



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS**

**DESCRIPCION CLÍNICA DE PACIENTES CON VIH  
Y BACTEREMIA POR MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS HOSPITALIZADOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS**

**T E S I S D E P O S T G R A D O**

**PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN  
NEUMOLOGIA ADULTOS**

**PRESENTA:**

**DRA. ERIKA DEL CARMEN LOPEZ ESTRADA**

**TUTOR**

**Dr. GUSTAVO REYES TERAN**

**CO-TUTORA**

**DRA. DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI**



**IMEB**

MEXICO, DF

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## RESUMEN

### **Título: Descripción clínica de pacientes con VIH y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Introducción.** La asociación entre VIH y tuberculosis es conocida en la actualidad como una sindemia dado el impacto epidemiológico mundial que complica el control de ambas enfermedades. Es una co-infección que incrementa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH principalmente en los casos avanzados cuando la inmunosupresión es grave y el diagnóstico diferencial se hace complejo dada la disminución de la sensibilidad diagnóstica de las pruebas disponibles con mayor facilidad y el número de coinfecciones entre las cuales diferenciar. En estadios avanzados del VIH el espectro clínico incluye cuadros graves como sepsis o choque séptico causado por *Mycobacterium tuberculosis* los cuales en muchas ocasiones solamente son confirmados por el aislamiento de la Micobacteria en hemocultivo siendo un método con adecuado rendimiento diagnóstico en estos casos.

**Justificación.** La tuberculosis es la principal causa de defunción en las personas infectadas por el VIH. La mortalidad por tuberculosis en VIH se asocia a cuadros heterogéneos entre los que destaca un grupo de pacientes con grave afección sistémica caracterizada por bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* como único agente infeccioso identificado. No tenemos reportes que clarifiquen los rasgos clínicos, la evolución y el desenlace de este grupo de pacientes.

**Objetivos.** Describir las características clínicas, radiológicas, de laboratorio y el desenlace de los pacientes con VIH y bacteremia por *M. tuberculosis* en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en el período de tiempo comprendido entre junio de 2008 a junio de 2011.

**Métodos.** Se realizó el estudio de una serie de casos en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado mediante biología molecular de infección por VIH en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre junio de 2008 y hasta 30 de junio de 2011 con hemocultivo BACTEC- Myco/F-Lytic positivo para *M. tuberculosis* corroborado por reporte de microbiología. Se recolectaron variables clínicas, de laboratorio, radiológicas, estudios de microbiología y se describió el perfil integral de los pacientes con bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*. La descripción del desenlace de los pacientes se realizó mediante integración de variables como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, choque séptico y muerte atribuida a tuberculosis. Se realizó estadística descriptiva con reporte de medianas (min/max), así como comparaciones entre grupos de pacientes con sepsis y choque séptico y sin ellos empleando el paquete estadístico STATA 11.

**Resultados.** Se describieron 18 pacientes con bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* confirmada por hemocultivo. La mayoría fueron hombres (77.7). El cuadro clínico más frecuente fue síndrome febril y pérdida de peso (100%) acompañado de tos y disnea en el 94 y 88.8% respectivamente. Entre los hallazgos de laboratorio 94% presentaron anemia, y 88.8% hiponatremia. La elevación de las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la DHL estuvo presente en varios pacientes (32,72,2 y 88.8%) asociados con enfermedad sistémica. La afección radiográfica bilateral y micronodular fueron los hallazgos más relevantes. En la evolución encontramos 66.6% que desarrollaron sepsis y 50% desarrollaron choque séptico con mortalidad de (33.3%). La el género, la hipoalbúminemia y la escala de APACHE fueron variables asociadas de manera significativa con el desarrollo de choque séptico.

**Conclusiones:** La Bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* se presenta en pacientes con VIH e inmunosupresión avanzada causando cuadros con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares bien definidas. Los pacientes con bacteremia por MTB desarrollan cuadros de sepsis y choque séptico que deben ser sospechados desde el inicio de la atención para ofrecer tratamiento oportuno y soporte multisistémico adecuado.

## ÍNDICE

RESUMEN,	1
INDICE	2
INTRODUCCION	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACION	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	.25
CONCLUSIONES	30
ANEXOS	31
BIBLIOGRAFIA	40

## INTRODUCCION

### ANTECEDENTES GENERALES

#### SINDEMIA TUBERCULOSIS – VIH

Una sindemia es definida como la convergencia de dos o más enfermedades que actúan sinérgicamente para magnificar el impacto de ambas causando exceso de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. <sup>(1)</sup>

#### TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) -conocida en el pasado como “La peste blanca” es un padecimiento ancestral compañero del ser humano desde el inicio de su existencia.<sup>(2)</sup> Se trata de una enfermedad infecciosa causada por el bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que ha representado a lo largo de los años y hasta la actualidad una importante causa de muerte. <sup>(2,3)</sup>

Actualmente es contextualizada como un problema mundial de salud pública que ha exigido la creación de múltiples estrategias de control bajo la coordinación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Paradójicamente, la enfermedad ha re-emergido a partir de los años 80’s en asociación con la aparición del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

A pesar de los esfuerzos desplegados para su control la tendencia continua siendo hacia el incremento. <sup>(2,3)</sup> ( ANEXO 1-FIGURA 1)

De acuerdo con el Reporte Global de Control-Vigilancia, Planificación y Financiamiento en tuberculosis generado por la OMS la carga global por tuberculosis represento en el 2009, 9.4 millones de casos incidentes equivalente a 137 casos por 100000 habitantes y 14 millones de casos prevalentes equivalente a 200 casos por 100000 habitantes. <sup>(3)</sup>

En la distribución de los casos resalta la mayor afección en países del sureste de Asia, África y la región Oeste del Pacífico ( 35, 30 y 20%

respectivamente).En el continente Americano se reporta prevalencia de 3% siendo Brasil el país con mayor afección. <sup>(3)</sup> (ANEXO 1, FIGURA 2)

La mortalidad por tuberculosis se estima en 1.7 millones de muertes en población general equivalente a 26 muertes por 100000 habitantes divididos en 1.3 millones de muertes en personas VIH negativo y 0.4 millones de muertes en personas con VIH-positivo.<sup>(3,4)</sup>

En México, de acuerdo con datos obtenidos de los archivos de la Secretaria de Salud en 2010 hubo 18848 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas de presentación y la tuberculosis pulmonar es la más frecuente con 81% de los casos seguida por la tuberculosis ganglionar en 5.7% y otras formas de tuberculosis englobadas en el 11.1% de los casos. <sup>(6)</sup>

## **VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA E IMPACTO SOBRE TUBERCULOSIS**

El virus de inmunodeficiencia humana, VIH es un virus RNA de la familia *Retroviridae* del género *Lentivirus*, ocasiona el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA que representa la expresión final de la infección. Afecta principalmente linfocitos CD4 donde tiene efecto citopático. Se han identificado dos tipos el VIH-1 y el VIH-2.

Existen 36.1 millones de personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección por VIH constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis. <sup>(2-5)</sup>

En el reporte de control de tuberculosis emitido por la OMS en 2009 un estimado de 11 a 13% de casos incidentes de tuberculosis fue en población con VIH-positivo siendo África el continente en que se encuentra el 80% del total de de estos casos. En México la prevalencia de VIH en casos nuevos de tuberculosis es de 5 a 19% en México. <sup>(3)</sup> ( ANEXO 1, FIGURA 3)

La tuberculosis es causa de muerte en el 13% de los casos de co-infección por VIH y TB. <sup>(4,6)</sup>En México, la asociación VIH-TB causa la muerte en el 30% de este grupo de pacientes <sup>(5)</sup>.

El impacto de la asociación VIH-TB en México y en el mundo está relacionado con la dificultad para su control, diagnóstico y tratamiento.

La tuberculosis se identifica como una infección oportunista seria, frecuente y creciente capaz de incrementar la morbilidad y mortalidad en los pacientes con VIH delimitando un grupo claro de pacientes con alto riesgo epidemiológico <sup>(1, 3-10)</sup>.

La asociación TB-VIH genera mayor número de casos de tuberculosis y mayor mortalidad. En 2009 se reportó que el 26% de los casos nuevos de tuberculosis se conocían portadores de VIH lo cual representa un incremento de 4% al compararlo con el reporte de 2008. <sup>(3,4)</sup> En 2008 la sociedad VIH-TB cuenta con el 29% de muertes sobre los casos incidentes de tuberculosis con un índice estimado caso –fatalidad que fue más de 2 veces superior en personas infectadas con VIH (37%) al compararlo personas no VIH (16%).

Este incremento en el índice caso-fatalidad de tuberculosis en pacientes con VIH está probablemente asociado a una combinación de factores asociados con la co-infección <sup>(1,10)</sup>

- Rápida progresión de la enfermedad asociada a falla en la respuesta inmune para restringir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por tuberculosis asociado con presentaciones atípicas y bajos índices de positividad para BAAR en el esputo. <sup>(1,10)</sup> ( ANEXO 1, FIGURA 5).
- Retraso en el diagnóstico de VIH asociado a estigmas en el paciente o en la disponibilidad del médico para solicitar la prueba; ó, a baja disponibilidad de pruebas diagnósticas para VIH en las clínicas de tuberculosis.
- Retraso de inicio o falta de acceso al tratamiento antirretroviral combinado.
- Desarrollo de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogaresistente (MDR-TB). <sup>(1,10)</sup>

Usualmente entre 2 y 12 semanas después del contacto con el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, la respuesta inmune celular limita su multiplicación. Sin embargo, hay una proporción de bacilos viables que pueden perdurar inactivos por años en una condición referida como tuberculosis latente. <sup>(1,3,4)</sup>

Las personas con tuberculosis latente son asintomáticas y no infecciosas. La enfermedad se activa a través de dos mecanismos: Inmediatamente después de la exposición (enfermedad primaria) o después de la reactivación de un foco de tuberculosis latente (enfermedad por reactivación). <sup>(1,3,4,7,8)</sup>

En pacientes no VIH el riesgo anual de reactivación de un foco de tuberculosis latente es de 12.9 por cada 1000 personas. En los pacientes con VIH el riesgo de reactivación de tuberculosis varía entre 35 y 162 por cada 1000 pacientes infectados. <sup>(6,8,9)</sup> En México se ha reportado un riesgo 30% más alto de desarrollar tuberculosis a partir de un foco de tuberculosis latente comparado con la población sin VIH. <sup>(5)</sup>

La investigación realizada en la co-infección VIH-Tuberculosis muestra resultados variables. Por un lado, en un estudio realizado en 2010 por Komati *et al*, la tuberculosis es un marcador de mal pronóstico en pacientes con VIH aún en época de tratamiento antirretroviral altamente efectivo, reconociéndose por sí sola como un factor independiente de mortalidad. <sup>(11)</sup>

Otros datos sugieren que no es la presencia de tuberculosis lo que marca el mal pronóstico, sino las condiciones de salud basales y el grado de afección sistémica<sup>(12)</sup>.

El retraso en el diagnóstico, asociado con retraso en el inicio del tratamiento es el marcador principal de mal pronóstico en pacientes con tuberculosis tanto inmunosuprimidos como no inmunosuprimidos. <sup>(12)</sup>

## VARIABILIDAD CLINICA Y DIFICULTAD PARA EL DIAGNOSTICO

El cuadro clínico tiene un espectro que se relaciona con el grado de inmunosupresión. Varía desde tuberculosis latente asintomática a cuadros de tuberculosis pulmonar que es la más frecuente con síntomas típicos similares a los pacientes no inmunocomprometidos.<sup>(13,14)</sup>

Desde el punto de vista radiológico, la afección característica en la radiografía de tórax de llenado alveolar en lóbulos superiores y cavitaciones, propia de la tuberculosis en no inmunosuprimidos se presenta también en pacientes con estadios iniciales de enfermedad por VIH.<sup>(13,14,15,16)</sup>

Con inmunosupresión grave y cifras de CD4 de 200 o menores se reportan características clínicas y radiológicas atípicas que oscurecen la oportunidad diagnóstica.<sup>(17,18)</sup> En estos pacientes encontramos afección extrapulmonar frecuente (linfadenitis, pleuritis, pericarditis o meningitis) con o sin afección pulmonar.

La fiebre es el dato clínico pivote en pacientes con menos de 200 CD4. A nivel radiológico predominan las opacidades de llenado alveolar en lóbulos medio o inferior, áreas de afección micronodular, con mayor frecuencia de linfadenopatías mediastinales y disminuye la frecuencia de formación de cavitaciones con lo que disminuye la oportunidad de aislamiento de MTB en expectoración.<sup>(5,7,10)</sup> (ANEXO 1, FIGURA 6)

Otra manifestación frecuente en los pacientes con VIH e inmunosupresión avanzada es la tuberculosis diseminada. La tuberculosis diseminada ha sido definida como infección por tuberculosis que involucra sangre, médula ósea, hígado; o dos o más sitios contiguos. Representa una causa de mortalidad hasta en el 51% de los casos ya que se acompaña de la afección sistémica múltiple y retraso en el inicio de tratamiento, con reporte de hasta 49% de casos de tuberculosis diseminada con hemocultivo positivo.<sup>(5,7,21,22)</sup>

De acuerdo a la variabilidad clínica, el dilema diagnóstico en pacientes con VIH e inmunosupresión avanzada, es relevante porque los métodos diagnósticos más accesibles pierden sensibilidad conforme avanza la inmunosupresión.

Desde el punto de vista clínico el cuadro tiende a ser muy inespecífico..El cuadro clínico puede tener síntomas como fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatías y cefalea. La progresión hacia síndrome séptico puede ser rápida, con el consecuente incremento en la letalidad. Además el estado de choque obliga al diagnóstico diferencial de un amplio espectro de infecciones oportunistas<sup>(1,6,20,23)</sup>.

A nivel radiológico se ha reportado que hasta en el 21% de los pacientes con TB y VIH se puede encontrar radiografía de tórax normal. Una radiografía normal no excluye la posibilidad de tener infección sistémica por tuberculosis.<sup>(1, 12,13)</sup>

El estudio de expectoración en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes también tiene utilidad disminuida en pacientes con VIH lo cual va relacionado de manera directa con el conteo de CD4. porque a menor número de CD4 menor tendencia a formar cavitaciones lo que explica la disminución en la producción de bacilos ácido-alcohol resistentes. (ANEXO 1-Figuras 5 y 6).<sup>(1,5,7)</sup>

En 2007 en la India, uno de los países con mayor prevalencia de co-infección TB-VIH; se realizó un estudio en el que se describen las características de estos pacientes. De 4883 pacientes analizados con síndrome febril persistente el 31% presentaba presencia de micobacterias en la expectoración..<sup>(20)</sup>

Aparentemente el hallazgo de M. tuberculosis en citología de expectoración se reduce a medida que los CD4 declinan. Munseri et al reporto esputo positivo en el 42% de pacientes con VIH y fiebre. En estos pacientes la media de CD4 fue 72 cel/mL, en este mismo estudio se reporto 18% de hemocultivos positivos cuando el número de CD4 es de 44cel/mL en pacientes que posteriormente fueron diagnosticados como portadores de tuberculosis diseminada.<sup>(25)</sup>

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

### BACTEREMIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS.

Conforme incrementa la gravedad de los cuadros causados por tuberculosis, incrementa también la probabilidad de desarrollar enfermedad sistémica grave incluso sin afección pulmonar cuadros clínicos atípicos, expectoraciones negativas y en varias ocasiones radiografía de tórax normal. (1,5,7)

En estas fases los métodos diagnósticos deben dirigirse hacia el amplio diagnóstico diferencial del síndrome febril que es el cuadro clínico pivote en pacientes con VIH y que requiere perspicacia clínica (1,5,7).

En Sudáfrica, el 28% de los pacientes infectados con VIH con expectoración negativa para bacilos acido-alcohol resistentes tuvo hemocultivo positivo asociado a fiebre (6).

Por otro lado, cuando el número de CD4 declina hasta cifras inferiores a 100 cel/mL la micobacteremia ha sido reportada en 49% de los casos en pacientes con VIH. En estudios realizados en diferentes países de África y Asia como son Taiwan, Burundi, India, Tanzania, Bangkok, Uganda, Malawi en los que se estudia la frecuencia con la que se documenta hemocultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con síndrome febril y respuesta inflamatoria sistémica estudiados se reporta que la prevalencia varía entre de 46 y 55% en los pacientes en los que se identifica inmunosupresión avanzada por VIH. (27-35)

La mortalidad reportada en este grupo de estudios varía entre 26 y 45% en pacientes con VIH y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* (28-29)

En Brasil la bacteremia por MTB se reporto en 33.8% de 77 pacientes con VIH avanzado y fiebre ( CD4 menos de 100) en el 53.3% de los casos de pacientes con hemocultivo positivo no se identificaron bacilos acido-alcohol resistentes. (37)

En México contamos con un estudio realizado por en 1996 en el INNSZ en el que se busco la frecuencia de la infección por Micobacterias en pacientes con VIH. En él, se describen 118 de pacientes con VIH e infección Micobacterias. Nuevamente es el hemocultivo el sitio de mayor frecuencia de aislamiento y MTB fue reportada en el 19.4% de los casos con expectoración negativa. (N=13).<sup>(38)</sup>

### **SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO SECUNDARIO A TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON BACTEREMIA.**

La sepsis por tuberculosis en pacientes con VIH puede ser frecuente y ha sido escasamente estudiada. La sepsis por tuberculosis se define como datos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica asociados con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

En los pacientes sin VIH se reporta la presencia de sepsis por tuberculosis en un porcentaje de 1 a 3% y al compararla con los pacientes con infección por VIH la frecuencia de desarrollar cuadros de sepsis es de hasta 30%<sup>(1,4,6)</sup>

La bacteremia por MTB en pacientes con VIH podría estar asociada con alta letalidad al desarrollar eventos de sepsis y choque séptico. Se conoce una mortalidad de 60 hasta 98% de los casos que desarrollan sepsis por tuberculosis. El riesgo mayor se atribuye a casos infectados por tuberculosis MDR y XDR.<sup>(43)</sup>

A pesar de la alta mortalidad que ocasiona, los reportes de sepsis por tuberculosis son escasos. Principalmente son análisis de casos aislados sin lograr agrupar datos que permitan definir el perfil de los pacientes<sup>(20,23,24)</sup>.

El diagnostico no es sencillo. Sin embargo en los casos en lo que no se logra identificar al agente en otros especímenes de estudio el hemocultivo puede ser el único marcador de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Los pacientes con sepsis por tuberculosis pueden conformar un grupo de riesgo definido de pacientes con VIH que amerita ser estudiado.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presentación clínica de la tuberculosis en pacientes con VIH es heterogénea y confusa. El síndrome febril en muchas ocasiones es el cuadro clínico inicial en pacientes con inmunosupresión grave. El diagnóstico diferencial de síndrome febril en pacientes con VIH avanzado es extenso dado las características de la enfermedad de base y la similitud entre la tuberculosis y varias infecciones oportunistas que pueden ocasionarlo.

Con frecuencia en los pacientes con VIH y síndrome febril, a pesar de la exhaustiva intervención diagnóstica no se logra identificar un agente etiológico del deterioro sistémico. El deterioro sistémico obliga a una intervención mínima y al inicio de esquema empírico de tratamiento con tasas de éxito variables asociadas a incremento en la mortalidad e inversión de recursos.

En este contexto existe un grupo no descrito de pacientes con VIH, síndrome febril y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* en el hemocultivo que se perfila como el mejor método para encontrar el agente etiológico de la afección sistémica. La afectación sistémica en estos paciente en muchas ocasiones asociadas a sepsis y choque séptico.

## JUSTIFICACION

La tuberculosis es la principal causa de defunción en las personas infectadas por el VIH. La presencia de VIH es el más firme elemento pronóstico del paso de una infección tuberculosa latente a una enfermedad activa estableciendo una simbiosis sinérgica potencialmente mortal.

La mortalidad por tuberculosis en VIH se asocia a cuadros heterogéneos y variables entre los que destaca un grupo de pacientes con grave afección sistémica caracterizada por bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* como único agente infeccioso identificado.

No tenemos reportes que clarifiquen los rasgos clínicos, la evolución y el desenlace de este grupo de pacientes.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a través del Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas (CIENI) es posible tener la información necesaria para caracterizar a los pacientes con VIH y bacteremia por tuberculosis. El CIENI cuenta con la infraestructura para estudiar y tratar el VIH. En el INER se cuentan con los recursos necesarios para el diagnóstico de enfermedades oportunistas en pacientes con VIH y su tratamiento. Los pacientes con VIH que se ingresan al CIENI/INER son estudiados de manera sistematizada haciendo uso de todos los recursos disponibles en el nosocomio.

El conocer la descripción clínica de pacientes con VIH y micobacteremia por tuberculosis puede llevar a un oportuno diagnóstico que redituara en una mejor atención clínica con la consecuente disminución de letalidad.

## OBJETIVOS.

### GENERAL

- Describir las características clínicas, paraclínicas y el desenlace de los pacientes con VIH y bacteremia por *M. tuberculosis* en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en el período de tiempo comprendido entre junio de 2008 a junio de 2011.

### ESPECIFICOS

- Describir el tipo y frecuencia de las manifestaciones clínicas al ingreso de los pacientes con VIH y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Describir los datos de laboratorio clínico al ingreso de los pacientes con VIH y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Describir el patrón radiográfico presente en los pacientes con VIH y bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Identificar la proporción de pacientes con HIV y hemocultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* que tiene criterios de sepsis y/o choque séptico.

## METODOLOGIA

### TIPO DE ESTUDIO.

Serie de Casos

### UNIVERSO DE ESTUDIO

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado mediante biología molecular de infección por VIH en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre junio de 2008 y hasta 30 de junio de 2011 con hemocultivo BACTEC- Myco/F-Lytic positivo para *M. tuberculosis* corroborado por reporte de microbiología.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Se excluyeron
- -Pacientes en los que no fue posible corroborar mediante reporte escrito en el expediente o en el laboratorio de microbiología el aislamiento de *M. tuberculosis* mediante BACTEC- Myco/F-Lytic.
- Pacientes con reporte positivo pero que sin acceso al expediente en el archivo clínico por cualquier razón administrativa.
- Pacientes que no pertenecieron al instituto

#### CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Pacientes reportados con VIH y hemocultivo positivo por *M. tuberculosis* en los que al revisar el expediente identifiquemos que se trato del aislamiento en sangre de micobacterias no tuberculosas, lo cual será verificado en el laboratorio de microbiología.

#### CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:

Se trata de un estudio de serie de casos y descriptivo que no requiere calcular tamaño de muestra.

## METODOLOGIA

Realizamos un estudio descriptivo de serie de casos con información obtenida en forma retrospectiva a través de revisión de expediente clínico, radiológico y registro de cultivos microbiológicos. El estudio se realizó con autorización del comité de bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias otorgando el código E 03-11.

El reclutamiento de pacientes se realizó con base en el registro de control microbiológico de CIENI. Se definió como caso aquel paciente con VIH confirmado mediante biología molecular y hemocultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en el período de tiempo comprendido entre junio de 2008 y junio de 2011.

Se recolectaron datos clínicos, radiográficos, y microbiológicos en un formato diseñado para este estudio (ANEXO 2). Se tomó como fecha de inicio de recolección el momento registrado en el expediente como fecha de ingreso a urgencias. Las variables a estudiadas representan pruebas que se incluyen en la rutina de estudios diagnósticos de los pacientes con VIH ingresados a CIENI.

La descripción clínica incluyó los datos reportados en las notas médicas de ingreso a urgencias, nota de revisión en hospitalización e historia clínica. Se describieron datos clínicos al ingreso definidos de acuerdo a cada variable (ANEXO 2). Como parte de la investigación se tomaron los signos vitales registrados en las hojas de enfermería al ingreso y a las 48hrs.

La descripción del perfil de laboratorio incluyó biometría hemática completa, en busca de anemia, leucocitosis, leucopenia o trombocitopenia química sanguínea, pruebas de función hepática completas, electrolitos séricos, carga viral de VIH, CD4 en porcentaje y conteo celular total para definir el estatus virológico asociado a VIH.

Con base en la asociación de datos clínicos y la presencia de leucocitosis o leucopenia asociados a bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* integramos la definición de las siguientes variables:

Bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*: Aislamiento en un hemocultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en hemocultivo BACTEC Myco/F-Lytic en paciente con infección por VIH confirmada

Caso de respuesta inflamatoria sistémica: Paciente con dos de los siguientes 4 criterios: Tensión arterial media menor a 60, Fiebre mayor de 38.0°C o hipotermia menor de 36.0°C, frecuencia cardiaca mayor a 90, Leucocitosis mayor de 15000 o leucopenia menor a 4000.

Sepsis por *Mycobacterium tuberculosis*: Definido como la integración clínica de respuesta inflamatoria sistémica desarrollada al ingreso o en las primeras 48hrs asociado al aislamiento en hemocultivo BACTEC Myco/F-Lytic de *Mycobacterium tuberculosis*.

Choque séptico por *Mycobacterium tuberculosis*. pacientes que de acuerdo con criterios de sepsis por *Mycobacterium tuberculosis* que requirieron el uso de aminas presoras por ausencia de respuesta clínica a la reanimación hídrica en las primeras 48hrs del ingreso.

Tomamos como rango el momento del ingreso y las primeras 48hrs para describir el cuadro clínico asociado a sepsis dado que por definición de tiempo se considera adquirido de forma extrahospitalaria con lo cual limitamos la participación en la descripción de agentes nosocomiales que modificaran el cuadro clínico.

Asimismo durante estas primeras 48hrs el abordaje sistematizado de los pacientes permitió obtener además de los hemocultivos para Mycobacterias y agentes intracelulares; cultivos para agentes piogénicos y muestras biológicas de diversos tejidos como expectoración, lavado y cepillado bronquial, biopsias transbronquiales, ganglios, urocultivo de acuerdo a la condición clínica de cada paciente.

A cada uno de los tejidos y muestras obtenidas para análisis microbiológico se realizaron tinciones como Ziehl Neelsen, tinción de gram, plata mentenamina, Gomori (Grocot), blanco de Calcofluor según indicación; Además los tejidos y muestras fueron cultivados en medios para bacterias, micobacterias y hongos. Los tejidos obtenidos también fueron estudiados en anatomía patológica con realización de tinciones específicas como, PAS, HYE, GROCOT en busca de agentes causales de infección en pacientes con VIH.

Del expediente radiológico se analizaron las radiografías al momento del ingreso y la primera tomografía de tórax y abdomen documentadas en el sistema electrónico y/o impresas.

Los estudios de imagen fueron evaluados por un panel de expertos en VIH conformado por neumólogos, infectólogos y radiólogos reportándose los patrones radiológicos según el Consenso de la Sociedad Fleischner para las lesiones en tórax, bajo la sistematización propuesta por Felson.

Los eventos asociados a la evolución son los que describen las complicaciones y el desenlace de la hospitalización a causa de la infección por tuberculosis. Se documentaron ingreso a terapia intensiva, requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, desarrollo de otras complicaciones como insuficiencia renal aguda, o lesiones neurológicas definitivas, Muerte o egreso hospitalario.

Finalmente se describió el tratamiento antibiótico empleado en cada paciente así como el perfil de sensibilidad de los hemocultivos con Mycobacterium tuberculosis, el intervalo de tiempo entre el ingreso y el inicio del tratamiento antituberculosis y el uso previo de tratamiento antirretroviral.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

En el análisis descriptivo, las variables discretas se presentan como proporción, para las continuas medias y desviación estándar. En caso de tener variables con distribución no normal se utilizarán mediana, y rango intercuartil 25-75.

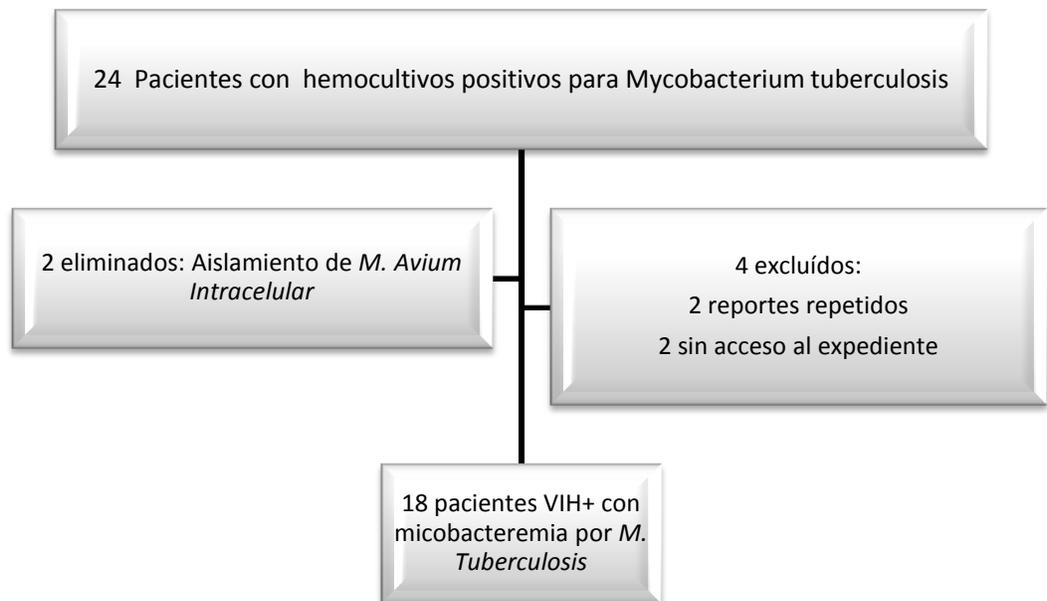
Se realizaron comparaciones entre los pacientes del grupo con choque y del grupo sin choque secundario a sepsis por tuberculosis aplicando suma de rangos de Wilcoxon para variables no paramétricas y prueba T para variables de distribución paramétrica. Se utilizó prueba exacta de Fisher para comparación de proporciones. El paquete estadístico empleado fue STATA 11.

## RESULTADOS.

### Selección de los pacientes.

De junio de 2008 a junio de 2011 se registraron 24 hemocultivos para *Mycobacterium tuberculosis*. De estos pacientes se eliminaron 2 por aislamiento de Micobacterias no tuberculosas (MAC en ambos casos) y se excluyeron 4 pacientes, 1 por no coincidir el registro con el expediente y uno por no contar con el expediente, los otros dos pacientes fueron reportes repetidos con lo que obtuvimos la descripción de 18 pacientes confirmados con hemocultivo Myco-F/Lytic positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. (Figura 1.)

**Figura 1.** Selección de pacientes



De los 18 pacientes descritos 14 (77.7%) fueron hombres con una mediana de edad de 37 (mín/máx 32 a 44).

El tiempo de evolución promedio fue de 60 días (mín/máx 30 a 90) aunque hubo dos pacientes con una evolución de hasta un año en ambos casos.

## Datos de ingreso

En cuanto a al diagnóstico y estadio del VIH siete pacientes se diagnosticaron como portadores de VIH-SIDA durante el internamiento, seis pacientes tenían 12 meses o más de diagnóstico, uno tenía 6 meses de diagnóstico, dos pacientes tenían 4 meses y dos tenían 2 meses de diagnóstico.

Los síntomas más comunes fueron fiebre y pérdida de peso presente en los 18 pacientes (100%), tos (N=17 - 94.4%), disnea ( N = 16- 88.8%) y diaforesis vespertina (50%). Otros síntomas reportados fueron diarrea en 3 pacientes (16.6%), hemoptisis solo en 2 pacientes (11.1%), y alteraciones neurológicas 2 (11.1%). (Tabla 1)

Seis pacientes ingresaron con fiebre y 1 con hipotermia. (Tabla 1.) El promedio de la escala de Glasgow fue de 13, y el promedio en la escala de APACHE II al ingreso fue de 20.40. A la exploración física desaturación de O2 en 13 pacientes ( 72%) , linfadenopatías mediastinales o cervicales en 14 pacientes (77.7%). En 7 pacientes se reportaron hepatoesplenomegalia (38.8%) y en 2 solo esplenomegalia. (11.1%). El 50%de los pacientes tenían candidiasis oral como enfermedad marcadora.

**Tabla 1. Características clínicas.**

<b>SINTOMAS</b>	<b>TB/HIV N=18 - (%)</b>	<b>SIGNOS</b>	<b>TB/VIH N=18 – (%)</b>
Fiebre	18 (100)	Linfadenopatías	14 (77.7)
Pérdida de peso	18 (100)	Desaturación	13 (72)
Tos	17 ( 94.4)	Candidiasis oral	9 ( 50)
Disnea	16 (88.8)	Hepatoesplenomegalia	7 ( 38.8)
Diaforesis nocturna	9 (50)	Fiebre	6 (33.4)
Diarrea	3 (16.6)	Diarrea	3 (16.6)
Hemoptisis	2 (11.1)	Hemoptisis	2 (11.1)
Alteraciones neurológicas	2(11.1)	Hipotermia	1 ( 5.5)

### Datos de Laboratorio.

A todos los pacientes se les realizo citología hemática, pruebas de función hepática y química sanguínea. La mayoría de pacientes tuvieron alguna alteración en citología hemática o pruebas de función hepática. Destaca la presencia de anemia en 17 pacientes (94.4%) linfopenia en 16 (88.8%) leucocitosis en 5 (27.7%). Un menor número de pacientes presento leucopenia (N= 3; 16.6%), y trombocitopenia en 4 (22.2%). (Tabla 2)

De las pruebas de función hepática la albúmina menor de 3 se reporto en 12 (66.6%), elevación de AST en 16 (88.8%), elevación de ALT 6 (33.3%), elevación de fosfatasa alcalina en 13 (72.2%) y elevación de DHL en 16 (88.8%). Diez y seis pacientes tuvieron hiponatremia (88.8%). (Tabla 2)

**Tabla 2. Resultados de laboratorio**

Prueba	Intervalo	Promedio	% con prueba alterada
Hemoglobina	5.0-12.5	9.55	94.4
Leucocitos	2.4-15.0	6.90	44.3
Linfocitos	110-1200	300	88.8
Plaquetas	87-427000	193000	22.2
DHL	232-1606	906	88.8
AST	43-237	90	88.8
Fosfatasa alcalina	86-710	272	72.2
Albúmina	1.58-3.34	2.11	66.6
ALT	18-148	36.5	33.3
Sodio	119-136	130	88.8
Creatinina	0.57-4.60	0.92	5.5

En un paciente no contamos con reporte de CD4; de los 17 pacientes restantes se reporto menos de 100 CD4 en el 100% (min/max 9-93 y mediana de 50). Reportados como porcentaje de CD4 la mediana fue de 13 (min/max 3-45). Ocho pacientes tuvieron menos de 50 CD4, la carga viral promedio fue de 1027197 copias. Nueve pacientes se encontraban con tratamiento antirretroviral y solamente en uno se sospecho SIRS. (Tabla 3).

**Tabla 3. Características virológicas de los pacientes con VIH**

Prueba	Mediana (N= 17)	Min/ Max.
Carga Viral	1027197	
CD4	50	9-93
% CD4	13	3-45

**Datos de Radiología.**

A 18 pacientes se les realizo radiografía de tórax y a 11 se les realizo tomografía de tórax con algunos cortes de abdomen alto. En la radiografía de tórax se encontró afección en los 18 pacientes. La mayoría tuvieron opacidades micronodulares diseminadas con distribución bilateral (N=15,83.%). Seis presentaron consolidación, 2 derrame pleural, 10 pacientes ganglios mediastinales. Cuatro de 11 pacientes con tomografía de abdomen tenían hipodensidades en bazo sugestivas de abscesos esplénicos. En nuestro grupo ningún se reporto con radiografía de tórax normal.

**Tabla 4. Descripción Radiológica**

PATRON RADIOGRAFICO	TB/HIV N=18 - (%)	RADIOGRAFIA N=18 - (%)	TOMOGRAFIA N= 11 - (%)
Micronodulos	15 (83.3)	15 ( 83.3)	11 (100)
Afección bilateral	15 (83.3)	18 (100)	11 (100)
Ganglios	10 (77.7)	7( 38.8)	6 ( 33.3)
Consolidación	6 (33.3)	6 (33.3)	6 (33.3)
Vidrio deslustrado	3 ( 16.6)	2 (11.1)	3 ( 16.6 )
Nódulos	1 (5.5)	5 (27.7)	1 ( 5.5)
Cavernas	1 ( 5.5)	1 (5.5)	1 (5.5)

## **Microbiología.**

De los datos de microbiología Todos los pacientes tuvieron hemocultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Se reportaron 2 hemocultivos con micobacterias multidrogoresistente , y 1 monoresistente. En esta serie no se reportaron resistencias extendidas.

De los 18 pacientes solo a 5 (27%) se les realizo expectoración y únicamente una fue positiva; 11 (61.1%) pacientes tuvieron broncoscopia con lavado bronquioalveolar y solo en una se aisló *Mycobacterium tuberculosis*; se encontró reporte de 6 (33.3%) cepillados bronquiales que solo informaron alteraciones inflamatorias, solo un paciente tuvo reporte de biopsia transbronquial y fue negativa para MTB. Se cultivo MTB en una muestra de líquido pleural y se realizaron 7 biopsias de ganglio resultando todas positivas para MTB (100%; 7/7); se estudiaron 10 líquidos cefaloraquídeos y en ninguno se aisló MTB.

En los dos casos en que la tomografía de abdomen sugirió abscesos esplénicos se realizo esplenectomía ante la falta de respuesta al tratamiento médico y la persistencia del choque. En ambos tejidos se reportaron lesiones granulomatosas y tinciones positivas para BAAR.

En 2 pacientes se reporto *P. aeruginosa*; 3 puntas de catéter reportaron positivo para *S. aureus*, en una biopsia de ganglio se reporto crecimiento de *Citrobacter freundii*; y en un paciente se realizo biopsia pulmonar encontrando positivo para *P. jirovecii*, lesiones de *sarcoma de Kaposi* y lesiones sugestivas de *CMV*; Ninguno de los pacientes con co-infecciones falleció.

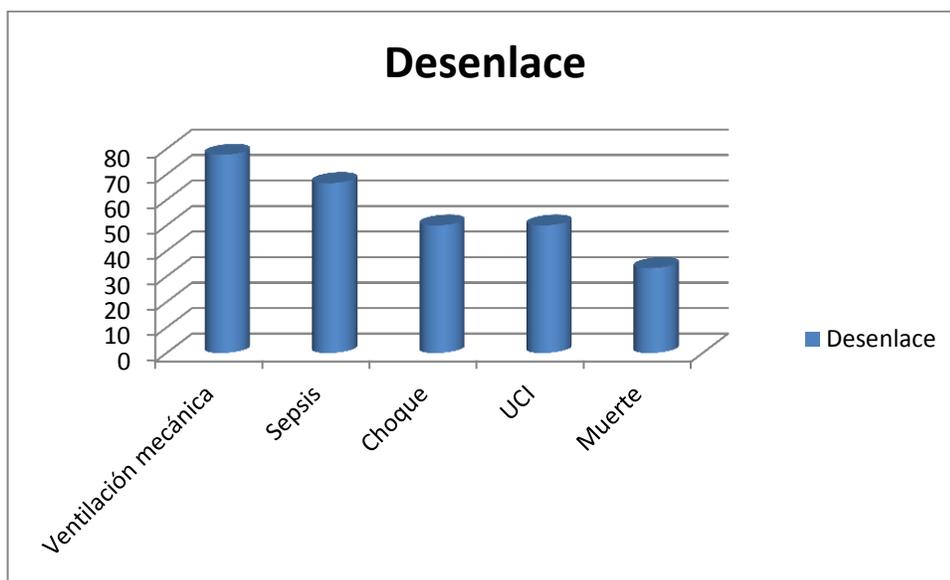
Todos los cultivos realizados fueron negativos para hongos en microbiología y patología.

## **Evolución clínica**

Todos, excepto un paciente (N=17, 94%) iniciaron tratamiento antituberculosis en las primeras 72 hs, solo un paciente 5 días después.

Durante la hospitalización 7 pacientes tuvieron tratamiento con aminoglucósido ( amikacina) y 5 con quinolona ( moxifloxacino); 13 pacientes fueron cubiertos con cefalosporinas, 8 con fluconazol, 6 con carbapenémicos, 3 con anfotericina B y 3 con vancomicina. Catorce pacientes tuvieron tratamiento con claritromicina y 11 con trimetoprim-sulfametoxazol.

Al ingreso 12 pacientes (66.6%) tuvieron criterios de sepsis por tuberculosis ( síndrome de respuesta inflamatoria sistémica+hemocultivo positivo) de ellos 9 pacientes (50%) desarrollaron choque con requerimiento de aminas en las primeras 48hrs de hospitalización. De los 9 pacientes chocados 4 (44.4%) murieron lo que equivale a 33,3% de los pacientes con sepsis y 22.2% del total de pacientes con bacteremia. No hubo muertes en pacientes sin datos de sepsis. La mayoría de paciente, requirieron soporte de ventilación mecánica 14 (77.7%), 11 de ellos (61.1%) invasiva y 3 (16.6%) no invasiva; con ingreso a terapia intensiva en el caso de 6 pacientes. (Gráfico 1).



Al realizar la comparación de proporciones de variables entre los pacientes con choque y sin choque encontramos con significancia estadística que el estado de choque tiende a afectar predominantemente al género masculino ( p 0.044), se asocia con mayor puntaje en la escala de APACHE al ingreso ( p 0.0102), y consecuentemente con la necesidad de ventilación mecánica ( p 0.000) ; asimismo la hipoalbuminemia establece una asociación significativa ( p 0.0114) con relación al desarrollo de choque.

## DISCUSION.

Describimos las características de un grupo de 18 pacientes con bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* los cuales tienen un perfil clínico bien definido con tendencia a afectar predominantemente a hombres en edad productiva.

La bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* se presenta en pacientes con VIH e inmunosupresión avanzada ( CD4 < 100 en todos los casos) con cuadro clínico que afecta tanto a nivel pulmonar como a nivel sistémico. El cuadro es caracterizado predominantemente por fiebre de 3 semanas o mas de evolución y pérdida de peso referida por el paciente en todos los casos, los síntomas respiratorios predominantes fueron tos y disnea; se trata de pacientes con datos clínicos de infiltración por infección micobacterial a órganos como hígado, bazo y ganglios linfáticos.

Entre el perfil bioquímico específico la hipoalbúminemia resalta como marcador de gravedad pues se encuentra en aquellos pacientes con tendencia a desarrollar sepsis y choque séptico. La anemia y datos de lesión hepática como elevación de transaminasas también son evidentes.

Desde el punto de vista sintomático la asociación de fiebre y pérdida de peso se encuentra en todos los pacientes como marcador diagnóstico clave. En nuestro estudio la tos y la disnea aparece como dato relevante probablemente porque al tratarse de un centro especializado en enfermedades respiratorias la búsqueda intencionada de estos síntomas incrementa la posibilidad de encontrarlos positivos.

Al comparar estos resultados con lo reportado por Cain<sup>(13)</sup> *et al* en un estudio realizado en Cambodia, Tailandia y Vietnam países de alta prevalencia de la asociación VIH-TB se reporto que la combinación de síntomas aporta mayor sensibilidad diagnóstica que el análisis aislado de cada síntoma. Ellos encuentran que en pacientes con una media de 242 CD4 la combinación de síntomas específicamente tos, fiebre y diaforesis nocturna de más de tres semanas de evolución aportan una sensibilidad al diagnóstico clínico de tuberculosis de 93% aunque una especificidad de 36%; sin embargo hay

otras asociaciones como fiebre y tos de más de 4 semanas de duración que aportan sensibilidad de 91% con especificidad de 37%.

En nuestro caso, aunque la cuenta de CD4 es en general mucho más baja que en lo reportado por Cain, del cuadro clínico resulta relevante que la conjunción de síntomas marca la pauta diagnóstica inicial aún en estadios avanzados de inmunosupresión.

La presencia de disnea en más de la mitad de los pacientes resulta relevante en estadios avanzados de inmunosupresión porque determina que la afección pulmonar es grave condicionando en más de la mitad de los pacientes necesidad de ventilación mecánica.

En relación a la exploración física llama la atención la conjunción de hallazgos extrapulmonares que definen con mayor claridad el perfil de afección de estos pacientes con la tendencia a generar cuadros de tuberculosis diseminada<sup>(21,22)</sup>

La hepatoesplenomegalia asociada con linfadenopatías sugiere infiltración infecciosa multiorgánica con tendencia a la elevación de transaminasas, de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica como marcadores bioquímicos de afección hepática.<sup>(21,22)</sup>

Otro dato que orientan hacia afección sistémica es la tendencia a presentar anemia en grados variables, y alteraciones en las cuentas de leucocitos en algunos de los pacientes, sin embargo esto no lo podemos corroborar porque solo tenemos reporte de dos mielocultivos pero sin aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

En relación a la esplenomegalia, se han descrito estudios<sup>(42,43)</sup> en donde se analiza la relevancia de la afección esplénica con infiltración tuberculosa sin lograr encontrar diferencias significativas en los cuadros clínicos de los pacientes con y sin lesiones esplénicas; logrando control de la infección con tratamiento antituberculosis específico.

En nuestra serie, los pacientes con esplenomegalia tienden a tener cuentas más bajas de plaquetas y en dos de ellos se realizó esplenectomía dada la

ausencia de respuesta al tratamiento con drogas antituberculosis y la persistencia del cuadro de choque sin embargo no tenemos suficiente claridad en la evidencia para establecer estas observaciones mas allá una posibilidad alternativa de tratamiento que debe ser evaluada posteriormente.

Radiográficamente en todos los casos descritos encontramos alteraciones en la radiografía de tórax a pesar de que se puede esperar hasta 21% de radiografías normales en pacientes con tendencia a la afección sistémica grave.<sup>(1,13,14,15)</sup>

Consideramos que al ser tratados por un grupo multidisciplinario en el que se incluyen neumólogos, la sensibilidad diagnóstica al analizar las imágenes de tórax incrementa la posibilidad de detectar de lesiones aún sutiles en la radiografía de tórax, además que si bien; no todos los pacientes tienen imagen tomográfica, en el Instituto tenemos la oportunidad de corroborar las dudas diagnósticas de la radiografía de tórax al confrontarla con la tomografía situación que podría ser evaluada en otros estudios para complementar la descripción radiológica estandarizada tanto a nivel de radiografía como de tomografía tanto de tórax como de abdomen en los pacientes con tuberculosis diseminada y sepsis.

En el perfil microbiológico de los pacientes observamos que se presentaron dos de las tres infecciones con patrón de resistencia específico (MDR) y uno monoresistente; 5 pacientes se reportaron con infecciones nosocomiales, 2 pulmonares y 3 infecciones del catéter; lo cual es esperado por la gravedad de los cuadros y el tiempo de estancia hospitalaria, relevante es que ninguno de los pacientes con infecciones hospitalarias murió. Por otro lado se identifico como co-infección mas frecuente Candidiasis oral lo cual marca desde el ingreso el estadio avanzado de la enfermedad de base.

Entre los otros especímenes biológicos estudiados que permitieron el aislamiento de Mycobacterium tuberculosis en este grupo de pacientes encontramos que las biopsias de ganglio y el cultivo de BAL son los que la identifican con mayor frecuencia; la expectoración resulta con bajo aporte diagnóstico dado que solo pocos pacientes fueron analizados con tinción

BAAR probablemente por la ya de por si conocida baja sensibilidad en este grupo de pacientes.

De los pacientes 3 pacientes con resistencias a drogas antituberculosis , hubo 2 muertos ( ambos MDR) en ellos encontramos mayor inmunosupresión ( 50 CD4) acompañados de carga viral superior a un millón en uno de los casos , esto explicado dado que sabemos que los patrones de resistencia (MDR y XDR) en pacientes con tuberculosis impactan sobre la sobrevida y se asocian con mortalidad hasta en el 98% de los casos como es reportado en varios estudios y recientemente retomado por Ganghi *et all* <sup>(43)</sup>.

El alto índice de sospecha diagnóstica de tuberculosis en los pacientes con VIH ingresados al INER-CIENI queda corroborado por el inicio oportuno de tratamiento antituberculosis con un promedio de inicio de 2.3 días posteriores al ingreso, pesar de ello 14 pacientes requirieron ventilación mecánica, 12 desarrollaron sepsis con requerimiento de soporte multisistémico y 9 presentaron choque séptico lo cual ilustra la gravedad del cuadro clínico asociado con la bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis*.

Uno de los indicadores varias veces reportado en la literatura como de mal pronóstico en pacientes con VIH en la hipoalbúmina siendo en nuestro estudio el único marcador de laboratorio asociado con sepsis y choque séptico. <sup>(1,11,12)</sup>

En estos pacientes no obstante, a pesar de la gravedad y la alta probabilidad de muerte calculada al ingreso por la escala de APACHE solo fallecieron 4 pacientes de los 12 con sepsis equivalente a 33% de los casos, que se encuentra en rango al compararlo con la mortalidad reportada en pacientes con Mycobacteremia y sepsis ( 26-45%) <sup>(28,29)</sup> pero es inferior a los casos en que se presenta tuberculosis diseminada (51%) <sup>(22)</sup> lo cual puede ser explicado por la oportunidad del diagnóstico clínico-radiológico siendo la base del abordaje diagnóstico en paciente con VIH y tuberculosis lo que permite el inicio del tratamiento, claramente identificado como el factor mas representativo que modifica la evolución de los pacientes <sup>(1,4,7)</sup>,

## LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones es que se trata de una serie de casos con recolección retrospectiva de datos lo cual puede asociarse con pérdida en el control absoluto de variables.

Otra limitación relevante la ausencia de autopsias que pudieran corroborar de manera absoluta la causa de muerte de los pacientes, sin embargo con las definiciones establecidas eliminamos la posibilidad de interferencia de otros diagnóstico además de que la causa de muerte es tomada del reporte del certificado de defunción

A pesar de sus limitantes es el primer estudio con el objetivo de describir las características clínicas que identifican a este grupo de pacientes logrando conjuntar una muestra de 12 pacientes con criterios de sepsis definidos de acuerdo a criterios estandarizado y basados en la literatura siendo esta una muestra mayor a las reportadas de pacientes con sepsis y choque séptico por *Mycobacterium tuberculosis*.

Consideramos que se trata de una enfermedad que debe ser sospechada desde el ingreso en los pacientes con VIH y síndrome febril que muestren rasgos radiográficos y de laboratorio establecidos de afección sistémica.

Proponemos que en los pacientes con esas características debe iniciarse el tratamiento antituberculosis y no esperar el resultado de microbiología para iniciarlo dado que el retraso en el mismo se asocia a incremento en la mortalidad y los resultados pueden ser retrasados hasta 28 días dados los requerimientos de crecimiento de las micobacterias y si el paciente desarrolla cuadros graves de sepsis requieren de atención multidisciplinaria con soporte multisistémico oportuno

Existen al comparar a los pacientes con y sin choque datos factores que podrían estar asociados a mortalidad sin embargo requerimos de realización de series controladas con mayor número de pacientes para poder establecer causalidad y asociación entre estos factores y la evolución.

## **CONCLUSIONES.**

La Bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* se presenta en pacientes con VIH e inmunosupresión avanzada causando cuadros con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares bien definidas.

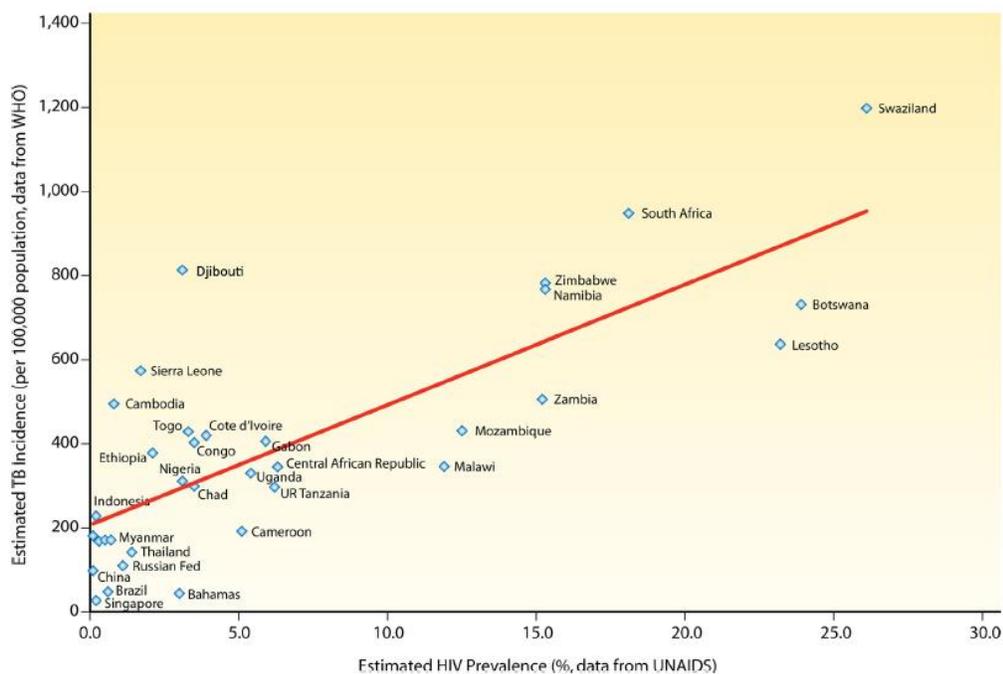
Los pacientes con bacteremia por MTB desarrollan cuadros de sepsis y choque séptico que deben ser sospechados desde el inicio de la atención.

El tratamiento oportuno tanto específico con drogas antituberculosis, como de soporte multisistémico ante los graves cuadros de sepsis y choque séptico podría disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Se requieren estudios con seguimientos a largo plazo y mayor poder en la muestra para poder establecer causalidad entre los factores probablemente asociados a gravedad y mortalidad.

## ANEXO 1

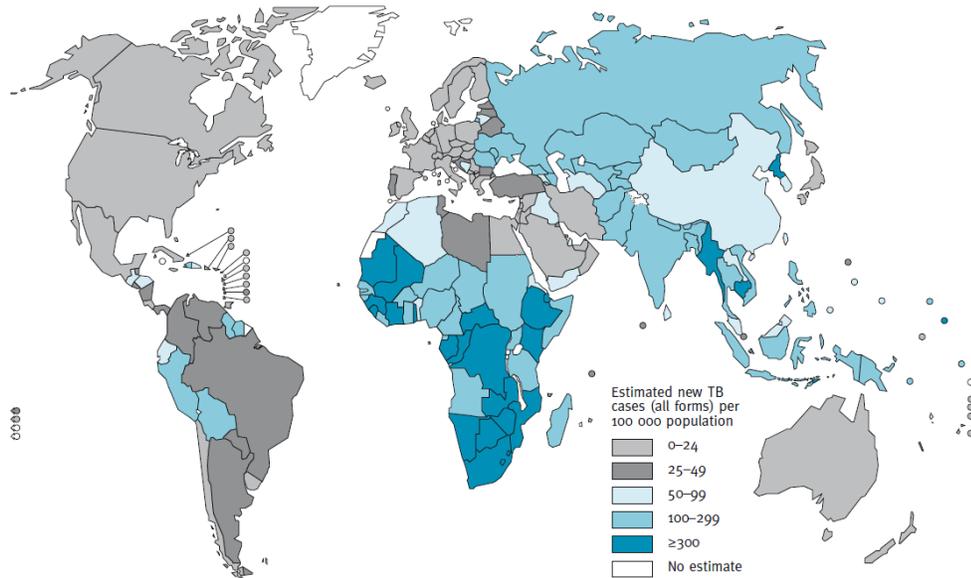
**FIGURA 1. Prevalencia global de VIH e incidencia de tuberculosis en 2007.**



Datos obtenidos de 132 países del reporte UNAIDS/WHO 2008 que reporta la prevalencia global de la epidemia de VIH y del reporte de WHO 2009 que reporta la incidencia de tuberculosis. Se observa correlación lineal positiva con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.799 con un valor de  $p$  ( 2 colas)  $< a$  0.01

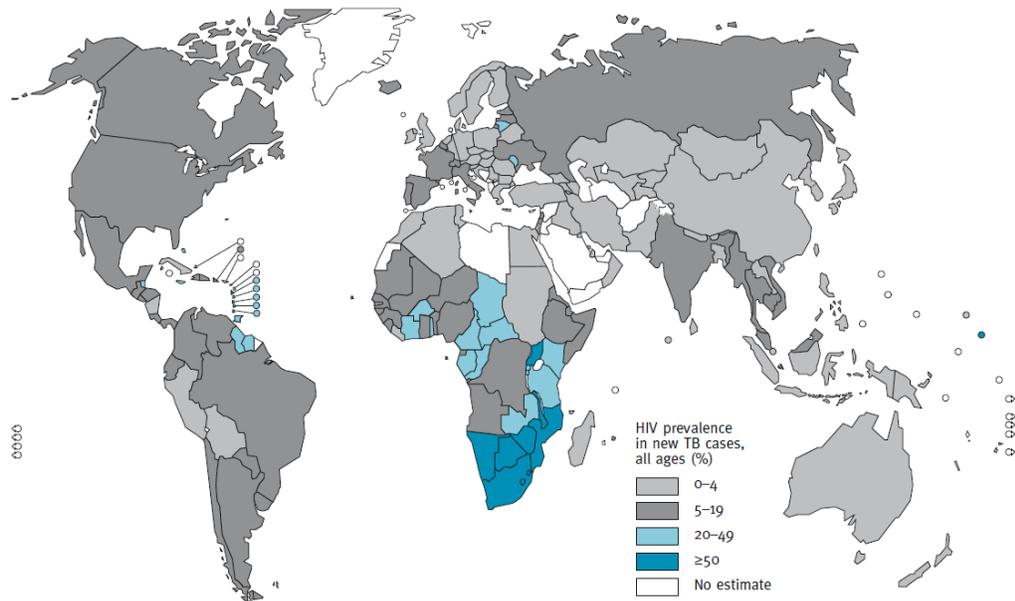
## FIGURA 2. Índice estimado de incidencia de tuberculosis por país. 2009

Estimated TB incidence rates, by country, 2009



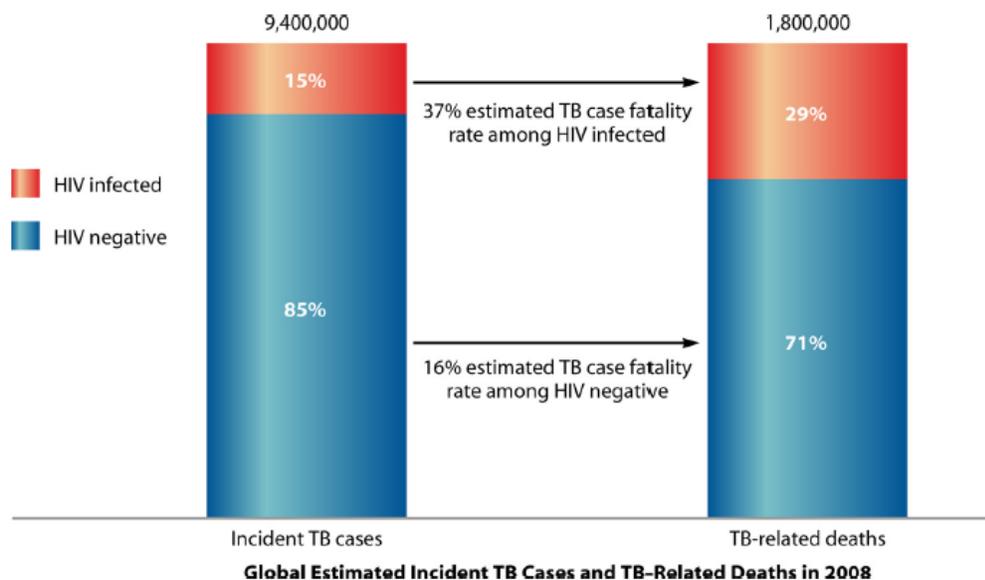
Distribución de la incidencia de tuberculosis en el mundo

## FIGURA 3. Prevalencia estimada de VIH en casos nuevos de tuberculosis en 2009



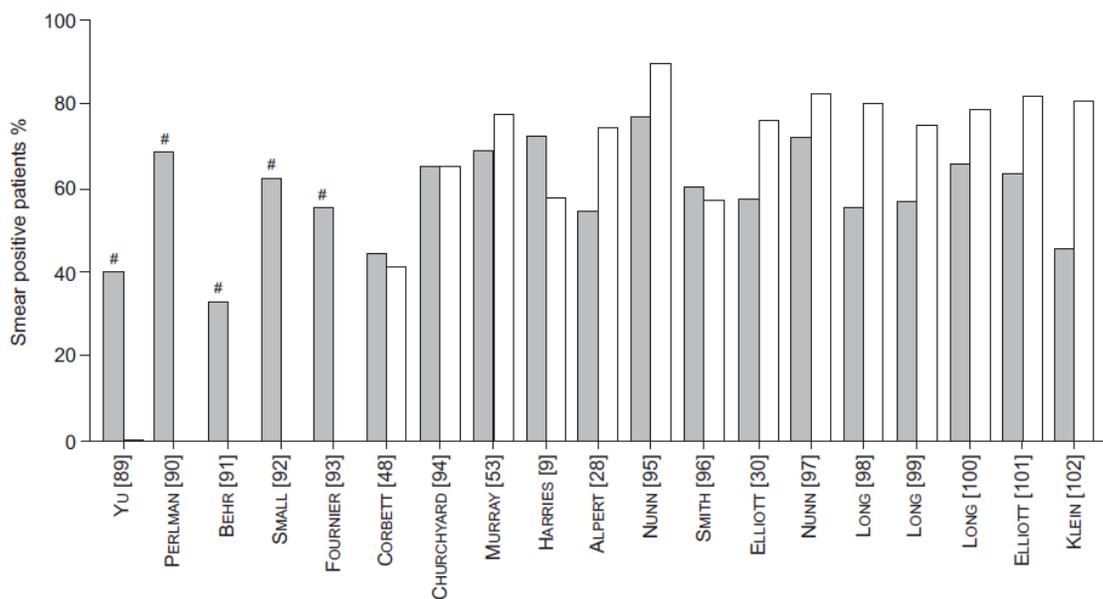
México se representa con porcentaje entre 5 y 19% de prevalencia en nuevos casos de VIH

**FIGURA 4. Estimación Global de casos de tuberculosis y muertes relacionadas**



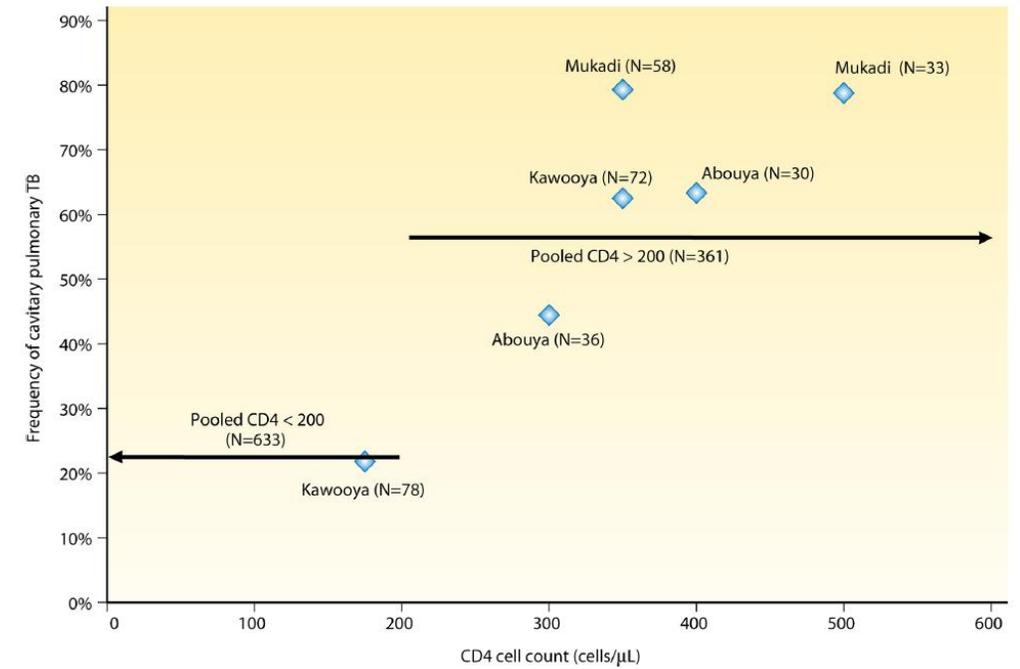
El VIH asociado a TB contribuye desproporcionadamente con muertes relacionada por tuberculosis. Aunque el VIH asociado a tuberculosis representa el 15% de la incidencia de TB este contribuyo con el 29% de muertes sobre los casos incidentes de TB. Con un índice de fatalidad-caso TB 2 veces superior a las personas sin VIH

**FIGURA 5. Comparación de expectoraciones positivas en pacientes con y sin VIH.**



Series de estudios en que se compara la positividad de la expectoración para BAAR. Las barras transparentes son los pacientes HIV negativos con expectoración positiva y las barras grises representan pacientes HIV positivos con expectoración positiva. Los primeros 5 estudios no tuvieron grupo control

**FIGURA 6. Relación entre el número de CD4 y la frecuencia de cavitaciones en la radiografía de tórax**



Conforme la cuenta de CD4 declina, la frecuencia de cavitaciones declina. Se grafican datos de 12 estudios que analizan la frecuencia de cavitaciones pulmonares asociadas con la cuenta de CD4 en pacientes coinfectados de HIV y tuberculosis pulmonar. Los pacientes con CD4 superiores a 200 tienen 4 veces más posibilidades de cavitaciones pulmonares que los pacientes con CD4 debajo de 200 cel/μL.

## ANEXO 2.

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (1)

<b>Nombre:</b> <b>Expediente:</b> <b>Edad:</b> <b>Género</b>				<b>No. de identificación:</b>  <b>Fecha de ingreso:</b> <b>Tiempo de evolución:</b>	
<b>DATOS CLINICOS AL INGRESO</b>			<b>SIGNOS VITALES A LAS 48HRS</b>		
Frecuencia cardiaca	Lpm		Frecuencia cardiaca	Lpm	
TAM	mmHg		TAM	mmHg	
Temperatura	°C		Temperatura	°C	
<b>CUADRO CLINICO</b>					
<b>SINTOMAS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SIGNOS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Fiebre			Adenopatias en cuello		
Diaforesis			Adenopatías axilares		
Tos			Esplenomegalia		
Hemoptisis			Hepatomegalia		
Disnea			Retinopatía por VIH		
Pérdida de peso			Granulomas coroideos		
Alteraciones neurológicas			Retinitis por CMV		
Otros			Otros		
<b>LABORATORIO</b>					
Hemoglobina			potasio		
Leucocitos			cloro		
Neutrofilos			sodio		
Linfocitos					
Plaquetas					
Albúmina					
AST					
ALT					
Fosfatasa alcalina					
Deshidrogenasa láctica					
Creatinina					
Nitrogeno ureico					

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (2)

<b>Nombre:</b> <b>Expediente:</b> <b>Edad:</b> <b>Género:</b>					<b>No. de identificación:</b>
			<b>Fecha de ingreso:</b> <b>Tiempo de evolución:</b>		
RADIOLOGIA					
RADIOGRAFIA DE TORAX	SI	NO	TOMOGRAFIA DE ABDOMEN	SI	NO
Micronódulos			Esplenomegalia		
Consolidación			Abscesos esplénicos		
Cavernas			Hepatomegalia		
Derrame					
Otros					
TOMOGRAFIA DE TORAX					
<b>Adenopatías</b>					
Micronódulos					
MICROBIOLOGIA					
	Fecha de estudio	Muestra biológica estudiada	Tinción realizada	Cultivo realizado	Sensibilidad
Bacterias					
Mycobacterias					
Hongos					
Virus					
Otros					
ANATOMIA PATOLOGICA					
	Fecha de estudio	Muestra biológica estudiada	Tinción realizada	Reporte histológico	
BAL					
Cepillado					
Biopsias					
EVOLUCION					
	SI	NO			
SIRS por Tuberculosis					
Sepsis por tuberculosis					
Choque séptico por tuberculosis					
VMI o VMNI					
Ingreso a UCI					
Muerte					
Egreso Hospitalario					
Otras complicaciones					
TRATAMIENTO					
FARMACO	DOSIS	FECHA DE INICIO	FECHA DE TERMINO		

## ANEXO 3

### DEFINICION DE VARIABLES (1)

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	RESULTADO	TIPO DE VARIABLE
<b>Edad:</b>	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento.	Años	Independiente, Cuantitativa, Continua De razón
<b>Género:</b>	Reporte de género establecido en copia del acta de nacimiento, u otro documento oficial presente en el expediente clínico	Masculino Femenino	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Variables clínicas</b>	Signos y síntomas definitorios del cuadro clínico de ingreso	Presente/Ausente	Independiente, Cualitativa Nominal-dicotómica,
<b>Fiebre</b>	Temperatura corporal axilar mayor a 38.0 reportada en el expediente por referencia del paciente desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del ingreso Así como en las hojas de enfermería al momento del ingreso.	Si/No	Independiente Cuantitativa Nominal-dicotómica
<b>Tos</b>	Presencia o ausencia de tos desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del ingreso reportada en el expediente en las notas de valoración inicial, historia clínica, notas de revisión o evolución de los primeros 3 días del ingreso.	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Hemoptisis</b>	Presencia o ausencia de expectoración de sangre proveniente del tracto respiratorio inferior reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso.	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Pérdida de peso</b>	Pérdida de peso corporal desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del ingreso no debido a dieta ni de forma intencionada reportada en el expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cuantitativa Nominal/dicotómica
<b>Diaforesis</b>	Presencia de diaforesis vespertina desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del ingreso reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Disnea</b>	Dificultad para respirar reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Adenopatías</b>	Aumento de volumen por inflamación de los ganglios linfáticos de cadenas cervicales o axilares reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Esplenomegalia</b>	Crecimiento palpable mediante exploración física del bazo reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Hepatomegalia</b>	Crecimiento palpable mediante exploración física del hígado reportada en las notas del expediente los primeros tres días del ingreso	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
<b>Otros</b>	Cualquier diagnóstico clínico referido por la evaluación del médico especialista o subespecialistas que brindan atención a pacientes con VIH. Reportado en los primeros tres días de ingreso.	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica

## DEFINICION DE VARIABLES (2)

EVOLUCION CLINICA	DEFINICION OPERACIONAL	RESULTADO	TIPO DE VARIABLE
Bacteremia por <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Aislamiento en un hemocultivo de <i>Micobacterium tuberculosis</i> mediante BACTEC Myco/F-Lytic tomado en las primeras 48hrs de ingreso	Si/No	Dependiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Respuesta inflamatoria sistémica	Tensión arterial media menor a 60 Fiebre mayor de 38.0°C o Hipotermia menor de 36.0°C Frecuencia cardiaca mayor a 90 Leucocitosis mayor de 15000 o leucopenia menor a 4000	Si/ No con presencia de dos criterios	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica,
Sepsis por <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Respuesta inflamatoria sistémica asociada con aislamiento en hemocultivo de <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Si/No	Dependiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Choque séptico por <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Hipotensión refractaria a la reanimación hídrica o uso de aminas presoras en las primeras 48hrs de ingreso hospitalario	Si/No	Dependiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Choque séptico	Hipotensión refractaria a la reanimación hídrica o uso de aminas presoras posterior a las 48hrs de ingreso hospitalario	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Ventilación mecánica invasiva o no invasiva	Soporte mecánico ventilatorio mediante cualquier sistema de ventilación asistida	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Ingreso a terapia intensiva	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos respiratorios	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Muerte	Fin de la vida corroborada por certificado de defunción a causa del internamiento	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica
Egreso hospitalario	Salida del paciente del hospital por Alta voluntaria, Alta por mejoría ó Alta a otro hospital	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal

## DEFINICION DE VARIABLES (3)

VARIABLES RADIOLOGICAS	DEFINICION OPERACIONAL	RESULTADO	TIPO DE VARIABLE
<b>Micronodulos bilaterales</b>	Opacidad aislada, menor de 1mm, múltiples con afección bilateral	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal
<b>Consolidación</b>	Opacidades homogéneas uniformes que se distribuyen en segmentos o lobulos	Si/No	Independiente Cualitativo Nominal
<b>Cavernas</b>	Pérdida del parénquima dentro de campos pulmonares etiología tuberculosa	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica,
Derrame pleural	Opacidad basal homogénea que llena los ángulos cardio y costofrénicos, que asciende por la parte lateral del tórax formado una concavidad	Si/No	Independiente Cuantitativa Nominal-dicotómica
Adenopatías mediastinales	Crecimiento ganglionares identificados en mediastino mediante tomografía de tórax	Si/No	Independiente Cualitativa Nominal-dicotómica

## BIBLIOGRAFIA.

1. Kwan CK, Ernst JD. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic. *Clin. Microbiol Rev.* 2011;24: 351-376.
2. Palomino JC, Cardoso S, Ritacco V. Tuberculosis. From basic science to patient care. 2007. *Tuberculosis Textbook*; First edition: 559-585.
3. Schlossberg S. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. Mc Graw Hill Interamericana. Cuarta edición 2000; 31: 371-381.
4. World Health Organization. Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland: WHO Report 2009.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 2009; 58-RR4: 19-21.
6. Plataforma única de información, módulo Tuberculosis. SUIVE 2009. DGE/SSA 08/03/2011 \* con población actualizada INEGI.
7. Schutz C, Meintjes G, Almajid F et al. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *Eur Respir J.* 2010;36:1460-1481.
8. Saiga H, Shimada Y, Takeda K. Innate Immune Effectors in Mycobacterial Infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2011.
9. Chaisson RE , Martinson NA. Tuberculosis in Africa-Combating an HIV-Driven Crisis. *N Engl J Med.* 2008 358; 11: 1089-1092.
10. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology.* 2009; 14:474-486.
11. Komati S, Shaw PA, Stubbs N, et al. Tuberculosis risk factors and mortality for HIV-infected persons receiving antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2010 24; 12:1849-55.
12. Crump JA, Ramadhani HO, Morrissey AB, et al. Invasive bacterial and fungal infections among hospitalized HIV-infected and HIV-uninfected adults and adolescents in northern Tanzania. *Clin Infect Dis* 2011; 52:341-348.

13. Cain K, Anekthananon T, Burapat Ch et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2009;15:258-264.
14. Burman WJ, Jones BE, Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003;18:263-271.
15. Allen CM, AL-Jahdali H, Irion KL et al. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Annals of Thoracic Medicine* 2010;5 201-216.
16. Cain K, McCarthy K, Charles M, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *New Engl J Med* 2010; 362: 707-16.
17. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania *Clin Infect Dis* 2005;40:1500-1507.
18. Wood R, Middelkoop K, Myer L, et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: Implications for tuberculosis control. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:87-93.
19. Sharma SK, Tamilarasu K, Banga A, et al. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalized HIV infected patients from north-India *BMC Infectious Disease* 2004;4:52-9.
20. Rajasecaran S, Mahilmaran A, Annadurai S. Manifestation of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus: A large Indian Study. *Annals of thoracic Medicine* 2007; 2:58-60.
21. Wang JY, Hsueh , Wang SK et al. Disseminated tuberculosis. A 10-year experience in a medical center. *Medicine* 2007;86:39-46
22. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Miliary tuberculosis: new insights into a old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:415-430.
23. Vadillo M, Corbella X, Carratala J. AIDS presenting as a septic shock caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Infect Dis* 1994;144:1161-1170.
24. Wilson D, Nachege J, Morroni C, *et al.* Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:31-38.

25. Munseri PJ, Talbot EA, Bakari M *et al.* The bacteraemia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania. *Scand J Infect Dis* 2011, on print.
26. Pires Dos Santos R, Deutschendorf C, Scheid K. In-Hospital Mortality of Disseminated Tuberculosis in patient infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;1:1-6.
27. Tan CK, Lai CC, Liao Ch. *et al.* Mycobacterial bacteraemia in patients infected and not infected with human immunodeficiency virus, Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2010 Jun;16(6):627-30.
28. Archibald LK. *Et al.* Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream Infections in Febrile Hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin Infec Dis* 1998;26:290-6.
29. Archibal LK *et al.* Fever and Human Immunodeficiency Virus Infection as Sentinels for emerging Mycobacterial and Fungal Bloodstream Infections in Hospitalized Patients > 15 years old, Bangkok. *The Jour of Infect Dis* 1999;180:87-92.
30. McDonald LC *et al.* Unrecognised Mycobacterium tuberculosis bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet* 1999;354:1159-63.
31. Bacha HA *et al.* Prevalence of Mycobacteremia in patients with AIDS and persistent fever. *BJID* 2004;8: 290-295.
32. Gopinath K. Kumar S, Singh S. Prevalence of micobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated cultur system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 27;423-431.
33. Varma JK *et al.* Bloodstream Infections among HIV-Infected Outpatients Southeast Asia. *Emerging Infectious Diseases*. 2010 16: 1569-1574.
34. Von Reyn CF. The significance of bacteremic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries. *AIDS* 1999;13:2193-5.

35. Remco PH, Peters E, Zijlstra E, et al. A prospective study of bloodstream infections as cause of fever in Malawi: clinical predictors and implications for management. *Tropical Medicine and International Health* 2004;9:928-934
36. Bouza E, Martin SC, Bernaldo QJC. et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1998;7:785-8.
37. Oplustil CP. Detection of Mycobacteria in bloodstream of Patients with Acquired Immunodeficiency syndrome in a University hospital in Brazil. *BJID* 2001; 5252-9.
38. Molina GJD, Ponce LS, Sifuentes OJ et al. Mycobacterial infection in Mexican AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:53-8.
39. Barber TW, Craven DE, McCabe W. Bacteremia due to Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. A report of 9 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1990; 69 (6):375-83.
40. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frequency of Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989 Dec; 140(6):1611-3.
41. Jacob ST, Moore CC, Banura P, *et al.* Severe sepsis in two Uganda Hospitals. A prospective observational study of management and outcome in a predominantly HIV1 – infected population. *PLoSone.org* 2009;11: e7782 1-12.
42. González MA, Drona F, Alonso M.. Clinical significance of splenic tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *CDI* 1997; 24 : 1248-1251.
43. Gandhi NR et al. HIV coinfection in Multidrug and extensively Drug-resistant Tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir and Crit Care med*. 2010; 181:80-86.