápidos y que nos muestren resistencias rápidamente, no teniendo que esperar de 1 a 3 meses a los cultivos actuales para ver resistencias ya que este retraso en el diagnóstico y tratamiento oportunos puede conllevar una mayor tasa de infección y de futuras resistencias. Si bien el diagnóstico de TB resistente a rifampicina implicaría un aumento en los costos del tratamiento, tenemos que tomar en cuenta que si dejamos pasar a estos pacientes con resistencia, la tasa de infección por bacterias resistentes se incrementará aún más y en un futuro no tan lejano será mucho más difícil, y caro, dar tratamiento adecuado a esta enfermedad.

10. Bibliografía

1. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):349–61. doi:10.1016/S1473-3099(13)70008-2.
2. Organization WH. Definitions and reporting framework for tuberculosis–2013 revision. *World Heal Organ Doc*. 2013. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Definitions+and+reporting+framework+for+tuberculosis+2013+revision#0>. Accessed December 28, 2013.
3. Micaelina DCGB, José DRRRDDHR, Jorge DRRM del RDVT. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. México: Secretaría de Salud; 2009. 2009.
4. Floyd K, Ph D, Jaramillo E, et al. MDR Tuberculosis- Critical Steps for Prevention and Control-. *N Engl J Med*. 2010;363(1050).
5. Solomon SL, Rutledge TF, Boyd MF. *Morbidity and Mortality Weekly Report Plan to Combat Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force.*; 2009.
6. Dowdy DW, Davis JL, den Boon S, Walter ND, Katamba A, Cattamanchi A. Population-Level Impact of Same-Day Microscopy and Xpert MTB/RIF for Tuberculosis Diagnosis in Africa. *PLoS One*. 2013;8(8):e70485. doi:10.1371/journal.pone.0070485.
7. (E Desmond PhD, California Dept. of Public Health; K Field RN MSN, Washington Dept. of Health; P Griffin BBA, Kansas Dept. of Health and Environment; D Ingman BS MT DPHHS, Montana Dept. of Public Health and Human Services; K Musser PhD, New York State Dep and TP. Report of Expert Consultations on Rapid Molecular Testing to Detect Drug-Resistant Tuberculosis in the United States. *Centers Dis Control*. 2008.
8. Al-Darraj HAA, Razak HA, Ng KP, Altice FL, Kamarulzaman A. The Diagnostic Performance of a Single GeneXpert MTB/RIF Assay in an Intensified Tuberculosis Case Finding Survey among HIV-Infected Prisoners in Malaysia. *PLoS One*. 2013;8(9):e73717. doi:10.1371/journal.pone.0073717.
9. Katz J, Kunofsky S. Trends on tuberculosis morbidity and mortality. *Am Rev Respir Dis*. 2013;84(April):217–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288124>.
10. Association AL. Tuberculosis is an airborne bacterial infection caused by the organism. *Am Lung Assoc*. 2010:101–104.

11. Organization WH. Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR) Indicadores. *World Heal Organ Doc.* 2010.
12. Organization WH. Working together with businesses: guidance on TB and TB/HIV prevention, diagnosis, treatment and care in the workplace. *World Heal Organ Doc.* 2012. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Working+together+with+businesses:+Guidance+on+TB+and+TB/HIV+prevention,+diagnosis,+treatment+and+care+in+the+workplace#0>. Accessed December 28, 2013.
13. Evans CA. GeneXpert—A Game-Changer for Tuberculosis Control? *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001061. doi:10.1371/journal.pmed.1001061.
14. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4138–41. doi:10.1128/JCM.05434-11.
15. Organization WH. Global Tuberculosis Report 2012. *World Heal Organ Doc.* 2012. Available at: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>. Accessed December 28, 2013.
16. Liu Q, Zhu L, Shao Y, et al. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health.* 2013;13:1171. doi:10.1186/1471-2458-13-1171.
17. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e82235. doi:10.1371/journal.pone.0082235.
18. Denkinger CM, Pai M, Dowdy DW. Do we need to detect isoniazid resistance in addition to rifampicin resistance in diagnostic tests for tuberculosis? *PLoS One.* 2014;9(1):e84197. doi:10.1371/journal.pone.0084197.
19. Farazi A, Sofian M, Zarrinfar N, Katebi F, Hoseini SD, Keshavarz R. Drug resistance pattern and associated risk factors of tuberculosis patients in the central province of Iran. *Casp J Intern Med.* 2013;4(4):785–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3841781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

11.0 CV del Investigador Principal

ALEJANDRO GARZA ALPIREZ

1.- Datos Biográficos

Lugar y fecha de nacimiento: Monterrey, Nuevo León; 14 de Enero de 1986.

Estado civil: Soltero.

2.- Objetivo Profesional

Desarrollarme como un médico internista con subespecialidad en reumatología competitivo y proactivo tanto en el ámbito público como en el privado. Hacer contribuciones en el área de investigación, promover el cuidado integral y tener a cargo la responsabilidad de la formación docente de futuras generaciones.

3.- Formación Escolar. Datos Biográficos

a) Formación General:

1991 – 1998: Colegio Juan Pablo II integrado a la SEP

1998 – 2001: Escuela Secundaria No 2 Gral. Mariano Escobedo

2001 – 2003: Escuela Preparatoria No 15 Florida, UANL

b) Formación Académica:

2003 – 2009: Licenciatura de Médico Cirujano Partero

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma De Nuevo León

4.- Experiencia Académica

a) Puestos Académicos:

INSTRUCTOR:

Instructor del Departamento de Histología en el periodo de Marzo del 2005 a Agosto del 2006.

BECARIO:

Becario del Departamento de Histología desde Septiembre de 2006 a Agosto del 2007.

c) Investigación

Integrante en la investigación “Prevention of Renal Injury after Induction of ozone therapy”, en el Departamento de Patología con el doctor Eloy Caballero Mendoza (Trunca)

d) Cursos Asistidos

Asistencia al “5o Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina” Organizado por el Consorcio de Universidades Mexicanas Realizado del 15 – 18 de Junio de 2005

Asistencia al Simposium “La Ultima Palabra La Tienes Tú” Organizado por el Grupo de Trabajo BIOETHOS de la Coordinación de GESTIMED Realizado los días 7y 8 de octubre de 2005

Asistencia al “7o Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina” Organizado por el Consorcio de Universidades Mexicanas Realizado del 17 – 19 de mayo de 2007

Asistencia al “III Congreso Mundial De Estudiantes De Medicina” Organizado por la Asociación Internacional de Estudiantes de Medicina y Sociedad Mundial de Medicina para la Educación Medica Continua Realizado el 27 de octubre del 2007

Autor y Expositor del trabajo libre titulado “Análisis de la mortalidad Intrahospitalaria de Pacientes con Hemocultivos positivos para Pseudomonas Aeruginosa en un hospital Público y uno privado del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León”, en el XXXVI Congreso Nacional de Medicina Interna, llevado a cabo del 13-16 de Noviembre de 2013.

Autor y Expositor del trabajo libre titulado “Hallazgos histopatológicos de acuerdo a la Clasificación de Valdenplas en esófagos de pacientes con síntomas sugerentes de ERGE Por cuestionario de Carlsson-Dent.”, en el XXXV Congreso Nacional de Medicina Interna, Llevado a cabo del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2012.

Autor y Expositor del trabajo libre titulado “Valoración de la escala HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score) para la predicción de una evolución no severa en pancreatitis Aguda en una población al norte de México)”, en la Semana Nacional de Gastroenterología, llevada a cabo del 16-20 de noviembre de 2013.

Autor y Expositor del trabajo libre titulado “Factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes con Hemocultivos positivos en un hospital de 2o nivel mexicano”, en el XXXV Congreso Nacional de Medicina Interna, llevado a cabo del 31 de octubre al 3 de noviembre de 2012.

Autor y Expositor del trabajo libre titulado “Utilidad de hematocrito, creatinina, BUN y déficit de base Como marcadores predictivos de necrosis pancreática en pacientes con pancreatitis aguda”, en el XXXV Congreso Nacional de Medicina Interna, llevado a cabo del 31-3 de noviembre de 2012.

Participante en la 1a Reunión Académica Internacional de Innovación en Cardiología y Medicina Vascular, Transferencia del Conocimiento, llevado a cabo del 11-13 de octubre del 2012.

Participante en el Quinto Congreso Innovación en Cardiología y Medicina Vascular, llevado a cabo En el mes de octubre del 2012.

4.- Distinciones

- *1er Lugar en atletismo en el campeonato regional.
- *1er Lugar en atletismo en el Estado de Nuevo León.

5.- Experiencia Laboral

Practicas profesionales Agosto 2009 a la fecha. Medico Pasante del servicio social adscrito al Centro de Salud Urbano Nogalar, ubicado en la Jurisdicción Sanitaria No 5 en Sabinas

6.- Metas

- * Ser parte de un cuerpo médico comprometido a dar un servicio de calidad.
- * Pertenecer a una institución consolidada, con gran infraestructura, pionera y líder en el sector salud.
- * Estar en constante actualización en padecimientos del adulto.
- * Diseñar o colaborar en programas educacionales.

7.- Otros:

Cursos de Informática:

Word, Excel, Powerpoint,
Creación de Paginas de Internet
Otros

Inglés – Nivel Alto

Harmon Hall en el año 1997 al 2000
Escrito, Hablado, Comprensión
TOEFL, EXCI