



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**PRINCIPALES CAUSAS DE INGRESO Y MORTALIDAD  
DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS EN LA UNIDAD DE TERAPIA  
INTENSIVA Y/O SEMICRÍTICOS EN EL INCMNSZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

**DRA. LAURA MARÍA BADEL RAMOS**

TUTORES DE TESIS

**DR. PEDRO TORRES GONZÁLEZ**

**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**

Ciudad de México

2017



**INCMNSZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Título de tesis:

**PRINCIPALES CAUSAS DE INGRESO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA  
SEMICRÍTICOS EN EL INCMNSZ**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

-----  
**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

-----  
**Dr. Alfonso Gúilas Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor titular del curso de Medicina Interna

-----  
**Dr. José Sifuentes Osornio**  
Director Médico del INCMNSZ  
Tutor de Tesis

-----  
**Dr. Pedro Torres González**  
Investigador y profesor adscrito al laboratorio de Microbiología  
Clínica del departamento de Infectología  
Tutor de Tesis

-----  
**Dra. Laura María Badel Ramos**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna

## ÍNDICE

Resumen .....	4
Introducción .....	5
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	22
Justificación.....	22
Objetivos.....	23
Materiales y métodos.....	24
Análisis estadístico.....	25
Resultados .....	25
Discusión.....	55
Conclusiones.....	57
Referencias bibliográficas.....	58

## RESUMEN

**Título:** Principales causas de ingreso y mortalidad de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en la unidad de terapia intensiva y/o semicríticos en el INCMNSZ.

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica causada por un grupo de bacterias del orden Actinomycetales, de la familia *Mycobacteriaceae*. La infección afecta principalmente al sistema respiratorio, aunque cualquier sitio extrapulmonar puede estar involucrado.

Los casos de TB que requieren manejo y monitorización en la UTI representan el 1-3% de todos los casos y estos pacientes presentan una alta mortalidad; se ha reportado una mortalidad hasta del 60% en casos de insuficiencia respiratoria (IRA) secundaria a TB activa.

**Objetivos:** Determinar las principales causas de ingreso y los factores asociados a mortalidad de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis en la unidad de cuidados intensivos del INCMNSZ.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo, observacional, comparativo. Se incluyeron 88 pacientes con sospecha o diagnóstico de TB que ingresaron a la UTI del INCMNSZ, en el periodo 1993-2014, con posterior confirmación microbiológica. Se evaluaron las características de los pacientes, las causas de ingreso y la mortalidad. Posteriormente se realizó un análisis multivariado para determinar los factores asociados a mortalidad.

**Resultados:** Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=88), el 47.1% falleció durante la estancia en UTI y el 52.9% a 30 días. La principal causa de ingreso a la UTI fue la IRA en 45.4% (40/88 pacientes). La segunda fue choque séptico (19.3%), seguido de alteración del estado de alerta (17%). Los factores predictores de mortalidad encontrados en el análisis multivariado fueron: **TB diseminada** (p=0.032), **SIRA** (p=0.015) y la puntuación de **APACHE II** (p=0.002). El **sexo masculino** se encontró como factor protector (p=0.060).

**Conclusiones:** La tasa de mortalidad es alta en pacientes con TB que ameritan ingreso a UTI. La IRA es la principal causa de ingreso. Los principales factores asociados a mortalidad fueron género femenino, SIRA, TB diseminada y puntaje de APACHE II.

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta grandes grupos de población, particularmente personas que viven en áreas marginadas y grupos vulnerables donde predomina la pobreza, la desnutrición y el hacinamiento.

Es una enfermedad infecciosa crónica causada por un grupo de bacterias del orden Actinomicetales de la familia *Mycobacteriaceae*. La infección se adquiere principalmente por vía aérea, por lo cual afecta al sistema respiratorio (85%), aunque cualquier sitio extrapulmonar puede estar involucrado.

La TB es una enfermedad que puede evolucionar a formas graves con repercusiones sistémicas grave, requiriendo en ocasiones el tratamiento de estos pacientes en la unidad de terapia intensiva (UTI), especialmente si hay un retraso en el diagnóstico, afecta a la población mayor y en pacientes inmunosuprimidos.

## MARCO TEÓRICO

La TB constituye la causa más frecuente de muerte debida a un agente infeccioso único en el mundo. Es una infección bacteriana crónica producida por microorganismos que pertenecen al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), el cual está conformado por *M. tuberculosis* (MTB), *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*, todos ellos agentes patógenos de los seres humanos, y *M. bovis*, principalmente del ganado vacuno. En los humanos, los dos principales tipos de bacilos tuberculosos patógenos son *M. Tuberculosis hominis* y *M. Tuberculosis bovis* con una frecuencia de infecciones del 95% y 5% respectivamente [1].

La TB es un problema de salud pública importante, especialmente en países en vías de desarrollo, como México. Sin tratamiento, la mortalidad llega a ser hasta del 70%. Por otro lado, la TB es una infección con transmisibilidad alta; se considera que un caso bacilífero que no recibe tratamiento puede infectar a 10 a 15 personas/año [2].

Aunque la TB es una enfermedad crónica, se han identificado manifestaciones agudas de la enfermedad; de éstas, la forma miliar, meníngea, abdominal y pulmonar son las más

frecuentes. Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, dentro de los que se encuentran: la diabetes mellitus, la desnutrición, la pobreza, el alcoholismo, el tabaquismo, la insuficiencia renal crónica, la silicosis y coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), siendo la diabetes el principal factor relacionado en México, presente en el 20% [3].

Si bien la TB puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, los grupos de población más pobres y vulnerables (entre ellos los migrantes, los habitantes de zonas marginadas urbanas, los individuos privados de su libertad, las personas con VIH/SIDA y las poblaciones indígenas) llevan una mayor carga de enfermedad [4].

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La TB continúa considerado uno de los problemas más importantes de salud pública. Aunque la incidencia mundial ha disminuido lentamente durante los últimos 13 años (~ 1.5% por año), la carga de morbilidad es sustancial [5]. Se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada por MTB de manera latente, especialmente las personas que viven en países de bajos y medianos recursos [6]. En el 2014, la organización mundial de la salud (OMS) registró de 9.6 millones de casos de TB (5.4 millones de hombres, 3.2 millones de mujeres y 1 millón de niños), de los cuales 1.1 millones presentaban coinfección con VIH, lo que representa el 12% de la población total afectada [7].

Respecto a la mortalidad por TB, ha disminuido en los últimos 20 años (de 30 muertes por 100.000 casos a 16 muertes por 100.000 casos). En el año 2014, el informe de la OMS reportó 1.5 millones de muerte: 1.1 millones personas VIH negativo y 0.4 millones VIH positivo [7].

Respecto a las formas graves de TB, hace algunas décadas, se reconoció a la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) principalmente en casos de TB miliar. En 1977 se describió la primera serie de casos de insuficiencia respiratoria en 16 pacientes con TB y enfermedad fibrocavitaria. La frecuencia de IRA en pacientes con tuberculosis activa se ha reportado de 1.5% a 5% [8].

## EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

México cuenta con metas, estrategias y líneas de acción para disminuir el riesgo de enfermedad y muerte por TB. La mortalidad por TB ha disminuido en un 72.6% en relación a lo reportado en 1990 y la tasa de incidencia general de todas las formas de TB fue de 16.8 casos por 100.000 habitantes, con un total de 18.848 casos en el año 2010. Las formas reportadas fueron: pulmonar (81.6%), meníngea (1.6%) y otras formas en 16.8%. Al observar la distribución de casos a nivel estatal, el estado de Veracruz ocupó el primer lugar, con 22.234 casos; Baja California ocupó el segundo lugar reportando 15.481 casos seguido por Chiapas con 13.102 casos [3].

De acuerdo con la información del sistema nacional de vigilancia epidemiológica (SINAVE), en México se registran cada año cerca de 15 mil casos nuevos de TB pulmonar y cerca de dos mil defunciones por esta causa, lo que representa una importante pérdida de años potenciales de vida saludable, ya que el promedio de muerte es de 54 años.

Respecto al tratamiento anti-TB, México alcanzó un 85.3% de éxito, lo cual lo sitúa dentro de los países con logro de la meta establecida de 85% en el año 2012 [3].

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENÍA

La *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo delgado de extremidades redondeadas, con longitud de 2-5  $\mu\text{m}$  y diámetro de 0.2 a 0.3  $\mu\text{m}$ , es no móvil y carece de cápsula o espora. Una característica importante, es que con el método de *Ziehl-Neelsen* adquiere un color rojo violáceo y una vez teñido es resistente a la decoloración con la mezcla de ácidos minerales fuertes y alcohol, por lo cual se denomina ácido alcohol resistente (BAAR) [9]. Al teñirse con fluorocromos como la mezcla de uramina-rodamina aparece con fluorescencia de color amarillo intenso, crece lentamente y forma colonias no pigmentadas, produce niacina, reduce nitratos, produce catalasa, es sensible al calor, es inactivada por calentamiento a 68°C a pH 7.

La transmisión de la infección por TB, se genera mediante partículas de aerosol que se producen al toser un paciente infectado y que son inhaladas por hospederos susceptibles [9].



El periodo de incubación dura desde el momento de la infección hasta que aparecen las lesiones primarias (4-12 semanas); sin embargo, el riesgo puede persistir toda la vida debido a que la TB puede permanecer como infección latente. La transmisibilidad depende del número de bacilos secretados, de su virulencia y de la capacidad de formación de aerosoles en el acto de toser. El periodo de transmisión se mantiene mientras se expulsan bacilos. Es importante señalar que la TB extrapulmonar no se transmite en ausencia de secreciones [9].

En general, los casos de infección por TB que conducen a enfermedad sintomática son poco frecuentes ya que sólo el 10- 12% de los pacientes con TB latente desarrollan la enfermedad [1]. Lo anterior depende en gran medida del estado inmunológico del hospedero; como ejemplo las personas que viven con VIH presentan un mayor riesgo de progresión a enfermedad activa. Esta característica de latencia y reactivación de la enfermedad, es considerada una estrategia evolutiva de MTB, ya que esto garantiza al patógeno la transmisión a otro huésped [1].

La respuesta inmunológica inicial contra TB es clave en el desarrollo de la enfermedad, en el establecimiento de fenómeno de latencia o de eliminación completa del bacilo. Posterior a la inhalación, en las personas que se exponen por primera vez a MTB, se presenta una acumulación inicial de polimorfonucleares seguida por proliferación de células epiteloideas, que integran el típico tubérculo; aparecen células gigantes y toda el área es rodeada por linfocitos. Posteriormente las bacterias son invadidas por los macrófagos y después de una serie de interacciones complejas que ocurren en el huésped, incluyendo un retraso en el inicio de la inmunidad adaptativa, aumenta el número de macrófagos reclutados y las células T comienzan a acumularse en el sitio de infección formando un granuloma, el cual funciona como un nicho de protección que permite la replicación bacteriana.

El destino de los granulomas individuales, incluso en una misma persona, parece depender de factores locales. Si se produce demasiada inflamación local, el granuloma comienza a formar un área centralizada de necrosis que en última instancia puede licuar, proporcionando una fuente rica de organismos infecciosos para la transmisión.

Posteriormente los bacilos tuberculosos son transportados por los macrófagos hacia los ganglios linfáticos regionales: broncopulmonares cuando el foco de infección está en el parénquima pulmonar, y paratraqueales cuando el foco está en el vértice pulmonar. Las lesiones pulmonares tempranas por lo general se curan sin dejar alteraciones residuales,

salvo calcificaciones ocasionales en los pulmones o en los ganglios linfáticos traqueobronquiales [1].

En algunas personas, la infección inicial puede evolucionar rápidamente hasta convertirse en TB activa. Esto es más frecuentes en los lactantes, en quienes la enfermedad con frecuencia adopta la forma diseminada (TB miliar) o meníngea, y en los individuos inmunosuprimidos [1].

El mayor riesgo de aparición clínica de la enfermedad es de los 6-12 meses posteriores a la infección, siendo mayor en los menores de 3 años; posteriormente baja en la niñez y es mucho más alto en adolescentes, adultos jóvenes y ancianos, en estos últimos una gran proporción de casos se explican por reactivación de infecciones latentes [9].

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Tuberculosis pulmonar primaria:** incluye el complejo primario (ya descrito). Por lo general, es asintomática o bien la sintomatología es muy pobre, y puede confundirse con un cuadro de infección de las vías respiratorias superiores. Cuando se presentan síntomas, puede aparecer fiebre de predominio vespertino de una a dos semanas de evolución, asociado a datos de infección respiratoria superior, anorexia y astenia. En los casos avanzados puede encontrarse neumonía, bronquitis, derrame pleural y atelectasias.

**Tuberculosis pulmonar crónica:** es la forma más frecuente de TB en el adolescente y en el adulto joven. El mecanismo patogénico más aceptado es reinfección endógena a partir de un foco tuberculoso previamente establecido. El enfermo manifiesta anorexia, pérdida de peso, fiebre vespertina y tos [2].

## CLASIFICACIÓN POR LOCALIZACIÓN OPERACIONAL

La TB pulmonar es la forma más frecuente, aunque se puede presentar de forma extrapulmonar. Los niños y las personas con inmunodeficiencias, como infección por VIH, tienen mayor riesgo de compromiso extrapulmonar; la enfermedad se puede localizar en la pleura, el pericardio, los riñones, los ganglios linfáticos, los huesos y articulaciones, la laringe, el oído medio, la piel, los intestinos, el peritoneo y los ojos, el sistema nervioso central (meníngea) y diseminada (miliar); siendo las dos últimas las presentaciones de mayor gravedad [1].

## DIAGNÓSTICO

Se debe solicitar cultivo siempre que sea posible; es importante señalar, que en los pacientes críticos la toma de muestras microbiológicas puede ser más compleja, esto debido a múltiples factores como el requerimiento de VMI, el grado de disfunción orgánica y la poca cooperación de los pacientes para la toma de muestras. La obtención de material para micobacterias es difícil, especialmente en pacientes con TB extrapulmonar y que se encuentra bajo VMI cuyos parámetros excluyen procedimientos diagnósticos, como la broncoscopia [8].

De forma universal, la OMS recomienda que a todos los pacientes con sospecha de TB pulmonar, se les debe solicitar al menos dos muestras de expectoración [10].

El cultivo automatizado en medio líquido (límite de detección de ~ 10 organismos por ml) es ampliamente considerado el estándar de referencia en el diagnóstico de TB, y es más sensible y rápido (2 a 4 semanas) que los medios sólidos, sin embargo, más costoso y propenso a la contaminación. El cultivo no solo confirma el diagnóstico sino que aporta información de la sensibilidad y/o resistencia a los medicamentos [10].

Desafortunadamente, la mayoría de los programas de control de TB basan el diagnóstico en la realización de una baciloscopia (muestra de expectoración teñida por Auramina-Rodamina o con Ziehl-Neelsen), la cual es una prueba poco sensible, sin embargo sugiere el diagnóstico de manera inmediata y puede orientar el diagnóstico sobre todo en pacientes graves [8].

Existe poca información respecto a la eficacia de los métodos diagnósticos actuales para TB en pacientes críticos, en quienes la enfermedad puede presentarse de forma aguda. De igual forma, se debe tener un alto índice de sospecha en los pacientes con alteraciones en la radiografía de tórax, especialmente si presentan factores de riesgo para TB [11]. En pacientes que expectoran, se deben solicitar muestras de expectoración seriadas, ya que ofrecen un rendimiento similar al de las muestras tomadas por broncoscopia [12]. En caso de pacientes que no expectoran, se puede realizar estudio microbiológico mediante broncoscopia. La biopsia transbronquial puede ayudar a realizar un diagnóstico rápido y puede aumentar el rendimiento diagnóstico [13], sin embargo, el procedimiento puede llevar a un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI), principalmente sangrando y neumotórax, por lo que se debe valorar la relación riesgo/beneficio [11].

La expectoración inducida puede tener un papel en algunos pacientes y ha demostrado que tiene una sensibilidad similar a la broncoscopia (73 y 87% respectivamente), en pacientes con tinciones negativas. Los aspirados endotraqueales han mostrado una alta sensibilidad del 88% en pacientes con frotis negativos [11]. Si un paciente presenta signos y síntomas reforzados por hallazgos de laboratorio, epidemiológicos y de gabinete sugestivos de TB, se debe iniciar tratamiento, sin esperar los resultados del cultivo, y se debe continuar Incluso si los resultados son negativos, pero el paciente presentó mejoría clínica [11].

### **Muestras extra-pulmonares**

La TB extrapulmonar es común en pacientes que se encuentran en la UTI, especialmente en el contexto de inmunosupresión avanzada asociada a VIH [11, 14]. En los pacientes con TB extrapulmonar, documentar la presencia de la micobacteria es un poco más difícil, ya que existe una carga bacteriana más baja, por lo que en estos casos, la histopatología desempeña un papel importante en el diagnóstico (por ejemplo, biopsias pleurales, aspiración de ganglios linfáticos). Un derrame pleural con predominio de linfocitos, granuloma caseificante o granulomas con células gigantes de Langhans son hallazgos sugestivos de TB [15]. La presencia de un derrame pleural de predominio linfocítico en un paciente en UTI con un alto índice de sospecha de TB debe dar lugar al inicio de la terapia anti-TB [15], sin embargo, en en el 6.7% de los casos, puede haber predominio de polimorfonucleares [11].

El cultivo de orina para TB puede ser útil en el diagnóstico de enfermedad miliar, con resultado positivo en 25 - 69% de los casos. El estudio de baciloscopias en orina (BAAR), en general no se recomienda debido a las tasas de positividad para micobacterias no tuberculosas [16].

Las muestras de aspirado gástrico son fáciles de obtener, sin embargo existe poca evidencia sobre su utilidad [11]. La presencia de BAAR en aspirado gástrico puede ser secundario a micobacterias atípicas. Se ha descrito un rendimiento de aproximadamente 5% de cultivo para MTB en muestras de aspirado gástrico en pacientes con TB pulmonar [17].

Respecto al diagnóstico de TB meníngea (TBM), éste se basa en los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR): hiperproteíorraquia, hipoglucorraquia y pleocitosis a expensas de linfocitos, y siempre que sea posible, confirmación de la presencia de TB en otras partes

del cuerpo [11]. El cultivo en LCR puede ser positivo hasta el 80% de casos, siempre que se tomen muestras con un volumen > 6 ml.

Los cultivos de sangre para micobacterias son particularmente útiles en el diagnóstico de TB diseminada en pacientes VIH positivo con recuento bajo de CD4, existiendo una relación entre la positividad de los hemocultivos y los niveles de CD4, con un rendimiento casi de 0 con recuentos de CD4 > 300 células /  $\mu$ l [14].

### **GenXpert MTB / RIF**

Esta prueba tiene una sensibilidad de 98.2% y 72.5% para el diagnóstico de TB en pacientes con baciloscopias positivas y negativas respectivamente [18]; permite identificar mutaciones asociadas con cepas resistentes a la rifampicina, por lo que es útil en caso de sospecha de TB- MDR.

Existe poca evidencia sobre el papel de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) en muestras no respiratorias. Un metaanálisis reportó una sensibilidad del 56% y una especificidad del 98% en LCR. La prueba en LCR es útil en los casos en los que se ha iniciado el manejo sin tener un diagnóstico confirmatorio, ya que el DNA de la micobacteria permanece detectable hasta por un mes después del inicio del tratamiento [19].

### **Estudios radiológicos**

Los hallazgos más comunes son los infiltrados reticulares y la consolidación; la cavitación puede ocurrir en el 27-50% de los casos [8].

El compromiso del lóbulo superior en una radiografía de tórax aumenta la probabilidad de TB (OR 14.6). Existen pocos datos sobre los pacientes en la UTI [20]; Es posible que exista un retraso en el diagnóstico y por ende, en el inicio del tratamiento ya que es difícil diferenciar la neumonía tuberculosa de la neumonía bacteriana grave en los estudios radiológicos. Teniendo en cuenta esto, un estudio evaluó las diferencias entre los pacientes en UTI con neumonía grave por TB y aquellos con neumonía grave sin TB en cuanto a las características clínicas y radiológicas; la duración de los síntomas durante más de dos semanas y la presencia de micronódulos o un patrón cavitario en la se asociaron significativamente a TB pulmonar activa [8]. En otros no se han encontrado alteraciones radiográficas específicas para TB en pacientes en UTI [20].

La tomografía computada de tórax (TC) es útil en situaciones en las que la radiografía de tórax no contribuye al diagnóstico de enfermedad activa, como en casos de cambios parenquimatosos mínimos [8]. La TC permite diferenciar las lesiones fibróticas previas de lesiones nodulares y patrón en árbol de gemación, hallazgos frecuentes en la enfermedad activa. De igual forma, la presencia de linfadenopatías mediastinales y cavernas aumenta la sospecha de que se trate de una infección por TB, así como la presencia de patrón miliar [21].

## **TUBERCULOSIS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

### **1. Epidemiología y causas de ingreso**

Desde el inicio de las unidades de terapia intensiva (UTI) en 1960, muchas complicaciones que amenazan la vida y enfermedades críticas pueden ser tratadas de manera eficiente en este lugar; dentro de éstas, la IRA debido a infecciones pulmonares graves es una causa frecuente de ingreso [22].

En general, los casos de TB que requieren manejo y monitorización en la UTI representan el 1-3% de todos los casos [22, 23], siendo la TB pulmonar la forma más prevalente [23]. La TB extrapulmonar se ha reportado en un 19% a 64% de los casos [8]. Dentro de este grupo, la TB meníngea representa 6-18% de los ingresos a UTI [6].

Respecto a las principales causas de ingreso a la terapia, se encuentran la IRA, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y la falla orgánica grave, como la insuficiencia renal [11]. En un estudio realizado en el Chest Hospital Heckeshorn en Berlín, Alemania (enero 1990 - diciembre de 2001), del total de pacientes adultos con TB, solo el 3% fueron admitidos a la UTI [22]. La IRA secundaria a TB fue la principal causa de Ingreso en 81.1% (47/58). Otras causas de ingreso fueron exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sangrado de tubo digestivo e insuficiencia cardíaca [22].

En un estudio realizado en Brasil, de noviembre de 2005 a 2007, el cual incluyó a 67 pacientes, la principal causa de ingreso fue la IRA secundaria a TB en 62.7% de los pacientes. Otras causas de ingreso fueron paro cardiorrespiratorio (10.4%), choque séptico (7.5%), sepsis (6 %), y alteración del estado de alerta (6.0%) [6].

De manera más reciente, en el 2016 se publicó un estudio retrospectivo realizado en Turquía (Hospital Yedikule, mayo 2010 - diciembre 2013), el cual incluyó 35 pacientes. La causas de ingreso a la UTI fueron: IRA (57.1%), sepsis (20%), hemoptisis masiva

secundaria a TB (8.6%), TB extrapulmonar (8.6%, TB meníngea y pericárdica), cáncer de pulmón y neumonía (2.9%) y hemorragia alveolar con vasculitis (2.9%) [23].

Respecto a la forma de enfermedad, en el estudio realizado en Brasil, el 35.8% de los pacientes tenía enfermedad pulmonar, el 31.3% enfermedad extrapulmonar y 32.8% enfermedad pulmonar y extrapulmonar [6]. En el estudio Alemán, todos los pacientes tenían TB pulmonar. El compromiso pleural estuvo presente en el 22.4% de los casos y la TB ganglionar en el 6.9%. La TB extrapulmonar se presentó en el 19% de los pacientes (urogenital, médula ósea, gastrointestinales y meníngea) [22].

## **2. Características de los pacientes**

En los pacientes hospitalizados con diagnóstico de TB grave, los síntomas más frecuentes son: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y tos, igual que la sintomatología descrita en pacientes ambulatorios. La duración media de los síntomas antes de la admisión al hospital es de aproximadamente 30 días [8].

En general, estos pacientes presentan múltiples comorbilidades; en el estudio Alemán, se encontró que el 65.5% de los pacientes tenían alteraciones hepáticas, Diabetes Mellitus 13.8%, pancreatitis crónica 12.1%, EPOC 10.3%, enfermedad renal crónica 8.6% y coinfección por VIH 6.9% [22].

En el estudio de Brasil, el 86.6% de los casos presentaba alguna comorbilidad, siendo la coinfección por VIH la más frecuente, hasta en un 68.7%, con un recuento de CD4 promedio de 83 células (rango: 34-145); es importante resaltar que solo el 13 % de los pacientes recibían terapia antiretroviral altamente efectiva (TARA) [6].

Un estudio realizado en Francia (Hôpital Lariboisière, París), el cual incluyó 53 pacientes durante un período de 10 años, reportó: infección por VIH en el 23% de los pacientes, EPOC en el 19%, 8% tenían algún tipo de cáncer y el 4% diabetes tipo 2 [24].

En el estudio de Turquía, la edad mediana fue de 47 años y el 77.1% eran hombres. Otras características fueron: historia de TB previa (31.4%) y presencia de alguna comorbilidad (37.1%); dentro de éstas, las más frecuentes fueron: diabetes mellitus (22.9%) y silicosis (5.7%). Menos frecuentemente se encontró la infección por VIH, artritis reumatoide, cáncer de pulmón, vasculitis y hemorragia alveolar, y abuso de sustancias [23].

Respecto al consumo de drogas y/o sustancias nocivas, el alcoholismo se ha reportado de 37.3% - 42%, tabaquismo 30% - 82.9% y usuarios de otras drogas en el 12% de los pacientes [6,23,24].

En los estudios realizados, se han reportado las principales alteraciones en los estudios de laboratorio. Los hallazgos más comunes son: anemia, leucopenia, leucocitosis e hipoalbuminemia. En un informe de 6 casos de pacientes con TB e IRA, todos los pacientes tenían anemia e hipoalbuminemia [8]. En el estudio de Brasil, el 92.5% tenía anemia y más de la mitad de éstos (52.2%) tenían niveles de hemoglobina <9 g/dL. El 20.9% tenía leucopenia y el 19.4% leucocitosis. La hipoalbuminemia estuvo presente en el 67.2%. El nivel medio de albúmina sérica fue de  $2.2 \pm 0.8$  g / dL [6]. En el estudio de Berlín, el 50% de los pacientes tenía leucocitosis y neutrofilia en 37.9%. La anemia fue un hallazgo frecuente en 60.3%, así como la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en 67.2% [22].

### **3. Complicaciones en la UTI**

Los pacientes con ingreso a la UTI pueden desarrollar múltiples complicaciones, dentro de las que se encuentra el SIRA; su incidencia varía según los estudios: 12.1%; 13.4%; 28.1%; y más del 60% [8].

En el estudio realizado en Alemania, se encontraron las siguientes complicaciones: infecciones respiratorias nosocomiales 67.2%, neumotórax 13.8%, SIRA 12.1%, insuficiencia renal aguda 12.1% y falla multiorgánica (FOM) en 3.4% de los casos. De los casos de infecciones respiratorias nosocomiales, el 58.6% desarrolló neumonía nosocomial y el resto presentó neumonía asociada a ventilador (NAV) en 29.4%. Los patógenos que se aislaron con más frecuencia fueron: *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter spp.* [22].

La hepatotoxicidad secundaria al tratamiento anti-TB se presentó en 35 pacientes, lo cual corresponde al 60.3%. El manejo con esteroides se indicó en el 68.9% de los pacientes; las indicaciones fueron: SIRA (n=7), exacerbación grave de EPOC (n=2) y respuesta inflamatoria grave asociada a TB (n=31). El 37.9% de los pacientes requirió VMI con una mediana de duración de 26 días (1-101 días) [22].



En el estudio de Brasil, se reportó NAV 29.9%, SIRA 13.4% y más del 95.5% insuficiencia renal aguda; de éstos el 29.9% requirió diálisis. A lo largo de la estancia en UTI, >80% de los pacientes desarrollaron FOM, 95.5% sepsis y 83.6% choque séptico [6].

En el estudio más reciente realizado en Turquía, las complicaciones a resaltar durante la estancia en UTI fueron: requerimiento de VMI 68.6%, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> mediana: 181 (59–376), sobrecrecimiento bacteriano: 74.3%, presencia de choque 54.3%, FOM 48.6% e insuficiencia renal aguda: 37.1% [23].

#### **4. Mortalidad y factores predictores**

En los pacientes que requieren ingreso a UTI la mortalidad es alta; Se ha reportado una mortalidad hasta del 60% en casos de IRA secundaria a TB activa; por el contrario, la mortalidad de los pacientes con IRA debido a neumonía grave (no tuberculosa) es solo del 25% [22]. Otros estudios apoyan estos datos, reportando una mortalidad en la UTI en pacientes con TB activa e IRA con requerimiento de VMI del 33- 67% [11].

En un estudio canadiense, se encontró que la mortalidad intrahospitalaria es mayor para los pacientes con TB e IRA requieren VMI (69%) en comparación con pacientes que presentan SIRA de cualquier causa (56%) y neumonía no tuberculosa con requerimiento de VMI (36%); en estos dos contextos la mortalidad es menor [25].

La mediana del puntaje de APACHE fue de 16 puntos en un estudio, un valor que se asocia con una mortalidad de 20-30%, en lugar de 59% de mortalidad informada en ese estudio. En otro estudio la mediana de APACHE II fue de  $21.2 \pm 6.5$ , lo que indica una tasa de mortalidad del 30-40%, sin embargo, la tasa de mortalidad fue de 67.8%. Es posible que las complicaciones durante la hospitalización, como la NAV, se relacionen con el aumento de la mortalidad [8].

En los estudios realizados en Alemania, Francia, Brasil y Turquía, se ha reportado una mortalidad en la UTI del 22.4%, 38%, 56.7% y 62.9%, respectivamente [22,24,6,23].

En el estudio Alemán se reportó una mediana de estancia en UTI de 53.6 días en los pacientes que fallecieron, de éstos, el 50% falleció en los primeros 32 días. En general, la mediana de estancia hospitalaria fue de 87.1 días (3-340) y la duración de días en UTI fue de 21.6 días (3-119) [22]. En otro estudio, la mediana de estancia hospitalaria fue de 25 días (12.8 – 50) y en la UTI de 10 días (3 – 16.8) [6].

Ciertos estudios han evaluado los factores asociados a mortalidad en pacientes con TB que ingresan a la UTI; algunos de estos factores no son específicos de pacientes con TB, pero se asocian a la presencia de una enfermedad crítica, por lo cual afectan negativamente la tasas de supervivencia. La edad avanzada, la presencia de neumonía nosocomial, la destrucción del parénquima pulmonar, FOM, duración de los síntomas más de 4 semanas y una puntaje de APACHE II > 20 puntos son algunos de los factores asociados a muerte [26].

En el estudio realizado en Brasil, el ingreso temprano a la UTI (primeros 4 días de la admisión hospitalaria) fue un factor independiente de mortalidad ( $p < 0.001$ ). La mediana de APACHE II fue de  $22.8 \pm 6.8$ , sin diferencia entre los fallecidos y los sobrevivientes [6]. La presencia de TB miliar (OR: 9.04), el requerimiento de VMI (OR: 11.36) y el uso de vasopresores (OR: 8.45) se han encontrado como factores de riesgo de mortalidad en UTI [24]. Otros factores independientes de mortalidad son: lesión renal aguda ( $p=0.001$ ), SIRA ( $p= 0.008$ ), neumonía nosocomial ( $p=0.002$ ), requerimiento de VMI ( $p=0.002$ ), sepsis ( $p=0.001$ ) y pancreatitis crónica ( $p=0.001$ ), los cuales se encontraron en el estudio de Alemania. Es importante destacar que en este estudio, se encontró una mediana de APACHE II de  $13.1 \pm 5.6$  (5–28); los pacientes que fallecieron presentaron una puntuación mayor de APACHE II versus los sobrevivientes ( $15.7 \pm 4.1$  versus  $12.3 \pm 5.8$ ) con un valor de  $p$  estadísticamente significativo ( $<0.05$ ) [22].

De igual forma, en el estudio de Turquía, la puntuación de APACHE II y SOFA fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron (APACHE II 22 vs 14,  $p<0.001$ ; SOFA 9 vs 2.5,  $p<0.001$ ), y los niveles de pH (7.21 vs 7.43;  $p=0.019$ ), relación PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (144 vs 202;  $p=0.017$ ) y albúmina (2.4 gr/dl vs 3.1 gr/dl;  $p=0.002$ ), fueron significativamente más bajos.

En el análisis multivariado, el requerimiento de VMI y una puntuación alta de SOFA fueron identificados como factores asociados a mortalidad, sin embargo estos parámetros no son específicos de los pacientes con TB y son factores esperados en todos los pacientes que requieren ingreso a UTi. Se determinó que el riesgo de morir era 7.58 veces mayor en los pacientes que requirieron VMI (OR 7.58; intervalo de confianza [CI], 6.873– 8.167) [23].

## TRATAMIENTO

El régimen recomendado para la TB sensible a fármacos (isoniazida y rifampicina durante 6 meses, junto con pirazinamida y etambutol durante los primeros 2 meses) se estableció hace cuatro décadas, sin embargo, este régimen continúa siendo muy eficaz [11].

El tratamiento estándar implica la terapia de combinación de más de tres fármacos; de éstos la rifampicina (R) y la isoniazida (H) son fármacos de primera línea empleados en el tratamiento, con altas tasas de eficacia debido a su acción bactericida. Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad [11].

La pirazinamida (Z) y el etambutol (E) también hacen parte del esquema de primera línea, se excretan por vía renal y se asocian a neuritis óptica. Otros medicamentos empleados en el manejo son: fluoroquinolonas (por ejemplo, moxifloxacina), aminoglucósidos (por ejemplo, estreptomina o amikacina) y otros fármacos anti-TB de segunda línea, como cicloserina o protionamida. Los esquemas de tratamiento pueden ser cursos de 6-9 meses aunque en otros casos, la terapia se puede extender a 1 año o más (en meningitis el manejo es durante 1 año) [11].

## TRATAMIENTO EN LA UTI

Aunque el tratamiento es potencialmente tóxico, se recomienda que los pacientes ingresados a la UTI con sospecha de TB, inicien el tratamiento antes de que los resultados de las pruebas de diagnósticas estén disponibles ya que el inicio tardío puede resultar en la muerte. En los pacientes inmunocomprometidos, el índice de sospecha debe ser aún mayor. Una investigación diagnóstica apropiada, así como el conocimiento de las presentaciones clínicas y radiológicas de TB grave, pueden contribuir al diagnóstico y tratamiento precoz [8].

El tiempo desde la admisión hospitalaria hasta el inicio del tratamiento se evaluó en un solo estudio, el cual reportó una mediana de 4.3 días. En ese estudio retrospectivo, el tiempo desde la admisión hasta el inicio del tratamiento fue más corto en los pacientes con TB miliar en comparación con los casos de TB pulmonar ( $2.8 \pm 2.5$  días versus  $50 \pm 7$ ,  $p = 0.048$ ).

Además del tiempo, un tratamiento apropiado es un factor importante que puede afectar el desenlace del paciente. Se ha observado una mayor mortalidad en los pacientes que no reciben tratamiento óptimo incluyendo isoniazida y rifampicina [8.]

Existen varios puntos a señalar respecto al tratamiento de TB en pacientes críticos: la absorción enteral es incierta, y respecto a esto, es importante tener en cuenta que las concentraciones séricas bajas de medicamentos anti-TB se han asociado con resultados adversos, como por ejemplo, el fracaso al tratamiento, la recurrencia, la respuesta clínica lenta, la resistencia adquirida, y la muerte [11,27]; por otra parte, los niveles bajos de albúmina sérica, que son comunes en pacientes ingresados a la UTI, especialmente en pacientes coinfectados por VIH, se asocian con una reducción en la absorción de rifampicina (R) y etambutol (E), lo que genera niveles infraterapéuticos [11].

Otro punto importante, es que estos pacientes tienen mayor riesgo de toxicidad por fármacos y presentan disfunción orgánica, especialmente tienen altas tasas de disfunción hepática y renal, de tal forma, que pueden requerir regímenes alternativos (sin isoniazida y rifampicina), hasta la recuperación de la función hepática [8]. Todo lo anterior corrobora que el manejo de estos pacientes es un desafío terapéutico [11].

La incidencia de niveles subterapéuticos de los medicamentos anti-TB en pacientes en la UTI es desconocida, sin embargo, es razonable tener un bajo umbral para la monitorización terapéutica en estos pacientes, debido a los desenlaces desfavorables que se pueden presentar [27]. Es por esto, que en pacientes críticamente enfermos, se puede optar por la administración de terapia parenteral en las primeras 72 horas del manejo [11].

La variabilidad farmacocinética individual es frecuente, poco apreciada y difícil de predecir sin la monitorización terapéutica de fármacos. Recientemente se han descrito los umbrales farmacocinéticos asociados con un desenlace no favorable en el tratamiento de los pacientes con TB sensible a fármacos, de tal manera que el monitoreo terapéutico puede ser útil, pero se requiere de validación en una variedad de entornos y comorbilidades [27].

La tinción de muestras sanguíneas para el monitoreo terapéutico y las placas de multidrogas preenvasadas para pruebas de concentración mínima inhibitoria (CMI) representan áreas de innovación. La puesta en práctica de la farmacocinética tiene el potencial de mejorar los resultados en las formas de TB más difíciles de tratar, como la TB

multidrogoresistente (TB–MDR). Sin embargo, actualmente, los casos de TB en entornos endémicos son tratados con regímenes basados en el peso, a menudo en combinación de dosis fija y sin el beneficio de la monitorización farmacocinética [27].

Otro punto importante a señalar, es que los fármacos de segunda línea utilizados en el tratamiento de la TB-MDR son de mayor costo, tienen menos potencia y mayor toxicidad. Mientras que la duración del tratamiento suele ser de 6 meses para la TB sensible a fármacos, el tratamiento de la TB-MDR puede durar más de 20 meses [27].

Hoy en día, las medidas farmacocinéticas y farmacodinámicas más utilizadas para describir agentes antibacterianos, incluyendo aquellos con actividad anti-TB, son: la duración del tiempo en que una concentración de fármaco permanece por encima de la CMI ( $T > CMI$ ), la relación de la concentración máxima de fármaco con respecto a la CMI ( $C_{max} / CMI$ ) y la relación del área bajo la curva concentración - tiempo al final del intervalo de dosificación con respecto a la CMI ( $AUC_{0-24} / CMI$ ) [27].

La mayor parte de los estudios se han realizado en los fármacos de primera línea, incluyendo rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida. El mejor parámetro predictivo de actividad varía dependiendo el fármaco: isoniazida  $\rightarrow AUC/CMI > C_{max}/CMI$ , rifampicina  $\rightarrow AUC/CMI \sim C_{max}/CMI$ , etambutol y pirazinamida  $\rightarrow AUC/CMI$ . Las fluorquinolonas han demostrado ser dependientes de la concentración en la actividad  $AUC/CMI > C_{max}/CMI$  y los aminoglucósidos de  $AUC/CMI$ . El linezolid, carbapenémicos y amoxicilina – ácido clavulánico dependen principalmente del tiempo ( $T/CMI$ ) [27]. Las placas comercialmente para MTB ya están disponibles; estas placas pueden facilitar las pruebas farmacocinéticas y farmacodinámicas para los pacientes de TB fuera del ámbito de la investigación [27]. Los pacientes que más se benefician del monitoreo de fármacos, son los pacientes con VIH, diabetes mellitus, desnutridos y con compromiso hepático o renal [28].

## **HEPATOTOXICIDAD**

La hepatotoxicidad por medicamentos se relaciona con ciertos factores, dentro de los cuales se encuentran: la edad avanzada, la desnutrición, el alcoholismo, la coinfección por VIH y/o hepatitis viral. En la TB miliar es importante asegurarse de que la causa de la alteración del funcionamiento hepático no sea secundaria a la enfermedad ya que el

manejo puede cambiar; en estos casos puede ser necesario la realización de una biopsia hepática.

Las guías internacionales recomiendan suspender el tratamiento, cuando los niveles de transaminasas se encuentran por encima de tres a cinco veces el límite superior de lo normal o existe un aumento de las bilirrubinas renal [11].

En los casos en los que se suspende el tratamiento, es necesario el uso de otros fármacos relativamente no hepatotóxicos, como un aminoglucósido, etambutol (E) y una fluorquinolona. La etionamida y protionamida pueden ser una alternativa al uso de (E) ya que penetran bien a las meninges y no se asocian con toxicidad del nervio óptico. Debido a la importancia del uso de rifampicina (R) e isoniazida (H) en el tratamiento de la TB, estos fármacos son reintroducidos de forma secuencial una vez que mejoren las pruebas de funcionamiento hepático con una vigilancia estrecha posterior [11]. En pacientes con historia de hepatotoxicidad grave o prolongada, en quienes se ha introducido el manejo con R e H, se ha recomendado extender el manejo por 9 meses y no administrar manejo conjunto con pirazinamida (Z). El tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática descompensada y TB no es claro, sin embargo el régimen con una fluorquinolona, (E) y un aminoglucósido durante 18-24 meses con monitoreo estrecho, es sugerido [11].

## **NEFROTOXICIDAD**

El ajuste de dosis para el manejo con Z y E es necesario cuando la tasa de filtración glomerular es inferior (TFG)  $<30 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ . Los aminoglucósidos y la cicloserina pueden requerir un ajuste similar de la dosis. Respecto a los pacientes en terapia sustitutiva renal, no existe hasta el momento evidencia para el uso de los fármacos, por lo que se recomienda un manejo multidisciplinario, y si es posible, se debe monitorizar los niveles de los fármacos [11].

## **CORTICOSTEROIDES**

Los esteroides inhiben la liberación de citocinas inflamatorias, lo cual ayuda a disminuir el daño tisular y los síntomas constitucionales. Las únicas indicaciones para el uso de esteroides, señaladas en la mayoría de las guías internacionales, son: **a) TB meníngea**

**(TBM)** donde el uso de esteroides ayuda a reducir el riesgo de muerte o discapacidad y **b) TB pericárdica** donde ayudan a disminuir la cantidad de líquido pericárdico y la tasa de reacumulación. Los esteroides permiten que los fármacos antituberculosos penetren en los granulomas [8].

El ensayo más grande de los esteroides en TBM utiliza un esquema de reducción de dexametasona, Inicialmente por vía intravenosa a una dosis de 0.3 a 0.4 mg / kg / día (dependiendo de la gravedad de la meningitis) durante un tiempo de 6 a 8 semanas; Las guías británicas proponen el uso de prednisona 20 - 40 mg / día (o su equivalente) en un esquema de dosis-reducción. No existen comparaciones directas entre los diferentes tipos y dosis de esteroides en TBM [11].

Respecto a la evidencia del uso de esteroides en derrame pleural, resulta en una resolución más rápida del derrame, aproximadamente a las 4 semanas, sin embargo no existe diferencia en la presencia de líquido residual a 8 semanas ni en las tasas de mortalidad [11].

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las condiciones relacionadas con el ingreso a la UTI y las causas de mortalidad son poco conocidas; en los estudios ya realizados, la mayoría de éstos se han realizado en pacientes con TB pulmonar.

Los pacientes con TB ingresan a la UTI por diversos motivos, siendo la IRA la causa más frecuente encontrada en todos los estudios. En general, estos pacientes presentan una alta mortalidad especialmente en el contexto de IRA con requerimiento de VMI. Es común la presencia de múltiples comorbilidades y debido al estado de gravedad de los pacientes, tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones a lo largo de su estancia. Se han descrito factores pronósticos asociados a mortalidad por TB.

### **JUSTIFICACIÓN**

La TB continúa siendo un importante problema de salud pública tanto a nivel internacional como nacional ya que es la principal causa de muerte producida por un agente infeccioso único; es una enfermedad tratable, la cual requiere una intervención oportuna, especialmente en los pacientes críticamente enfermos, ya que el retraso en la terapia se asocia a una menor sobrevida.

Los casos TB que requieren manejo en la UTI son infrecuentes, sin embargo se asocian a un peor pronóstico. En general, los datos sobre la TB en la UTI son escasos; estos pacientes presentan peores desenlaces en comparación con los pacientes que experimentan neumonía no tuberculosa con requerimientos de ventilación mecánica. La mortalidad hospitalaria debida a insuficiencia respiratoria por TB se ha reportado hasta del 60% en comparación con insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía grave por otro agente etiológico, en la que la mortalidad se reporta en un 25%.

El INCMNSZ atiende una población con alto riesgo de desarrollar TB activa, en ocasiones con cuadros graves que ameritan manejo en terapia intensiva. En general en México y en el INCMNSZ, se conoce poco sobre las características, las complicaciones, el desenlace, así como de los retos terapéuticos que presentan los pacientes críticamente enfermos. La información en este sentido ayudará a normar conductas terapéuticas con beneficio a la población que se presente con formas graves de este padecimiento.

**OBJETIVO GENERAL:** Determinar las principales causas de ingreso y los factores asociados a mortalidad de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis en la unidad de cuidados intensivos y/o área de semicríticos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Describir las características clínicas y la presentación de TB en los pacientes que ingresan a la UTI.
- Describir las principales complicaciones de los pacientes con TB que ingresaron a la UTI.
- Determinar las principales comorbilidades de los pacientes.
- Identificar el número de días de estancia en UTI.
- Describir los esquemas de tratamiento que se emplearon en estos pacientes.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:**

- Retrospectivo, observacional, comparativo.

**LUGAR Y PERIODO DE ESTUDIO:**

- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Periodo 1993-2014.



## RECOLECCIÓN DE DATOS

- Búsqueda de registros base de datos del Laboratorio de Microbiología Clínica.
- Llenado de cuestionario diseñado a propósito del estudio.
- Llenado de base de datos.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO:

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con sospecha, diagnóstico o recaída de TB al momento de ingreso a la UTI o semicríticos, que cuenten con posterior confirmación microbiológica.
- Pacientes vírgenes al tratamiento o que se encuentren en fase intensiva.
- Admisión  $\geq$  48 horas de estancia hospitalaria.
- Expediente clínico disponible.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con sospecha de TB que no se haya confirmado microbiológicamente.
- Pacientes que se encuentre en fase de sostén del tratamiento anti-tuberculoso.

### Criterios de eliminación:

- Información insuficiente en el expediente clínico

## RECOLECCIÓN DE DATOS

- Recolección de la información mediante un cuestionario estandarizado.

## VARIABLES:

Los siguientes datos se obtuvieron de los expedientes clínicos:

- **Variables demográficas:** nombre, registro, sexo, edad, fecha de nacimiento, lugar de nacimiento, residencia, escolaridad, ocupación, consumo de alcohol, tabaquismo, otras drogas

- **Antecedentes personales patológicos:** comorbilidades (tratamiento y complicaciones), uso de esteroides.

- **Ingreso a la UTI:** fecha de ingreso, motivo de ingreso, días de estancia, APACHE II/ SOFA, requerimiento de VMI (duración e indicación), requerimiento de vasopresores (fármaco, dosis, duración), complicaciones (SIRA, STDA, LRA, NIH, NAV, diarrea por *clostridium difficile*, TEP, otras), coinfecciones (aislamientos y tratamiento), mortalidad (en UTI, a 30 días, causa de muerte, muerte relacionada a TB).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes
- Las variables continuas se expresaron en medianas, como medida de tendencia central y desviación estándar o intervalos intercuartilares.
- Se realizó un análisis bivariado entre los sobrevivientes versus fallecidos: Las variables categóricas se compararon con la prueba  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher y las variables continuas se compararon con la prueba t de student o U-mann Whitney.
- Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística con las variables con  $p \leq 0.20$  en el análisis bivariado o plausibilidad biológica para determinar los factores asociados a mortalidad, con valor de  $p \leq 0.05$  estadísticamente significativo.
- Este análisis se realizó en una base de datos, en la cual se capturó la información de cada paciente y se utilizó el software de STATA versión 11.2.

## RESULTADOS

Durante el período del estudio, se incluyeron en total 88 pacientes con ingreso a la UTI y/o semicríticos. La mortalidad en la UTI fue de 47.1% (41/87 pacientes; un paciente fue trasladado a otro centro de atención) y a 30 días de 52.9% (45/85 pacientes; 2 pacientes perdieron seguimiento).

### 1. Variables demográficas

En este estudio, el 55.6% de la población eran hombres (49/88). La mediana de edad fue de 38 años. La mediana de IMC fue de 20.3 kg/m<sup>2</sup>. El 55.6% eran originarios de la ciudad de México y el 52.5% residían en la ciudad de México. Respecto a la escolaridad, la mayoría habían cursado la primaria (38.6%), seguido por secundaria (23.8%) y

preparatoria (15.9%). El 29.5% de los pacientes se dedicaba al hogar y el 19.3% estaban desempleados. Respecto al consumo de drogas, el alcoholismo se reportó en 26.4%, tabaquismo 31.1% y consumo de otras drogas en 12.6%, dentro de éstas, la marihuana fue la droga más frecuente en 81.8%. El hacinamiento se reportó en el 20% (**Tabla 1**).

## **2. Comorbilidades**

La comorbilidad más frecuente fue la infección por VIH en 25% (22/88), seguido por diabetes Mellitus en 22.7%, hipertensión arterial sistémica 19.3% y enfermedad del tejido conectivo en 18.1%, siendo el lupus eritematoso sistémico la más frecuente 62.5% de éstas. Otras comorbilidades fueron: hepatopatía crónica 12.5 % (cirrosis 10.2%), enfermedad renal crónica 9% e insuficiencia cardíaca congestiva en 7.9%. La desnutrición se reportó en 39.7%. Únicamente el 2.2% de los pacientes eran trasplantados (2/88).

Respecto a la infección por VIH, el 86.3% tenían diagnóstico previo, sin embargo, únicamente el 22.7% se encontraba recibiendo terapia antiretroviral. El recuento promedio de linfocitos CD4 fue de 23 células/ mm<sup>3</sup> (12-51); el 94.7% de los pacientes tenían < 200 células y el 73.6% < 50 células. La mediana de carga viral fue de 511885.5 126654 – 1284027 copias (**Tabla 2**).

## **3. Uso de esteroides e inmunosupresores**

Al momento del ingreso a UTI 26.1% (23/88) de los pacientes recibía manejo con esteroide, con dosis mediana de prednisona de 20 mg y dosis máxima de 25 mg/día. Respecto al uso de otros inmunosupresores se reportaron: Hidroxicloroquina 10.2%, Ciclofosfamida 6.9%, Azatioprina 6.8%, Metrotexate 4.5%, Micofenolato 4.5%, ciclosporina 1.1% (**Tabla 3**).

## **4. Tuberculosis**

El 16.2% (14/86 pacientes) tenían COMBE positivo. El 32.1% de los pacientes tenían prueba de PPD, sin embargo en ninguno se reportó induración. Ningún paciente recibió profilaxis con isoniazida.

Respecto a la etiología, el 75% de los casos fue causa por MTB y el 25% por M. Bovis. Respecto a la sensibilidad, el 84% de los casos eran pansensibles (sensibles a los cuatro fármacos de primera línea) y 3.4% Multidrogoresistente. La resistencia a un solo fármaco mostró los siguientes resultados: estreptomycin 11.3%, isoniazida 9%, etambutol 3.4%, rifampicina 3.4%.

En relación a la forma de enfermedad, lo más frecuente era el compromiso pulmonar y extrapulmonar simultáneo en 48.8% de los casos; La TB pulmonar exclusiva se presentó en 31.8% y la TB extrapulmonar en 19.3%. La TB diseminada se reportó en 46.5%. Las principales formas de TB extrapulmonar fueron: meníngea (27.2%), ganglionar (14.7%), intestinal (14.7%), urogenital (13.6%), peritoneal (10.2%), hígado (7.9%) (**Tabla 4**).

## **5. Ingreso a UTI y/o semicríticos**

### **- Motivo de ingreso**

La principal causa de ingreso a la UTI fue la IRA en 45.4% (40/88 pacientes). La segunda fue choque séptico (19.3%) seguido de alteración del estado de alerta (17%). Otras causas fueron sepsis abdominal (4.5%), sangrado de tubo digestivo (3.4%), choque hipovolémico (2.2%) y choque cardiogénico (2.2%). Causas menos frecuentes fueron: exacerbación de insuficiencia cardíaca, hipertensión endocraneana, crisis suprarrenal, choque distributivo y neuroinfección.

La mediana de estancia en UTI fue de 10 días (4 – 15.5). La mediana de APACHE II fue de 16 puntos (12 -20) y SOFA de 8 puntos (6 -10)

El 37.5% de los pacientes (33/88) tenían diagnóstico de TB previo al ingreso a UTI y el 31.8% recibía manejo anti-TB (28/88 pacientes). El 9% de los casos correspondía a recaída y el 2.2% convirtió a multidrogo- resistente (**Tabla 5**).

## **6. Laboratorios**

Todos los pacientes a su ingreso tenían anemia, con una mediana de hemoglobina de 10.2 gr/dL (8.5 – 11.8). De igual forma, todos tenían hipoalbuminemia, con una mediana de albúmina sérica de 1.8 gr/dL (1.4 – 2.5) (**Tabla 6**).

## **7. Uso de vasopresores, uso de esteroides y requerimiento de VMI**

El 75% de los pacientes (66/88) requirió manejo con vasopresores, siendo la noradrenalina el fármaco que más se utilizó (72.7%), con dosis máxima de 0.36 gammas y mediana de uso de 4 días. El segundo vasopresor más utilizado fue la dopamina (37.8%), con dosis máxima de 12.4 gammas y mediana de uso de 3 días. La dobutamina y la adrenalina se utilizaron en menor frecuencia, 19.7% y 12.1%, respectivamente.

El 80.6% de los pacientes recibió manejo con esteroides a lo largo de la estancia en la UTI (71/88 pacientes), con dosis máxima equivalente a 50 mg de prednisona.

El 79.5% de los pacientes (70/88) requirió intubación orotraqueal, siendo la IRA la principal indicación (62.8%), seguido de la protección de la vía aérea por alteración del estado de alerta y/o choque séptico (37.1%). La mediana de tiempo de VMI fue de 8 días (3 – 15). Se realizó traqueostomía en el 20% de los pacientes (**Tabla 7**).

## **8. Complicaciones en UTI**

En general las complicaciones se presentaron en el 86.3% de los pacientes (76/88), siendo el choque séptico la complicación más común en 76.3% (58/76 pacientes). Otras complicaciones fueron: lesión renal aguda 59.2% (solamente el 3.9% requirió terapia de remplazo renal), NIH 52.6%, NAV 36.8%, SIRA 31.5%, sangrado de tubo digestivo (STD) 31.5%, coagulación intravascular diseminada (CID) 15.7% y neumotórax 13.1% (**Tabla 8**).

## **9. Manejo anti-TB**

El 85.2% de los pacientes recibió manejo anti-TB durante la estancia en UTI (75/88 pacientes). De éstos, el 93.3% (70/75 pacientes) recibió manejo de primera línea y el 30.6% (23/75 pacientes) manejo de segunda línea.

Respecto a los fármacos de segunda línea, se utilizaron: grupo 2: Amikacina 95.6%, grupo 3: Moxifloxacina 65.2%, ofloxacina 21.7%, grupo 4: etionamida 4.3%, grupo 5: Meropenem 43.4%, Imipenem 30.4% y linezolid 34.7%.

Las principales indicaciones de segunda línea fueron hepatotoxicidad (26%), ausencia de mejoría clínica (26%), ayuno (13%), MDR (8.7%), recaída (8.7%) y cirrosis (8.7%).

Respecto a la vía de administración de los fármacos, se obtuvieron los siguientes datos: vía nasointestinal 53.3%, intravenosa 30.6%, oral 21.3% y nasogástrica 20%. La hepatotoxicidad se reportó en el 14.6% de los casos (**Tabla 9**).

## **10. Coinfecciones**

Las coinfecciones se presentaron en el 78.4%, la más frecuente fue la neumonía (81.1%), seguida de infección de vías urinarias (23.1%) y sepsis abdominal (15.9%). Otras menos frecuentes fueron neuroinfección, infección de tejidos blandos y bacteremia (**Tabla 10**).

## **11. Aislamientos/antimicrobianos**

Se encontró aislamiento diferente a TB en el 51.1% de los pacientes. De estos las principales infecciones bacterianas agregadas fueron: Enterobacterias 44.4%, bacilos

gram negativos no fermentadores 28.8% y Enterococcus en 11.1%. El 88.6% (78/88 pacientes) utilizó antimicrobianos diferentes al manejo antituberculoso (**Tabla 11**).

## **12. Desenlaces**

La mortalidad en la UTI fue de 47.1% (41/87 pacientes) y a 30 días del 52.9% (45/85 pacientes). La principal causa de muerte fue choque séptico 57.7%, seguido de IRA/SIRA 26.6% y choque hipovolémico 8.8%. Otras causas fueron taquicardia ventricular, hipertensión endocraneana y síndrome hepatorenal. La mortalidad secundaria a TB se reportó en el 93.3% de los pacientes (**Tabla 12**).

### **Análisis bivariado**

Se realizó la comparación entre los no sobrevivientes (N=41) versus (vs) los sobrevivientes (N=47). Del total de pacientes del sexo masculino, el 65.9% sobrevivió, mientras que el 43.9% falleció. No se encontró diferencia en la presencia de las diferentes comorbilidades entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes. La enfermedad por MTB fue más frecuente en los no sobrevivientes; de igual forma, los pacientes con TB pansensible fallecieron más. No hubo diferencia en los pacientes con TB- MDR. Los pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar tuvieron mayor mortalidad (58.1% vs 41.8%). La puntuación de APACHE II y SOFA fue más alta en los pacientes que fallecieron; respecto al APACHE II se encontró una mediana de 18 vs 13 puntos y en la puntuación de SOFA 9 vs 6 puntos.

Los pacientes que recibían tratamiento anti-TB previo a UTI durante un mayor número de días fallecieron menos (mediana de 13 días vs 21 días,  $p=0.043$ ). Dentro de los estudios laboratorio, los niveles de DHL y ALT fueron más altos en los no sobrevivientes; no se encontraron diferencias en el resto de los estudios.

Los pacientes con requerimiento de vasopresores, VMI y complicaciones durante la estancia en UTI tuvieron mayor mortalidad. Dentro de las complicaciones, las significativas fueron SIRA ( $p=0.008$ ), lesión renal aguda ( $p=0.029$ ) y CID ( $p=0.003$ ).

Respecto al tratamiento, no hubo diferencia en los pacientes que recibieron terapia de primera o segunda línea. Los pacientes que recibieron la terapia anti-TB por vía oral presentaron menor mortalidad (5.5% vs 35.9%).

Los no sobrevivientes presentaron más coinfecciones y por ende tuvieron mayor número de aislamientos (diferentes a TB) microbiológicos. Dentro de las coinfecciones más

frecuentes en los no sobrevivientes se encuentran: neumonía, IVU y Neuroinfección. La sepsis abdominal se asoció con menor mortalidad (**Tablas 13 a 23**).

### Análisis multivariado

Las variables con  $p \leq 0.20$  en el análisis bivariado o las variables con plausibilidad biológica se utilizaron para realizar el análisis multivariado, con un valor de  $p \leq 0.05$  estadísticamente significativo. En el análisis multivariado las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en UTI fueron: **TB diseminada** ( $p=0.032$ ), **SIRA** ( $p=0.015$ ) y la puntuación de **APACHE II** ( $p=0.002$ ). El **sexo masculino** se encontró como factor protector ( $p=0.060$ ) (**Tabla 24**).

### TABLAS

**Tabla 1. Características demográficas**

Variable	Mediana n/N	RIC 25%-75% %
<b>Demográficas</b>		
Sexo	49/88 (hombres) 39/88 (mujeres)	55.6 44.3
Edad	38	28 – 58
Peso	52.3	43.5 – 62.4
Talla	1.60	1.55 – 1.70
IMC	20.3	16.6 – 23.35
<b>Origen</b>		
Ciudad de México	49/88	55.6
Estado de México	9/88	10.2
Guanajuato	4/88	4.5
Guerrero	4/88	4.5
Michoacán	4/88	4.5
Hidalgo	4/88	4.5
Puebla	3/88	3.4
Veracruz	3/88	3.4
Morelos	1/88	1.1
Oaxaca	1/88	1.1
Tlaxcala	1/88	1.1
3Tabasco	1/88	1.1
Chiapas	1/88	1.1
Baja california sur	1/88	1.1
Extranjero	1/88	1.1
Desconocido	1/88	1.1
<b>Residencia</b>		
Ciudad de México	46/88	52.2
Estado de México	20/88	22.7
Guerrero	4/88	4.5
Hidalgo	4/88	4.5

Guanajuato	2/88	2.2
Puebla	2/88	2.2
Morelos	2/88	2.2
Michoacán	1/88	1.1
Veracruz	1/88	1.1
Oaxaca	1/88	1.1
Tabasco	1/88	1.1
Chiapas	1/88	1.1
Baja california sur	1/88	1.1
Extranjero	1/88	1.1
Desconocido	1/88	1.1
<b><u>Escolaridad</u></b>		
Primaria	34/88	38.6
Secundaria	21/88	23.8
Preparatoria	14/88	15.9
Licenciatura	10/88	11.3
Técnico	4/88	4.5
Analfabeta	4/88	4.5
Desconocido	1/88	1.1
<b><u>Ocupación</u></b>		
Hogar	26/88	29.5
Desempleado	17/88	19.3
Trabajo rural	4/88	4.5
Oficina	5/88	5.6
Trabajador de la salud	2/88	2.2
Jubilado	3/88	3.4
Mantenimiento/mecánico	3/88	3.4
Comerciante	7/88	7.9
Preso	2/88	2.2
Servicio de limpieza	4/88	4.5
Chofer	1/88	1.1
Profesor	1/88	1.1
Construcción	3/88	3.4
Estudiante	8/88	9
Trabajo textil	2/88	2.2
Alcohol	23/87	26.4
Tabaquismo	28/87	32.1
Humo de leña	11/87	12.6
<b><u>Otras drogas</u></b>	11/87	12.6
Marihuana	9/11	81.8
Cocaína	8/11	72.7
Adicionales	3/11	27.2
Hacinamiento	15/75	20



**Tabla 2. Comorbilidades**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Comorbilidades</b>		
Desnutrición	35/88	39.7
<b>VIH</b>	22/88	25
Diagnóstico previo	19/22	86.3
Tratamiento previo	5/22	22.7
Tiempo de evolución ( días)	60	15 – 1825
Recuento CD4 ( cells/ mm <sup>3</sup> )	23	12 – 51
CD4 < 200 cells/ mm <sup>3</sup>	18/19	94.7
CD4 < 50 cells/ mm <sup>3</sup>	14/19	73.6
Carga viral	511885.5	126654 – 1284027
<b>Diabetes Mellitus</b>	20/88	22.7
Diabetes Mellitus tipo 2	17/20	85
HAS	17/88	19.3
Enf. Tejido conectivo	16/88	18.1
<b><u>Etiología ETC</u></b>		
LEG	10/16	62.5
AR	3/16	18.7
Dermatomiositis	1/16	6.2
Esclerodermia	1/16	6.2
Síndrome de Sjogren	1/16	6.2
Hepatopatía crónica	11/88	12.5
Cirrosis	9/88	10.2
Child Pugh clase C	5/9	55.5
<b><u>Etiología enf hepática</u></b>		
Alcohólica - nutricional	3/10	30
Criptogénica	2/10	20
Hepatitis autoinmune	2/10	20
VHB	1/10	10
VHC	1/10	10
Cirrosis biliar primaria	1/10	10
<b>Enf. Renal crónica</b>	8/88	9
Nefropatía diabética	6/8	75
Nefropatía hipertensiva	1/8	12.5
Nefritis lúpica	1/8	12.5
ICC	7/88	7.9
EPOC	3/88	3.4
IAM	3/88	3.4
EVC	4/88	4.5
Trasplante	2/88	2.2
Neoplasia hematológica	2/88	2.2
Neoplasia sólida	7/88	7.9

**Tabla 3. Uso de esteroides e inmunosupresores**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
Uso de esteroides	23/88	26.1
Dosis actual prednisona ( mg)	20	10 – 60
Dosis máxima ( mg)	25	10 – 60
<b>Bolos de MPN</b>	11/88	12.5
Número Bolos MPN	3	3 – 3
Dosis bolo MPN (mg)	850	500 – 1000
<b>Ciclofosfamida</b>	6/87	6.9
Dosis CFM (mg)	1000	1000 – 1200
<b>Azatioprina</b>	6/88	6.8
Dosis Azatioprina ( mg)	100	50 – 125
<b>Ciclosporina</b>	1/88	1.1
Dosis ciclosporina (mg)	280	280 – 280
<b>Metrotexate</b>	4/88	4.5
Dosis MTX ( mg)	12.5	8.75 – 13.75
<b>Micofenolato</b>	4/88	4.5
Dosis MMF (mg)	1750	1250 – 2250
<b>Hidroxicloroquina</b>	9/88	10.2
Dosis HQ (mg)	200	200 – 400
<b>Biológicos</b>	0/88	0

**Tabla 4. Tuberculosis**

<b>Variable Tuberculosis</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
Combe	14/86	16.2
PPD	28/87	32.1
PPD (mm)	0	0 – 0
Profilaxis INH	0/88	0
Mycobacterium tuberculosis	66/88	75
Mycobacterium Bovis	22/88	25
Pansensible	74/88	84
Multidrogoresistente	3/88	3.4
Resistencia a isoniazida	8/88	9
Resistencia a Rifampicina	3/88	3.4
Resistencia a estreptomycin	10/88	11.3
Resistencia a etambutol	3/88	3.4
TB pulmonar	28/88	31.8
TB pulmonar + extrapulmonar	43/88	48.8
TB extrapulmonar	17/88	19.3
TB diseminada	41/88	46.5
<b><u>TB extrapulmonar</u></b>		
Ganglionar	13/88	14.7
Pleural	4/88	4.5
Meníngea	24/88	27.2
Urogenital	12/88	13.6
Intestinal	13/88	14.7
Hígado	7/88	7.9
Bazo	5/88	5.6
Peritoneal	9/88	10.2
Pericárdica	2/88	2.2
Suprarrenal	1/88	1.1
Cutánea	1/88	1.1
Tiempo de tratamiento previo a UTI (días)	16.5	8.5 – 30

**Tabla 5. Ingreso a UTI. Motivo de ingreso. Puntaje SOFA/APACHE II**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Motivo de ingreso</b>		
IRA	40/88	45.4
Choque séptico	17/88	19.3
Alteración estado mental	15/88	17
Sepsis abdominal	4/88	4.5
Sangrado tubo digestivo	3/88	3.4
Choque hipovolémico	2/88	2.2
Choque cardiogénico	2/88	2.2
Exacerbación ICC	1/88	1.1
HT endocraneana	1/88	1.1
Crisis suprarrenal	1/88	1.1
Choque distributivo	1/88	1.1
Neuroinfección	1/88	1.1
UTI días	8	4 – 15.5
APACHE II	16	12 -20
SOFA	8	6 – 10
Tenía dx previo TB	33/88	37.5
Tratamiento previo TB	28/88	31.8
Recaída	8/88	9
Convirtió MDR	2/88	2.2

**Tabla 6. Ingreso a UTI. Estudios de laboratorio.**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Episodio ingreso a UTI</b>		
<b>Laboratorios</b>		
Sodio (mEq/L)	135	130 – 138
Potasio (mEq/L)	3.86	3.47 – 4.5
Cloro (mEq/dL)	104	98.5 – 109.5
CO2 (mEq/dL)	21	18.5 – 24
BUN (mg/dL)	18	12.2 – 27
Creatinina (mg/dL)	0.8	0.52 – 1.47
Glucosa (mg/dL)	116	91 – 146
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	8050	4900 – 12300
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	6801	3307 – 10679
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	379	177 – 617.5
Hemoglobina (gr/dL)	10.2	8.5 – 11.8
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	165500	89500 – 253500
INR	1.27	1.1 – 1.5
Albúmina (gr/dL)	1.86	1.4 – 2.5
AST (UI/L)	35.5	23.5 – 58
ALT (UI/L)	26	16 – 44.5
DHL	259	205.5 – 416.5
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	131	73 – 231
Bilirrubina total (mg/dL)	0.93	0.57 – 1.48
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.4	0.2 – 0.77
pH	7.38	7.34 – 7.44
Lactato	2.3	1.5 – 3.4

**Tabla 7. Uso de vasopresores, esteroides y requerimiento de VMI**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b><u>Uso de vasopresores</u></b>	<b>Episodio en UTI</b>	
<b>Noradrenalina</b>	66/88	75
Dosis máxima (gammas)	48/66	72.7
Duración (días)	0.36	0.16 – 0.95
<b>Dobutamina</b>	4	2 – 7
Dosis máxima (gammas)	13/66	19.7
Duración (días)	7	5 – 11
<b>Dopamina</b>	3	1 – 5
Dosis máxima (gammas)	25/66	37.8
Duración (días)	12.4	10 – 16.6
<b>Adrenalina</b>	3	2 – 8
Dosis máxima (gammas)	8/66	12.1
Duración (días)	0.29	0.2 – 0.9
<b>Esteroides en UTI</b>	3	3 – 7
Dosis máxima prednisona (mg)	71/88	80.6
Ventilación mecánica invasiva	50	50 – 100
<b><u>Indicación VMI</u></b>	70/88	79.5
Insuficiencia respiratoria	44/70	62.8
Protección vía aérea	26/70	37.1
Días VMI	8	3 – 15
Traqueostomía	14/70	20

**Tabla 8. Complicaciones durante la estancia en UTI y/o semicríticos**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Estancia en UTI y/o semicríticos</b>		
<b>Complicaciones en UTI</b>	76/88	86.3
Choque séptico	58/76	76.3
Lesión renal aguda	45/76	59.2
Terapia remplazo renal	3/76	3.9
NIH	40/76	52.6
NAV	28/76	36.8
SIRA	24/76	31.5
STD	24/76	31.5
CID	12/76	15.7
Neumotórax	10/76	13.1
TEP	3/76	3.9
Infección asociada a catéter	2/76	2.6
<i>Clostridium difficile</i>	2/76	2.6

**Tabla 9. Manejo anti-TB durante la estancia en UTI y/o semicríticos**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Tratamiento anti – TB</b>		
Manejo anti-TB en UTI	75/88	85.2
Primera línea	70/75	93.3
Segunda línea	23/75	30.6
<b><u>Fármacos segunda línea</u></b>		
<b>Grupo 2 OMS</b>		
Amikacina	22/23	95.6
<b>Grupo 3 OMS</b>		
Moxifloxacina	15/23	65.2
Ofloxacina	5/23	21.7
Ciprofloxacina	1/23	4.3
<b>Grupo 4 OMS</b>		
Etionamida	1/23	4.3
<b>Grupo 5 OMS</b>		
Imipenem	7/23	30.4
Meropenem	10/23	43.4
Linezolid	8/23	34.7
Amoxicilina-ácido clavulánico	1/23	4.3
<b><u>Indicación segunda línea</u></b>		
Hepatotoxicidad	6/23	26
Sin mejoría clínica	6/23	26
Ayuno	3/23	13
Multidrogoresistente	2/23	8.7
Recaída	2/23	8.7
Cirrosis	2/23	8.7
Probable micobacterias atípicas	1/23	4.3
Resistencia a isoniazida	1/23	4.3
<b><u>Vía de administración</u></b>		
Oral	16/75	21.3
Nasogástrica	15/75	20
Nasoenteral	40/75	53.3
Intramuscular	1/75	1.3
Intravenosa	23/75	30.6
Gastrostomía	2/75	2.6
Efectos adversos (Hepatotoxicidad)	11/75	14.6



**Tabla 10. Coinfecciones durante la estancia en UTI y/o semicríticos**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Coinfecciones</b>	69/88	78.4
Neumonía	56/69	81.1
IVU	16/69	23.1
Sepsis abdominal	11/69	15.9
Neuroinfección	6/69	8.7
Infección de tejidos blandos	3/69	4.3
Bacteremia	2/69	2.9
<b>Otras</b>	9/69	13
Candidemia	3/9	33
Gastroenteritis ( <i>Cryptosporidium parvum</i> )	1/9	11.1
Sinusitis	1/9	11.1
Candidiasis esofágica	1/9	11.1
Criptocococcis sistémica	1/9	11.1
Neurosífilis	1/9	11.1
Mielocultivo	1/9	11.1

**Tabla 11. Aislamientos y antimicrobianos durante la estancia en UTI y/o semicríticos**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Aislamientos</b>	45/88	51.1
<b><u>Microorganismo</u></b>		
Enterobacterias	20/45	44.4
Bacilos gram negativos no fermentadores	13/45	28.8
Enterococcus	5/45	11.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/45	8.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3/45	6.6
Streptococcus	2/45	4.4
Diplococos gram-negativos	1/45	2.2
Hongos	18/45	40
Influenza	1/45	2.2
Parásitos	1/45	2.2
<b>Antimicrobianos en UTI</b>	78/88	88.6
Glicopéptido (vancomicina)	46/78	58.9
Penicilina	12/78	15.3
Penicilina + inhibidores betalactamasa	18/78	23
Carbapenémicos	35/78	44.8
Aminoglucósidos	24/78	30.7
Cefalosporinas	40/78	51.2
Trimetoprim sulfametoxazol	14/78	17.9
Macrólidos	32/78	41
Oxazolidinonas (linezolid)	2/78	2.5
Colistina	3/78	3.8
Oseltamivir	6/78	7.6
Quinolonas	6/78	7.6
Lincosamida (clindamicina)	8/78	10.2
Nitroimidazol	5/78	6.4
Antifúngicos	28/78	35.9
Nitazoxanida	1/78	1.2
Vancomicina oral	1/78	1.2

**Tabla 12. Desenlaces: mortalidad en UTI y a 30 días.**

<b>Variable</b>	<b>Mediana n/N</b>	<b>RIC 25%-75% %</b>
<b>Desenlaces</b>		
Mortalidad en UTI	41/87	47.1
Mortalidad en piso	4/86	4.6
Mortalidad a 30 días	45/85	52.9
<b>Causa de defunción</b>		
Choque séptico	26/45	57.7
Insuficiencia respiratoria/SIRA	12/45	26.6
Choque hipovolémico	4/45	8.8
Taquicardia ventricular	1/45	2.2
Hipertensión endocraneana	1/45	2.2
Síndrome hepatorenal	1/45	2.2
<b>Mortalidad secundaria a TB</b>	42/45	93.3

## ANÁLISIS BIVARIADO

**Tabla 13. Variables demográficas. Comparación no sobrevivientes versus sobrevivientes.**

Variables demográficas	No-sobreviviente	Sobreviviente	Valor de p
	n/N (%) Mediana (RIC) N=41	n/N (%) Mediana (RIC) N=47	
Sexo (Hombres)	18/41 (43.9)	31/47 (65.9)	0.038
Edad	48 (29-54)	37 (28-59)	0.560
Peso	50 (44 – 62.8)	54 (43 – 62)	0.580
Talla	1.58 (1.53 – 1.68)	1.64 (1.58 – 1.70)	0.033
IMC	20.6 (17 – 23.5)	20.2 (15.8 – 23.3)	0.657
Alcohol	11/40 (27.5)	12/47 (25.5)	0.836
Tabaquismo	10/40 (25)	18/47 (38.3)	0.186
Humo de leña	7/40 (17.5)	4/47 (8.51)	0.209
<b>Otras drogas</b>	4/40 (10)	7/47 (14.8)	0.494
Marihuana	4/4 (100)	5/7 (71.4)	0.237
Cocaína	3/4 (75)	5/7 (71.4)	0.898
Adicionales	1/4 (25)	2/7 (28.5)	0.898
Hacinamiento	6/32 (18.7)	9/43 (20.9)	0.815

**Tabla 14. Comorbilidades. Comparación no sobrevivientes versus sobrevivientes.**

<b>Variable Comorbilidades</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=41</b>	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=47</b>	
Desnutrición	18/41 (43.9)	17/47 (36.1)	0.460
<b>VIH</b>	9/41 (21.9)	13/47 (27.6)	0.537
Diagnóstico previo	9/9 (100)	10/13 (76.9)	0.121
Tratamiento anti – VIH	0/9 (0)	5/13 (38.4)	0.034
Tiempo de evolución ( días)	18 (15 – 60)	270 (24 – 1825)	0.218
Recuento CD4 (cells/ mm <sup>3</sup> )	36.5 (19 – 142)	23 (12 – 42)	0.510
CD4 < 200 cells/ mm <sup>3</sup>	5/6 (83.3)	13/13 (100)	0.130
CD4 < 50 cells/ mm <sup>3</sup>	3/6 (50)	11/13 (84.6)	0.111
Carga viral	523771 (15778 – 6200000)	500000 (126654 – 1300000)	0.937
<b>Diabetes mellitus</b>	9/41 (21.9)	11/47 (23.4)	0.871
Diabetes mellitus 2	8/9 (88.8)	9/11(81.8)	0.660
Neoplasia hematológica	1/41 (2.4)	1/47 (2.1)	0.922
Neoplasia sólida	2/41 (4.8)	5/47 (10.6)	0.319
Cirrosis	6/41 (14.6)	3/46 (6.5)	0.215
Enfermedad hepática	8/41 (19.5)	3/47 (6.3)	0.063
Enfermedad renal	3/41 (7.3)	5/47 (10.6)	0.589
HAS	6/41 (14.6)	11/47 (23.4)	0.299
Insuficiencia cardíaca	4/41 (9.7)	3/47 (6.3)	0.560
Enfermedad tejido conectivo	5/41 (12.2)	11/47 (23.4)	0.174
IAM	1/41 (2.4)	2/47 (4.2)	0.640
EPOC	1/41 (2.4)	2/47 (4.2)	0.640
EVC	1/41 (2.4)	3/47 (6.3)	0.376
Trasplante	1/41 (2.4)	1/47 (2.4)	0.922
Otras enfermedades	11/41 (26.8)	21/47 (44.6)	0.082

**Tabla 15. Uso de inmunosupresores. Comparación no sobrevivientes versus sobrevivientes.**

<b>Uso de inmunosupresores</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	n/N (%) Mediana (RIC) <b>N=41</b>	n/N (%) Mediana (RIC) <b>N=47</b>	
Inmunosupresores	7/41 (17%)	14/47 (29.7)	0.163
Esteroides	7/41(17%)	16/47 (34)	0.071
Dosis actual prednisona (mg)	40 (10 – 100)	17.5 (8.75 – 32.5)	0.129
Dosis máxima ( mg)	60 (10 – 100)	24.5 (11.2 – 60)	0.279
Prednisona	6/7 (85.7)	15/16 (93.7)	0.529
Metilprednisolona	1/7 (14.2)	0/16 (0)	0.122
<b>Ciclofosfamida</b>	2/40 (5)	4/47 (8.5)	0.520
Dosis (mg)	750 (750 – 750)	1100 (1000 – 1600)	0.146
<b>Azatioprina</b>	3/41 (7.3)	3/47 (6.3)	0.862
Dosis (mg)	50 (50 – 100)	125 (100 – 150)	0.072
<b>Ciclosporina</b>	0/41 (0)	1/47 (2.1)	0.348
<b>Metrotexate</b>	0/41 (0)	4/47 (8.5)	0.056
<b>Micofenolato</b>	1/41 (2.4)	3/47 (6.3)	0.376
Dosis (mg)	2500 (2500 – 2500)	1500 (1000 – 2000)	0.179
<b>Hidroxicloroquina</b>	2/41 (4.8)	7/47 (14.8)	0.122
Dosis (mg)	200 (200 – 200)	400 (200 – 400)	0.176

**Tabla 16. Diagnóstico de TB. Comparación no sobrevivientes versus sobrevivientes.**

Diagnóstico de TB	No-sobreviviente	Sobreviviente	Valor de p
	n/N (%) Mediana (RIC) N=41	n/N (%) Mediana (RIC) N=47	
Combe	8/40 (20)	6/46 (13)	0.383
PPD	15/40 (37.5)	13/47 (27.6)	0.328
PPD (mm)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0.883
Mycobacterium tuberculosis	35/41 (85.3)	31/47 (65.9)	0.036
Pansensible	39/41 (95.1)	35/47 (74.4)	0.008
Multidrogoresistente	1/41 (2.4)	2/47 (4.2)	0.640
Resistencia a isoniazida	1/41 (2.4)	7/47 (14.8)	0.043
Resistencia a Rifampicina	1/41 (2.4)	2/47 (4.2)	0.640
Resistencia a estreptomycin	2/41 (4.8)	8/47 (17)	0.074
Resistencia a etambutol	1/41 (2.4)	2/47 (4.2)	0.640
TB pulmonar + extrapulmonar	25/43 (58.1)	18/43 (41.8)	0.005
TB diseminada	23/41 (56.1)	17/47 (36.1)	0.061
<b><u>TB extrapulmonar</u></b>			
Ganglionar	3/41 (7.3)	10/47 (21.2)	0.066
Pleural	2/41 (4.8)	2/47 (4.2)	0.889
Menígea	12/41 (29.2)	12/47 (25.5)	0.695
Urogenital	8/41 (19.5)	4/47 (8.5)	0.134
Intestinal	2/41 (4.8)	11/47 (23.4)	0.015
Hígado	4/41 (9.7)	3/47 (6.3)	0.560
Bazo	4/41 (9.7)	1/47 (2.1)	0.123
Peritoneal	2/41 (4.8)	7/47 (14.8)	0.122

**Tabla 17. Ingreso a UTI: motivo de ingreso. Puntaje SOFA/APACHE II. No sobrevivientes versus sobrevivientes.**

<b>Ingreso a UTI</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=41</b>	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=47</b>	
Motivo de ingreso			
UTI días	8 (4-15)	8 (4-18)	0.870
APACHE II	18 (15.5 – 21)	13 (10 – 16.5)	0.0001
SOFA	9 (7.5 – 11)	6 (4 –8.5)	0.0001
Tenía dx previo TB	13/41 (31.7)	20/47 (42.5)	0.294
Tratamiento previo TB	10/41 (24.3)	18/47 (38.3)	0.162
Tratamiento anti-TB previo a UTI (días)	13 (5 – 16)	21 (10 – 52)	0.043
Recaída	3/41 (7.3)	5/47 (10.6)	0.589
Convirtió MDR	0/41 (0)	2/47 (4.2)	0.182



**Tabla 18. Laboratorios. No sobrevivientes versus sobrevivientes**

<b>Ingreso a UTI</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=41</b>	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=47</b>	
<b><u>Laboratorios</u></b>			
Sodio (mEq/L)	135 (131 – 138)	135 (129 – 138)	0.766
Potasio (mEq/L)	3.7 (3.3 – 4.5)	3.9 (3.5 – 4.4)	0.313
Cloro (mEq/dL)	104 (100 – 106.8)	104 (96.9 – 110)	0.824
CO2 (mEq/dL)	21.9 (19.8 – 24.2)	20.9 (17 – 23)	0.191
BUN (mg/dL)	16.1 (10.7 – 33)	20 (13 – 27)	0.384
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.49 – 1)	0.85 (0.6 – 1.68)	0.076
Glucosa (mg/dL)	123 (96 – 156)	113.5 (88 – 134)	0.434
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	8800 (5600 – 12700)	7300 (4300 – 12200)	0.248
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	7700 (3293 – 10805)	6364 (3321 – 9765)	0.454
Linfocitos (mm <sup>3</sup> )	333 (122.4 – 568)	435.5 (224 – 627)	0.218
Hemoglobina (gr/dL)	9.6 (8.6 – 10.8)	10.5 (8.4 – 13)	0.144
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	151000 (82000 – 212000)	181000 (108000 – 284000)	0.106
INR	1.3 (1.1 – 1.8)	1.2 (1.1 – 1.4)	0.093
Albúmina (gr/dL)	1.8 (1.2 – 2.2)	2.1 (1.5 – 2.6)	0.060
AST (UI/L)	44 (28 – 64)	31 (22 – 53)	0.186
ALT (UI/L)	33 (17 – 58)	21 (15 – 38)	0.044
DHL	333.5 (250 – 493.5)	222.5 (160 – 349.5)	0.025
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	154 (89 – 210)	111.5 (69 – 248)	0.367
Bilirrubina total (mg/dL)	0.98 (0.57 – 2)	0.9 (0.6 – 1.4)	0.546
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.4 (0.2 – 1.4)	0.4 (0.1 – 0.7)	0.428
pH	7.39 (7.34 – 7.45)	7.38 (7.30 – 7.42)	0.246
Lactato	2.2 (1.5 – 4)	2.4 (1.5 – 3.2)	0.720

**Tabla 19. Uso de vasopresores, esteroides y requerimiento de VMI. No sobrevivientes versus sobrevivientes**

<b>Ingreso a UTI</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=41</b>	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=47</b>	
<b><u>Uso de vasopresores</u></b>	37/41 (90.2)	29/47 (61.7)	0.002
<b>Noradrenalina</b>	26/36 (72.2)	22/29 (75.8)	0.740
Dosis máxima (gammas)	0.5 ( 0.3 – 1.1)	0.2 ( 0.1 – 0.4)	0.076
Duración (días)	4.5 (2 – 8)	3 (2 – 6)	0.465
<b>Dobutamina</b>	9/37 (24.3)	4/29 (13.7)	0.286
Dosis máxima (gammas)	7 (5 – 11)	7.5 (4.5 – 14)	0.938
Duración (días)	3 (1 – 4)	3 (1 – 6)	0.873
<b>Dopamina</b>	18/37 (48.6)	7/29 (24.1)	0.042
Dosis máxima (gammas)	14 (10 – 16.6)	12 (3.1 – 16.6)	0.466
Duración (días)	3 (2 – 8)	3 (2 – 10)	0.668
<b>Adrenalina</b>	7/36 (19.4)	1/29 (3.4)	0.051
Dosis máxima (gammas)	0.21 (0.2 – 0.9)	0.38 (0.38 – 0.38)	0.769
Duración (días)	3 (2 – 5)	10 (10 – 10)	0.146
<b>Esteroides en UTI</b>	34/41 (82.9)	37/47 (78.7)	0.618
Dosis máxima prednisona (mg)	50 (40 – 0.375)	75 (50 – 150)	0.105
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	37/41 (90.2)	33/47 (70.2)	0.020
<b><u>Indicación VMI</u></b>			
Insuficiencia respiratoria	25/37 (67.5)	19/33 (57.5)	0.388
Días VMI	7 (3 – 15)	8 (3 – 15)	0.896
Traqueostomía	5/37 (13.5)	9/34 (26.4)	0.170

**Tabla 20. Complicaciones. No sobrevivientes versus sobrevivientes**

<b>Estancia en UTI</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=41</b>	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=47</b>	
<b>Complicaciones</b>	40/41 (97.5)	36/47 (76.6)	0.004
Choque séptico	34/40 (85)	24/36 (66.6)	0.061
Lesión renal aguda	19/40 (47.5)	26/36 (72.2)	0.029
Terapia remplazo renal	1/40 (2.5)	2/36 (5.5)	0.495
NIH	24/40 (60)	16/36 (44.4)	0.175
NAV	16/40 (40)	12/36 (33.3)	0.547
SIRA	18/40 (45)	6/36 (16.6)	0.008
STD	16/40 (40)	8/36 (22.2)	0.096
TEP	2/40 (5)	1/36 (2.7)	0.619
Infección asociada a catéter	0/40 (0)	2/36 (5.5)	0.131
<i>Clostridium difficile</i>	1/40 (2.5)	1/36 (2.7)	0.940
CID	11/40 (27.5)	1/36 (2.7)	0.003
Neumotórax	6/40 (15)	4/36 (11.1)	0.617

**Tabla 21. Manejo anti-TB. No sobrevivientes versus sobrevivientes**

Tratamiento anti-TB	No-sobreviviente	Sobreviviente	Valor de p
	n/N (%)	n/N (%)	
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
	N=41	N=47	
<b><u>Manejo anti-TB en UTI</u></b>			
Primera línea	33/37 (89.1)	37/39 (94.8)	0.358
Segunda línea	8/37 (21.6)	15/39 (38.4)	0.110
<b><u>Fármacos segunda línea</u></b>			
<b>Grupo 2 OMS</b>			
Amikacina	8/8 (100)	14/15 (93.3)	0.455
<b>Grupo 3 OMS</b>			
Moxifloxacina	7/8 (87.5)	8/15 (53.3)	0.101
Ofloxacina	1/8 (12.5)	4/15 (26.6)	0.433
Ciprofloxacina	0/8 (0)	1/15 (6.6)	0.455
<b>Grupo 4 OMS</b>			
Etionamida	0/8 (0)	1/15 (6.6)	0.455
<b>Grupo 5 OMS</b>			
Meropenem	5/8 (62.5)	5/15 (33.3)	0.179
Imipenem	3/8 (37.5)	4/15 (26.6)	0.591
Linezolid	3/8 (37.5)	5/15 (33.3)	0.842
Amoxicilina-ácido clavulánico	0/8 (0)	1/15 (6.6)	0.455
<b><u>Vía de administración</u></b>			
Oral	2/36 (5.5)	14/39 (35.9)	0.001
Nasogástrica	12/36 (33)	3/39 (7.6)	0.006
Nasoenteral	19/36 (52.7)	21/39 (53.8)	0.926
Intramuscular	0/36 (0)	1/39 (2.5)	0.333
Intravenosa	8/36 (22.2)	15/39 (38.4)	0.128
Gastrostomía	1/36 (2.7)	1/39 (2.5)	0.954
Efectos adversos (Hepatotoxicidad)	7/36 (19.4)	4/39 (10.2)	0.261

**Tabla 22. Coinfecciones. No sobrevivientes versus sobrevivientes.**

	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=41</b>	<b>n/N (%) Mediana (RIC) N=47</b>	
<b><u>Coinfecciones</u></b>	37/41 (90.2)	32/47 (68)	0.012
Neumonía	34/37 (91.8)	22/32 (68.7)	0.014
IVU	10/37 (27)	6/32 (18.7)	0.417
Sepsis abdominal	3/37 (8.1)	8/32 (25)	0.056
Neuroinfección	6/37 (16.2)	0/32 (0)	0.017
Infección de tejidos blandos	2/37 (5.4)	1/32 (3.1)	0.643
<b>Otras</b>	4/37 (10.8)	5/32 (15.6)	0.554

**Tabla 23. Aislamientos/antimicrobianos. No sobrevivientes versus sobrevivientes.**

<b>Tratamiento anti-TB</b>	<b>No-sobreviviente</b>	<b>Sobreviviente</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=41</b>	<b>n/N (%)</b> <b>Mediana (RIC)</b> <b>N=47</b>	
<b>Aislamientos</b>	26/41 (63.4)	19/47 (40.4)	0.031
<b>Antimicrobianos en UTI</b>	37/41 (90.2)	41/47 (87.2)	0.657
Glicopéptido (vancomicina)	25/37 (67.5)	21/41 (51.2)	0.143
Penicilina	4/37 (10.8)	8/41 (19.5)	0.288
Penicilina + inhibidores betalactamasa	5/37 (13.5)	13/41 (31.7)	0.057
Carbapenémicos	20/37 (54)	15/41 (36.5)	0.121
Aminoglucósidos	19/37 (51.3)	5/41 (12.2)	0
Cefalosporinas	21/37 (56.7)	19/41 (46.3)	0.358
Trimetoprim sulfametoxazol	8/37 (21.6)	6/41 (14.6)	0.422
Macrólidos	18/37 (48.6)	14/41 (34.1)	0.194
Oxazolidinonas (linezolide)	0/37 (0)	2/41 (4.8)	0.174
Colistina	3/37 (8.1)	0/41 (0)	0.063
Oseltamivir	2/37 (5.4)	4/41 (9.7)	0.472
Quinolonas	3/37 (8.1)	3/41 (7.3)	0.896
Lincosamida (clindamicina)	4/37 (10.8)	4/41 (9.7)	0.878
Nitroimidazol	1/37 (2.7)	4/41 (9.7)	0.204
Antifúngicos	13/37 (35.1)	15/41 (36.5)	0.894
Nitazoxanida	1/37 (2.7)	0/41 (0)	0.289
Vancomicina oral	1/37 (2.7)	0/41 (0)	0.289

**Tabla 24. Análisis multivariado**

<b>Característica</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Edad	1.04 (0.99 – 1.09)	0.060
Sexo (hombre)	0.20 (0.05 – 0.74)	0.016
TB diseminada	6.21 (1.16 – 33.09)	0.032
SIRA	5.10 (1.37 – 18.94)	0.015
APACHE II	1.20 (1.07 – 1.35)	0.002

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron las causas de ingreso y los factores asociados a mortalidad de los pacientes con TB que requieren ingreso a la UTI.

Se encontró que la principal causa de ingreso fue a la UTI fue la IRA, lo cual coincide con los estudios anteriores [6,22,23].

Se han publicado estudios en diferentes países respecto a la mortalidad de los pacientes con TB que ingresan a la UTI, encontrando en general una mortalidad elevada, la cual varía del 20-70%, así como los factores asociados a mortalidad. En nuestro estudio se reportó una mortalidad en UTI de 47.1% y a 30 días de 52.9%.

La infección por VIH fue la principal comorbilidad presente en estos pacientes seguido de diabetes mellitus. Estudios previos han demostrado un curso crítico en pacientes con TB miliar y en pacientes infectados por el VIH [29], sin embargo, en este estudio, no encontramos una asociación entre el diagnóstico de VIH y la mortalidad en pacientes en UTI.

De igual forma, no se encontró diferencia en los fallecidos versus los sobrevivientes en términos de resistencia a los medicamentos. Lo anterior debido a que este hospital no es un centro de referencia para TB resistente a fármacos, y por lo tanto, la cantidad de pacientes con TB-MDR fue baja. Tras el ajuste en el análisis multivariado, la presencia de resistencia a fármacos no impactó en la mortalidad.

Si bien, en la actualidad existen fármacos de segunda línea para el manejo de la TB (grupo 2 al 5 de la OMS), los cuales pueden ser administrados por vía intravenosa, no se demostró tener un impacto en las complicaciones ni en la mortalidad. Lo anterior se puede justificar por el hecho de que estos medicamentos no son superiores en cuanto a eficacia a los medicamentos de primera línea y que en la mayoría de los casos se administraron de manera conjunta el tratamiento de primera línea y los fármacos de segunda línea administrados por vía intravenosa.

Los pacientes con TB que ingresan a la UTI presentan síntomas que amenazan la vida y que requieren un tratamiento de apoyo inmediato Incluyendo VMI y uso de vasopresores. En este estudio, el 75% de los pacientes requirió vasopresores, lo anterior apoya el concepto, de que aunque la TB cursa con un cuadro crónico, puede ocasionar episodios de sepsis grave con choque séptico y falla multiorgánica.



En los estudios previamente realizados, en el análisis univariado, la edad y el género no han revelado diferencias entre los pacientes que murieron y sobrevivieron en la UTI, sin embargo, en nuestro estudio, los hombres tuvieron menor mortalidad. Esta diferencia ha sido descrita con anterioridad en pacientes fuera de UTI; en un estudio realizado en México, el riesgo de morir fue mayor en hombres respecto a las mujeres (OR 2.23) [29]. Lo anterior, es probable debido a que los hombres tienen concentraciones más bajas de los fármacos anti-TB, especialmente rifampicina e isoniazida por alteraciones en la farmacocinética, las cuales son poco entendidas. En nuestro estudio por el contrario, las mujeres fallecieron más. [28].

Respecto a los estudios de laboratorios, si bien la anemia y la hipoalbuminemia fueron hallazgos frecuentes en estos pacientes, no hubo diferencia en los pacientes que fallecieron versus los sobrevivientes.

Los puntajes de gravedad fueron significativamente más altos en los pacientes que fallecieron, dentro de los que se encuentran el puntaje de APACHE II y SOFA; lo anterior, se ha encontrado en otros estudios, y además es de esperar debido al estado de gravedad de los pacientes.

Nuestros resultados son consistentes con los resultados epidemiológicos de estudios anteriores. Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la información se obtuvo de forma retrospectiva de la revisión del expediente físico y electrónico, de tal manera que la información probablemente no fue tan completa. En segundo lugar, se debe considerar que se trata de un estudio de un solo centro. A pesar de estas limitaciones, es el primer estudio en México que describió los casos de TB en la UTI, haciendo énfasis en las causas de ingreso y factores asociados a mortalidad; nuestros resultados proporcionan importantes implicaciones para nuestro entorno clínico.

Hay que tener presente las interacciones medicamentosas entre fármacos anti-TB y TARA; Además, niveles bajos de albúmina sérica se asocian con disminución en la absorción de la rifampicina y etambutol, lo cual se asocia a la absorción intestinal errática de estos fármacos en pacientes portadores de sondas en UTI [11]. En nuestro estudio la hipoalbuminemia fue un hallazgo presente en todos los pacientes, de tal manera que altera la eficacia del tratamiento.

Respecto al tratamiento anti-TB, no se encontró diferencia en los pacientes que recibieron terapia de primera versus segunda línea. Si bien, el monitoreo farmacológico no se hace

de rutina ni está indicado en todos los casos; en este grupo de pacientes se debe valorar hacerlo ya que tienen mayor disfunción hepática y renal, así como hipoalbuminemia, factores que pueden alterar la eficacia del tratamiento.

Las variables asociadas de manera independiente a mortalidad en UTI fueron: **TB diseminada** ( $p=0.032$ ), **SIRA** ( $p=0.015$ ) y la puntuación de **APACHE II** ( $p=0.002$ ). El **sexo masculino** se encontró como factor protector ( $p=0.060$ ).

Para resaltar, este es el primer estudio en México que describe los casos de TB y los resultados en pacientes que requieren manejo en UTI.

### **CONCLUSIONES**

LA IRA continúa siendo la principal causa de ingreso en estos pacientes. En nuestro estudio, los principales factores predictores de mortalidad fueron: genero femenino, SIRA, TB diseminada y puntaje de APACHE II. A pesar de los tratamientos disponibles, la TB puede requerir manejo en UTI, lo cual presenta una alta mortalidad durante la estancia y a 30 días.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *El Control de las Enfermedades Transmisibles. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. OPS-OMS. Decimoctava ed. EUA. 2005.*
2. *Programa de Acción Específico (PAE) 2007-2012, Tuberculosis. Secretaría de Salud. Primera ed. México. 2008.*
3. *Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), Gobierno federal, 2010.*
4. *Condiciones de Salud y sus tendencias. Panorama de Salud en las Américas, Regional. OPS-OMS. Vol I. Capítulo 2. EUA. 2007.*
5. *Global tuberculosis Report WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014.*
6. Silva, D.R., et al., *Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study.* BMC Infect Dis, 2010. **10**: p. 54.
7. *Anderson L, Dean A, Falzon D, et al. Global tuberculosis report 2015, 20th edition. Geneva: World Health Organization, 2015*
8. Silva, D.R., M.B. Gazzana, and T. Dalcin Pde, *Severe tuberculosis requiring ICU admission.* J Bras Pneumol, 2012. **38**(3): p. 386-94.
9. *Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. Cuarta ed. México. 1999.*
10. *World Health Organization: Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes; WHO/HTM/TB/2009.*
11. Hagan, G. and N. Nathani, *Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit.* Crit Care, 2013. **17**(5): p. 240.
12. Mase, S.R., et al., *Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review.* Int J Tuberc Lung Dis, 2007. **11**(5): p. 485-95.
13. Jacomelli, M., et al., *Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results.* J Bras Pneumol, 2012. **38**(2): p. 167-73.
14. Jones, B.E., et al., *Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection.* Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(5): p. 1292-7.
15. *in Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for Its Prevention and Control. 2011: London.*

16. Kim, J.H., A.A. Langston, and H.A. Gallis, *Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome*. Rev Infect Dis, 1990. **12**(4): p. 583-90.
17. Bahammam, A., S. Choudhri, and R. Long, *The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 1999. **3**(1): p. 62-7.
18. Boehme, C.C., et al., *Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance*. N Engl J Med, 2010. **363**(11): p. 1005-15.
19. Thwaites, G., et al., *British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children*. J Infect, 2009. **59**(3): p. 167-87.
20. Wu, J.Y., et al., *The role of chest radiography in the suspicion for and diagnosis of pulmonary tuberculosis in intensive care units*. Int J Tuberc Lung Dis, 2009. **13**(11): p. 1380-6.
21. Lee, K.S. and J.G. Im, *CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **164**(6): p. 1361-7.
22. Erbes, R., et al., *Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care*. Eur Respir J, 2006. **27**(6): p. 1223-8.
23. Filiz, K.A., et al., *Characteristics of Active Tuberculosis Patients Requiring Intensive Care Monitoring and Factors Affecting Mortality*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2016. **79**(3): p. 158-64.
24. Valade, S., et al., *Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2012. **23**(4): p. 173-8.
25. Penner, C., et al., *Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 867-72.
26. Ryu, Y.J., et al., *Prognostic factors in pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure*. Respirology, 2007. **12**(3): p. 406-11.
27. Reynolds, J. and S.K. Heysell, *Understanding pharmacokinetics to improve tuberculosis treatment outcome*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014. **10**(6): p. 813-23.
28. Devaleenal Daniel, B., G. Ramachandran, and S. Swaminathan, *The challenges of pharmacokinetic variability of first-line anti-TB drugs*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. **10**(1): p. 47-58.
29. Domingos M.P, Caiaffa W.T, and Colosimo E.A, *Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil,"Cadernos de Saude Publica*, vol. 24, no. 4, pp. 887–896, 2008.

30. Jiménez-Corona ME., et al, *Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivacion in an endemic area*. Thorax. 2006 Apr;61(4):348-53.  
Epub 2006 Jan 31.