



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCOTRADO EN CIENCIAS MEDICAS**  
**Y ODOTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

“UTILIDAD DE LA BRONCOSCOPIA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH Y NEUMONÍA QUE  
INGRESAN AL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
OLIVIA SÁNCHEZ CABRAL

TUTOR:  
DR. GUSTAVO REYES TERÁN  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco profundamente a mis padres quienes con su amor, esfuerzo, cuidado y consejos, me han guiado a lo largo de mi vida. Los amo mamá y papá.*

*A mi hermano por darme la oportunidad de ser tía de Alisson. Te tengo en el corazón todo el tiempo.*

*A mis maestros de maestría, por todas sus enseñanzas compartidas generosamente que me han permitido perfeccionarme en mi profesión.*

*Al Dr. Gustavo Reyes Terán quien antes que nadie me brindo su confianza y oportunidad para trabajar en el INER, quien además propició emprendiera esta tesis de maestría y quien a lo largo de los años me ha impulsado y colaborado conmigo para el desarrollo de Proyectos de Investigación.*

*A mis Sinodales, por todo el tiempo que dedicaron en el desarrollo y revisión de esta tesis, infinitas gracias, Dr. Reyes, Dra. Dina, Dra. García de la Torre, Dr. Tonatiuh y Dr. Galindo, sus contribuciones permitieron este resultado.*

*Al Dr. Jorge Salas y al Dr. Patricio Santillán quienes han facilitado el ejercicio, desarrollo y crecimiento de la Neumología Intervencionista en el INER.*

*A mis amigos y compañeros de trabajo, Paul, José Luis y Dina quienes han sido mis motivadores en tiempos difíciles y mi alegría en las victorias. A Marianita, Vianey, Jefe Chuy, por su alto nivel de compromiso y responsabilidad, por estar en todo momento contribuyendo a que todo sea mejor y de bien para el paciente.*

*A mis alumnos que se han formado con entrega y dedicación en la Unidad de Neumología Intervencionista, quienes me inspiran siempre a ser mejor y estar preparada para ustedes, nuevas generaciones y futuro de nuestro país.*

*Todos ustedes han forjado gran parte de quien hoy soy. Gracias a todos.*

## **INDICE**

|  |    |
|--|----|
| RESUMEN / ABSTRACT                         | 4  |
| INTRODUCCIÓN                               | 6  |
| MARCO TEÓRICO                              | 7  |
| PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA | 12 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN                  | 14 |
| OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN                 | 14 |
| HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN                 | 14 |
| OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES            | 15 |
| MODELO CONCEPTUAL                          | 23 |
| DISEÑO METODOLÓGICO                        | 26 |
| PROCEDIMIENTO                              | 28 |
| PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO               | 30 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS                     | 32 |
| RESULTADOS                                 | 33 |
| DISCUSION                                  | 46 |
| CONCLUSIONES                               | 51 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS                 | 52 |

## RESUMEN

**Antecedentes:** El principal método diagnóstico para la evaluación de enfermedades pulmonares en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es la broncoscopia, siendo el Lavado broncoalveolar (LBA) la técnica de muestreo broncoscópico más utilizada. La Biopsia transbronquial (BTB) es ocasionalmente complementaria.

**Objetivo:** Determinar la utilidad diagnóstica de la broncoscopia con toma de muestras simultáneas obtenidas a través de LBA y BTB en pacientes infectados por VIH con neumonía que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

**Métodos:** Estudio observacional, retrolectivo y analítico. Serie de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de VIH de enero del 2014 a diciembre del 2015. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con neumonía. Los procedimientos se realizaron en la Unidad de Neumología Intervencionista del INER. La concordancia del rendimiento diagnóstico entre el LBA y la BTB fue evaluado mediante el índice de concordancia de Kappa.

**Resultados:** Se realizaron 198 procedimientos en 189 pacientes infectados por VIH con neumonía. 167/189 (88.4%) fueron hombres y la media de edad fue de 34.7 años ( $DE \pm 9.0$ ). El rendimiento diagnóstico global entre ambas técnicas de muestreo fue de 87.9% (174/198), sin embargo el rendimiento más alto fue de 78.8% (156/198) en BTB. En contraste, el LBA tuvo un rendimiento de 62.1% (123/198) ( $p=0.001$ ). La concordancia global entre BTB y LBA fue insignificante ( $k$  0.213,  $p=0.001$ ), esta incrementó para infecciones por hongos, neumocistosis y tuberculosis ( $k$  0.417, 0.582 y 0.462 respectivamente, todos con  $p<0.001$ ).

**Conclusiones:** El muestreo del LBA y las BTB en broncoscopia son estudios complementarios y no mutuamente excluyentes, ambos son procedimiento seguros y útiles para diagnósticos infecciosos y no infecciosos además de malignos. Es el primer estudio en población mexicana y en comparar el rendimiento diagnóstico del LBA Y BTB.

## ABSTRACT

**Background:** The key diagnostic method for the evaluation of lung diseases associated with HIV infection is bronchoscopy, with bronchoalveolar lavage (BAL) being the most commonly used sampling technique. Transbronchial biopsy (TBB) is often complementary.

**Setting:** To determine the diagnostic usefulness of bronchoscopy with simultaneous samples obtained through BAL and TBB in HIV-infected patients with pneumonia at the National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas.

**Methods:** Observational, retrolective and analytical study (January 2014 - December 2015), Series of consecutive cases of patients diagnosed with HIV from January 2014 to December 2015. Patients older than 18 years with pneumonia were selected. The procedures were performed in the INER Interventional Pneumology Unit. The diagnostic yield concordance between BAL and TBB samples was evaluated by kappa index calculation.

**Results:** A total of 198 procedures on 189 HIV-infected patients with pneumonia were performed. 167/189 (88.4%) patients were male, and the mean age was 34.7 years (SD±9.0). Overall, the diagnostic yield for either technique was 87.9% (174/198), but it was higher for TBB, its yield being 78.8% (156/198). In contrast, that of BAL was 62.1% (123/198) ( $p=0.001$ ). The overall diagnostic yield concordance between TBB and BAL was insignificant ( $\kappa$  0.213,  $p < 0.001$ ). It improved for fungal infections, pneumocystis and tuberculosis ( $\kappa$  0.417, 0.583 and 0.462, respectively, all  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Our results show that the simultaneous obtainment of BAL and TBB samples is useful and complementary in the diagnosis of infections and malignancies in HIV-infected patients. Additionally, they are safe procedures in this group of patients.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son frecuentes en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) siendo causa importante de morbilidad y mortalidad, pese a la introducción de la terapia combinada antirretroviral (antiretroviral therapy ART). El espectro de las manifestaciones pulmonares es amplio e incluye enfermedades infecciosas y no infecciosas, además que estas frecuentemente se superponen, abarcando un extenso abanico de posibilidades con características clínicas y radiológicas, presentándose además coinfecciones más frecuentes que en pacientes sin VIH, dificultándose a su vez el aislamiento de los agentes infecciosos por métodos convencionales, entre las que destacan la neumonías bacterianas, tuberculosis, neumonías por *Pneumocystis jirovecii* (PJP, por sus siglas en inglés pneumonia *Pneumocystis jirovecii*, antes PCP pneumonia *Pneumocystis carinii*) y las micóticas (Coccidioidomicosis, Histoplasmosis y criptococosis).<sup>1-6</sup> La piedra angular para la evaluación de enfermedades pulmonares asociadas a VIH es la broncoscopia, siendo el lavado broncoalveolar (LBA) la técnica de muestreo más utilizada, mientras que la biopsia transbronquial (BTB) se utiliza a menudo como una técnica complementaria, ambos procedimientos son útiles y seguros.<sup>2,7</sup> Existe diferencias entre la utilidad del LBA en enfermedades infecciosas principalmente su papel para PJP y Citomegalovirus (CMV), mientras que el aporte de la BTB estriba en infecciones por bacterias y otras enfermedades no infecciosas y diagnósticos malignos.<sup>2,8</sup>

El objetivo del estudio fue determinar la utilidad de la broncoscopia mediante la medición del rendimiento diagnóstico de la broncoscopia con toma de muestras simultáneas de LBA y BTB en pacientes infectados por VIH y neumonía.

## MARCO TEÓRICO

La broncoscopia es la piedra angular para la evaluación de la enfermedad pulmonar asociada a VIH y una alternativa menos invasiva que la biopsia pulmonar abierta; la decisión para la realización de ésta y la inclusión de biopsia transbronquial y otros procedimientos como el LBA depende del rendimiento de éstos para corroborar la sospecha diagnóstica, siendo el LBA el más utilizado.<sup>2</sup>

La presentación clínica de patologías pulmonares, la evolución de la enfermedad y las complicaciones derivadas de la gravedad de la enfermedad en pacientes con VIH, abarcan un amplio espectro de posibilidades con características clínicas y radiológicas que pueden orientar al diagnóstico, presentándose coinfecciones más frecuentemente que en los pacientes sin VIH; adicionalmente la identificación y el aislamiento de los agentes infecciosos se dificulta por métodos convencionales, en casos tales como la neumonías por bacterias, por micobacterias (*M. tuberculosis* y otras micobacterias), por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) y las micóticas (Coccidioidomicosis, Histoplasmosis y criptococosis).<sup>1-6</sup>

La neumonía bacteriana es una complicación cuya frecuencia se incrementa cuando disminuye la cuenta de linfocitos CD4, la broncoscopia se realiza cuando la terapia empírica ha fallado o ante una sospecha de enfermedad concomitante con PJP o tuberculosis.<sup>1,2,4</sup>

### Rendimiento diagnóstico de la broncoscopia

Evaluando diferentes muestras obtenidas a través de broncoscopia, cuyo estándar de oro es el diagnóstico del paciente obtenido a través de la suma de todos los métodos diagnósticos utilizados, la sensibilidad y especificidad de las muestra obtenidas con cepillo protegido es del 50-80% y 80%, respectivamente; mientras que la sensibilidad y especificidad del LBA es de 60-90% y 90%, respectivamente.<sup>9</sup>

Otros estudios reportan un rendimiento diagnóstico global tanto de la BTB como del LBA en Fibrobroncoscopia entre un 30-76% en pacientes con sospecha de TB, con sensibilidad para el LBA del 24-70% y especificidad de 50-96% y para BTB sensibilidad de 16-26.3% y especificidad del 42-92%.<sup>10,11</sup>

### *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Evaluando el LBA y la BTB obtenidas a través de broncoscopia, cuyo estándar de oro es el diagnóstico del paciente obtenido a través de la suma de todos los métodos diagnósticos utilizados, para el caso de la neumonía producida por PJP, la cual es la infección oportunista más frecuente con un incremento de riesgo con cuentas de linfocitos CD4 <200, la broncoscopia es el procedimiento diagnóstico de elección, a través de ella y combinando los resultado tanto de LBA como de la biopsia transbronquial (BTB), la sensibilidad se aproxima al 100%, ya que tan solo el LBA tiene una sensibilidad de 89%, una especificidad de 100% y valor predictivo negativo 85%. La realización de la broncoscopia puede realizarse a los 5 días de iniciado el tratamiento empírico, en caso de no presentar mejoría, pudiéndose recuperar muestras con PJP hasta después de 3 semanas de tratamiento.<sup>12</sup>

Además se ha propuesto que determinaciones de diferentes interleucinas séricas para diagnóstico de neumonía bacteriana IL-6, TNF alfa, IL8. La determinación de TNF alfa para diagnóstico de micobacterias y *Pneumocystis jirovecii* sin embargo aún no están bien estudiadas tanto a nivel sérico como en secreciones bronquiales.<sup>13,14</sup>

La sensibilidad global del Esputo inducido en pacientes con VIH con neumonía por *Pneumocystis* es de 55% y con tinciones citoquímicas del 43.1% tomando el LBA como estándar de Oro, en un escenario con prevalencia de 25% a 60% se obtiene valor predictivo negativo de 86% a 96.7%, aunque hay un estudio del valor de PCR en esputo inducido que reportan sensibilidad 21.1% y con tinciones de 9.5% a 27% (21,22).<sup>15-17</sup> Para neumonía bacteriana se ha demostrado una sensibilidad del 60%, 40% de especificidad con valor predictivo positivo de 80%, 20% de valor predictivo negativo y 56% de exactitud, aunque el número de pacientes en el estudio de da Silva *et al.*<sup>18</sup> fue de 25 pacientes que contrastaban con el LBA y la biopsia transbronquial.

### *Tuberculosis*

La tuberculosis es la principal infección oportunista implicada en la epidemia del VIH, el uso de la broncoscopia en su diagnóstico esta menos definida en comparación con PJP siendo la expectoración inducida la prueba de elección inicial, sin embargo, las muestras obtenidas por el cultivo de LBA comparadas con el cultivo de expectoración incrementan la sensibilidad diagnóstica de 39% a 70% y la biopsia transbronquial incrementa en 39% considerando que a diferencia de los pacientes inmunocompetentes, en los pacientes con VIH se presentan neumonías de características paucibacilares (nodulares, lesiones bilaterales, cuya cuenta de bacilos es de 1-9 BAAR/100 campos – 1 a 9 bacilos ácido alcohol resistente en 100 campos-).<sup>2</sup>

En relación al cultivo de tuberculosis se ha demostrado 36% de sensibilidad, 100% de especificidad y valor predictivo positivo del 52%, y en un escenario de alta prevalencia puede llegar a 71% de diagnóstico.<sup>19</sup>

### Citomegalovirus

La utilidad del LBA para diagnóstico de citomegalovirus no está bien establecido ya que tener un resultado positivo no representa que la infección se encuentre activa y la biopsia transbronquial puede dar falsos negativos por la presencia de afectación en parches del parénquima pulmonar; la demostración de cambios citopáticos generalizado en el pulmón sin la evidencia de otro patógeno sugiere el diagnóstico, pero se necesitan muestras obtenidas por biopsia pulmonar quirúrgica.<sup>20,21</sup>

### Aspergilosis

En el diagnóstico de aspergilosis se requiere la evidencia de invasión en el tejido sin embargo cultivos positivos de LBA correlacionan bien con lo encontrado en histopatología y debe ser considerado si la presentación clínica lo orienta.<sup>22</sup> Por otra parte se ha propuesto que el análisis de las poblaciones celulares en el LBA, en conjunto con la evaluación clínica, es una mejor herramienta para el diagnóstico, incluso ya se conocen algunos patrones celulares asociados con ciertas patologías como la sarcodiosis y neumonía por criptococos en las cuales hay presencia de células pro-inflamatorias.<sup>13,23-25</sup>

### Estandarización de las definiciones de Rendimiento diagnóstico

Fue hasta el 2009, que investigadores y miembros clínicos del Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP, por sus siglas en inglés American College of Chest Physicians) desarrollaron el AQUIRE (por sus siglas en inglés ACCP Quality Improvement Registry, Evaluation, and Education) que corresponde al Registro, Evaluación y Educación para el Mejoramiento de la Calidad de la ACCP.<sup>26</sup> Actualmente consta de dos registros: Registro de Intervenciones de Broncoscopia y Registro de Diagnóstico de Broncoscopia. El objetivo principal de los registros es recopilar datos multicéntricos estandarizados sobre diversos procedimientos de diagnóstico y diagnóstico broncoscópico.<sup>27</sup>

Con base en la metodología propuesta en el AQUIRE, el rendimiento diagnóstico en procedimientos broncoscópico se refiere en primera instancia, a la obtención de un diagnóstico a través de la realización de una broncoscopia, segundo, a diferenciar dentro del procedimiento, si el diagnóstico se obtuvo específicamente en alguna de las muestras obtenidas a través de la broncoscopia, en el caso del presente estudio aplica para las muestras de LBA y BTB.<sup>26</sup>

Por tanto un procedimiento de broncoscopia se considera diagnóstico si se obtiene un diagnóstico específico de naturaleza maligna o benigna de la lesión endobronquial o pulmonar que fue muestreada a través de la realización de LBA y BTB. Si solo se obtuvo tejido inflamatorio o linfocitos, el procedimiento se considera no diagnóstico. Es así que los resultados secundarios incluyen el rendimiento diagnóstico de cada técnica por separado (LBA y BTB), también el rendimiento diagnóstico del LBA y BTB según fuera la naturaleza de la enfermedad (maligna o benigna).

El Registro de Neumología Intervencionista de la AQUIRE, recopila, información general del paciente y del procedimiento, indicaciones del procedimiento neumológico intervencionista, comorbilidades, uso de medicamentos, procedimientos broncoscópico, como el lavado broncoalveolar (LBA), la biopsia transbronquial (BTB), el rendimiento diagnóstico global, el rendimiento diagnósticos

específico según tipo de muestra obtenida, así también se recopila información de la morbilidad perioperatoria, (complicaciones como hemorragia, neumotórax y lesión de las vías respiratorias) además de los resultados diagnósticos, entre otros.

El objetivo específico de AQUIRE, es establecer un recurso para que los médicos neumólogos identifiquen estándares de práctica y puntos de referencia para la broncoscopia, y luego evalúen su desempeño de manera continua. El módulo de broncoscopia AQUIRE es el único registro nacional que recopila datos sobre diversos procedimientos de diagnóstico y diagnóstico broncoscópico. Esto brinda una oportunidad única para que los clínicos mejoren su práctica a través de la aplicación de informes de datos relevantes y comparaciones entre pares. Esta metodología sienta las bases para las definiciones obtenidas acerca del rendimiento diagnóstico en broncoscopia, y las que se derivan por el tipo de muestra obtenida a través de la misma.<sup>26</sup> Por tanto, esta metodología se utilizó para el presente estudio a fin de definir el rendimiento diagnóstico tanto de la broncoscopia, como el rendimiento independiente de las muestras obtenidas a través de la misma (LBA y BTB).

## PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El VIH/SIDA es un problema de salud pública a nivel mundial. México ocupó en el 2009 el segundo lugar en América latina con 220,000, la mortalidad por SIDA en el 2008 fue de 4.9 por 100 mil habitantes. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INERICV), el VIH en el lustro 2011-2015 ocupó el quinto lugar de causas de morbilidad hospitalaria y el cuarto lugar como causa de mortalidad hospitalaria.<sup>28</sup> El agente etiológico principal en pacientes con VIH y neumonía es *Pneumocystis jirovecii* (27.5%) seguida de *M. tuberculosis* (18.2%), sin embargo, las complicaciones de origen pulmonar abarcan un amplio abanico de posibilidades etiológicas, entre las que destacan la neumonías bacterianas, tuberculosis, por *Pneumocystis jirovecii* y las micóticas (Coccidioidomicosis, Histoplasmosi y criptococosis), que no siempre es posible identificar mediante métodos convencionales como estudios en expectoración o hemocultivos; por otro lado, otros diagnósticos de etiología no infecciosa, en esta población de pacientes, son posibles de identificar a través de estas mismas muestras.<sup>1-6</sup>

En el INER en los últimos diez años, se ha reportado un número significativo de hospitalizaciones en pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana y complicaciones pulmonares principalmente las de origen infeccioso, siendo la neumonía la sexta causa de mortalidad en el INER, presentando dificultades en el aislamiento de los agentes causales por métodos convencionales (cultivo de expectoración y hemocultivos) por las características clínicas y radiológicas atípicas que presentan.<sup>28</sup>

### JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado que el uso de la broncoscopia como procedimiento diagnóstico rutinario en pacientes inmunocomprometidos incrementa el rendimiento diagnóstico, sin embargo, se desconoce con exactitud la utilidad de las diferentes

técnicas broncoscópicas para obtención de muestras (lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial) que en conjunto derivarían en un tratamiento específico y oportuno, impactando directamente la disminución de la estancia intrahospitalaria y el costos de la atención, tal como lo recomienda la Sociedad Americana Torácica para personas sin VIH.<sup>24</sup> En el INER se realiza broncoscopia con toma de muestras de LBA y BTB en pacientes con infección por VIH y neumonía, sin embargo, no se ha documentado el resultado del rendimiento diagnóstico ni de la broncoscopia ni del rendimiento diagnóstico individual de las técnicas de toma de muestra obtenido en esta población.

Por tanto se requiere conocer el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia en pacientes con infección por VIH y neumonía, lo que daría una alternativa diagnóstica menos invasiva que la biopsia pulmonar abierta.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El rendimiento diagnóstico conjunto del LBA y las BTB es superior al del LBA en los pacientes con VIH y neumonía?.

## **OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

Objetivo general

Medir el rendimiento diagnóstico del LBA y la BTB en pacientes infectados por VIH y neumonía.

Objetivos específicos

1. Identificar el rendimiento diagnóstico del lavado bronquioloalveolar (LBA) en pacientes infectados por VIH y neumonía.
2. Identificar el rendimiento diagnóstico de las biopsias transbronquiales (BTB) en pacientes infectados por VIH y neumonía.
3. Identificar el rendimiento diagnóstico conjunto del LBA y la BTB en los pacientes con VIH y neumonía.
4. Comparar el rendimiento diagnóstico del LBA con el rendimiento de las BTB en los pacientes con VIH y neumonía.
5. Medir la concordancia de concordancia de kappa entre los diagnósticos del LBA y los diagnósticos de las BTB en los pacientes con VIH y neumonía.

## **HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La utilidad diagnóstica conjunto del LBA y las BTB es superior al del LBA en los pacientes con VIH y neumonía.

Ha: (Utilidad LBA) < (Utilidad LBA + Utilidad BTB)

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| NOMBRE                          | DEFINICIÓN CONCEPTUAL  | DEFINICIÓN OPERACIONAL   | ESCALA DE MEDICIÓN                  | TIPO DE VARIABLE                  |
|---------------------------------|--|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b> |  |  |                                     |                                   |
| <b>Biológicas</b>               |  |  |                                     |                                   |
| Edad                            | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento   | Edad en años registrados de acuerdo a la fecha de nacimiento y la fecha del procedimiento neumológico intervencionista en años cumplidos a la fecha del procedimiento.   | años                                | Cuantitativa continua             |
| Sexo                            | Conjunto de características genotípicas y fenotípicas que diferencia entre el hombre y la mujer.   | 1. Masculino<br>2. Femenino  | 0 = Femenino<br>1 = Masculino       | Cualitativa<br>Nominal dicotómica |
| <b>Clínicas</b>                 |  |  |                                     |                                   |
| Cuenta de CD4                   | CD4 (cúmulo de diferenciación 4 o por sus siglas en inglés cluster of quadruple differentiation) Es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas. Es | Número de células por milímetro cúbico de sangre (mm <sup>3</sup> ). El recuento normal de CD4 es generalmente entre 500 y 1600 células.<br>Un conteo de CD4 por debajo de 200 indica daño serio al sistema inmune. Es una señal | Clínicas<br>células/mm <sup>3</sup> | Cuantitativa<br>Discreta          |

|                     |  |   |                    |                                  |
|---------------------|--|---|--------------------|----------------------------------|
|                     | <p>una glucoproteína monomérica de 59 kDa de peso que contiene cuatro dominios (D1, D2, D3, D4) de tipo inmunoglobulinas.<sup>29</sup></p>   | <p>del SIDA en personas infectadas con VIH<sup>29</sup></p>   |                    |                                  |
| Carga Viral         | <p>La carga viral es el término empleado para referirse a la cantidad de VIH en sangre. Cuanto más virus haya en ese fluido (y por tanto, mayor sea la carga viral), más rápido disminuirá el recuento de células CD4 y mayor será el riesgo de enfermar.<sup>30</sup></p> | <p>Los resultados de una prueba de carga viral se expresan como el número de copias de ARN del VIH en un mililitro de sangre.<sup>30</sup></p>  | <p>copias / ml</p> | <p>Cuantitativa<br/>Continua</p> |
| Diagnóstico benigno | <p>El término benigno se refiere a una enfermedad que no es cancerosa.<sup>31</sup></p>  | <p>A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico de una enfermedad que no es cancerosa obtenido por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de</p> | <p>Porcentaje</p>  | <p>Cuantitativa<br/>Continua</p> |

|   |  |   |            |                              |
|---|--|---|------------|------------------------------|
|   |  | Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.<br><br>Media en Porcentaje  |            |                              |
| Diagnóstico maligno                                   | El término "malignidad" se refiere a la enfermedad con presencia de células cancerosas que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios en el cuerpo (hacer metástasis) o invadir y destruir tejidos cercanos (localmente). <sup>31</sup> | A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico de una enfermedad con presencia de células cancerosas obtenido por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.<br><br>Media en Porcentaje | Porcentaje | Cuantitativa<br><br>Continua |
| Diagnóstico Benignos: Infecciosos (agente etiológico) | Diagnósticos que son atribuibles a algún agente etiológico infecciosos identificado  | A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico infeccioso con identificación de su agente etiológico obtenido por broncoscopia a través de las muestras de   | Porcentaje | Cuantitativa<br><br>Continua |

|  |   |   |                                   |                              |
|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
|  |   | LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.<br><br>Media en Porcentaje   |                                   |                              |
| Diagnóstico benigno sin aislamiento de agentes etiológicos         | Diagnósticos que son atribuibles a una enfermedad no cancerosa y sin agente etiológico infecciosos identificado | A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico atribuible a una enfermedad no cancerosa y sin agente etiológico infecciosos identificado obtenido por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.<br><br>Media en Porcentaje | Porcentaje                        | Cuantitativa<br><br>Continua |
| Tipo de Diagnóstico benigno sin aislamiento de agentes etiológicos | Diagnósticos que son atribuibles a una enfermedad no cancerosa y sin agente                                     | 1. Neumonía por histopatología<br>2. Enfermedad granulomatosa   | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa                  |

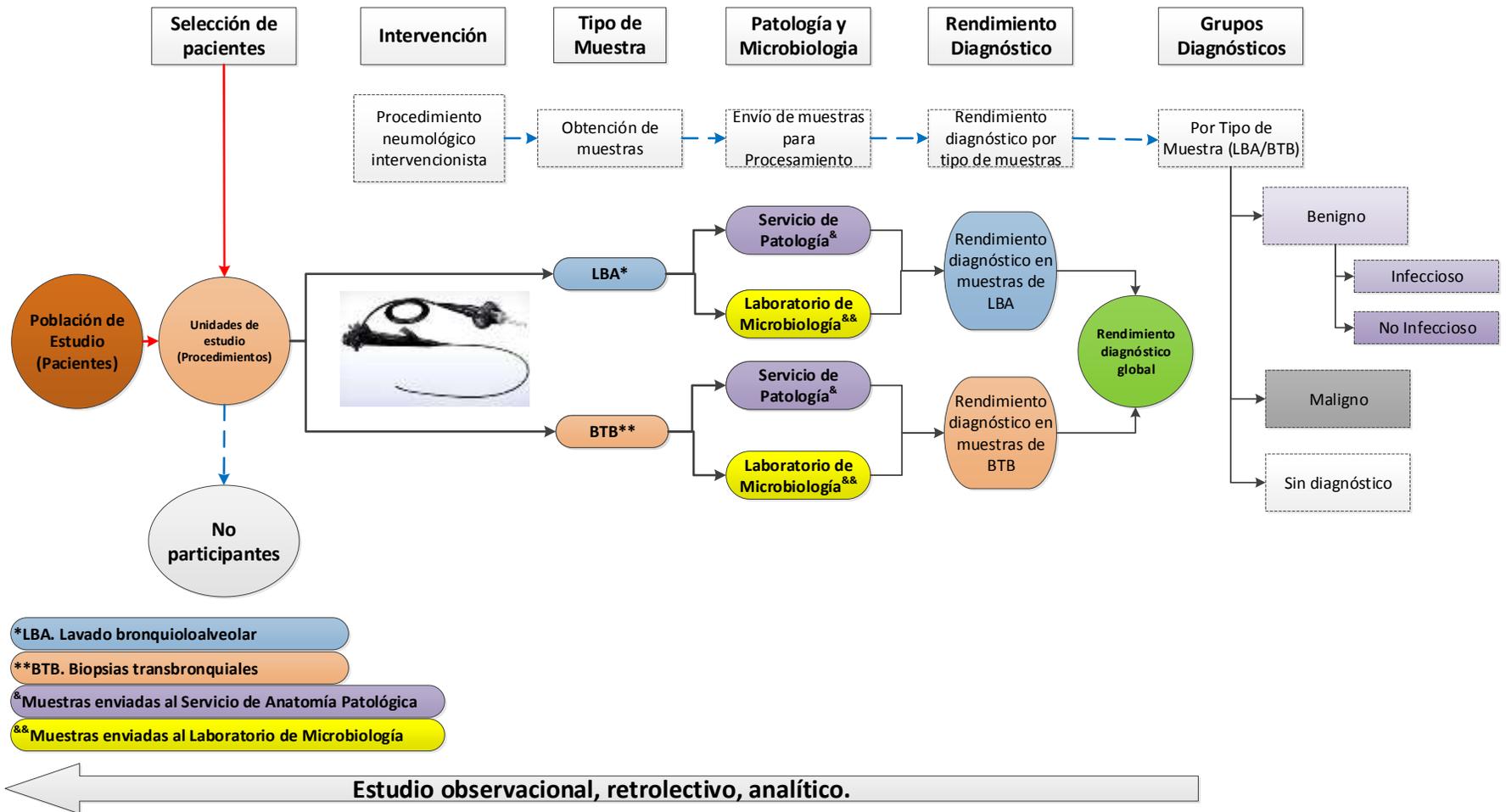
|                                  |   |  |                                   |                                   |
|----------------------------------|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                  | etiológico infecciosos identificado   | 3. Hemorragia alveolar   |                                   | Nominal politómica                |
| Tipo de Diagnóstico Maligno      | Tipo de Diagnóstico maligno por Tipo histopatológico  | 1. Sarcoma de Kaposi<br>2. Linfoma de células B<br>3. Adenocarcinoma | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal politómica |
| Aislamiento de agente etiológico | Identificación de algún agente etiológico por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica          | 1. Si<br>2. No   | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal Dicotómica |
| Grupo de agente etiológico       | Identificación de algún grupo de agente etiológico por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica | • Ver tabla 3  | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal politómica |
| Tipo de agente etiológico        | Identificación específica de algún agente   | • Ver tabla 4  |                                   |                                   |

|                                  |  |  |                                   |                                      |
|----------------------------------|--|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
|                                  | etiológico por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica                                      |  | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal<br>politómica |
| Coinfección                      | Identificación de dos o más agentes etiológicos por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol> | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal<br>dicotómica |
| Agente etiológico en Coinfección | Identificación de dos o más agentes etiológicos por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ver tabla 7 y 8</li> </ul>    | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br>Nominal<br>politómica |

|   |  |   |                                   |  |
|---|--|---|-----------------------------------|--|
|   | Anatomía Patológica  |   |                                   |  |
| <b>Complicaciones</b>                           |  |   |                                   |  |
| Complicaciones post procedimiento broncoscópico | Evento adverso. Incidente que produce daño a un paciente. <sup>32</sup>  | Evento adverso posterior al procedimiento broncoscópico y asociado al mismo:<br>1. Desaturación<br>2. Neumotórax<br>3. Broncoespasmo<br>4. Intubación<br>5. Sangrado Moderado   | Frecuencias absolutas y relativas | Cualitativa<br><br>Nominal<br>politómica |
| <b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>                   |  |   |                                   |  |
| <b>Rendimiento diagnóstico</b>                  |  |   |                                   |  |
| Rendimiento diagnóstico global                  | A la sumatoria de aquellos procedimientos mediante alguna técnica de muestreo con resultado diagnóstico. <sup>33</sup> | A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico obtenido por broncoscopia a través de las muestras de LAB y BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.<br><br>Media en Porcentaje | Porcentaje                        | Cuantitativa<br><br>Continua             |

|   |  |  |                   |                                  |
|---|--|--|-------------------|----------------------------------|
| <p>Rendimiento diagnóstico de la BTB.</p> | <p>A la sumatoria de aquellos procedimientos mediante alguna técnica de muestreo con resultado diagnóstico.<sup>33</sup></p> | <p>A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico obtenido por broncoscopia a través de las muestras de LAB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.</p> <p>Media en Porcentaje</p> | <p>Porcentaje</p> | <p>Cuantitativa<br/>Continua</p> |
| <p>Rendimiento diagnóstico de la BTB.</p> | <p>A la sumatoria de aquellos procedimientos mediante alguna técnica de muestreo con resultado diagnóstico.<sup>33</sup></p> | <p>A la sumatoria de la obtención de algún diagnóstico obtenido por broncoscopia a través de las muestras de BTB enviadas al Laboratorio de Microbiología y/o al Servicio de Anatomía Patológica dividido entre el total de broncoscopias realizadas, multiplicado por 100.</p> <p>Media en Porcentaje</p> | <p>Porcentaje</p> | <p>Cuantitativa<br/>Continua</p> |

**Diagrama 1. MODELO CONCEPTUAL**



**Donde:**

**Rendimiento diagnóstico global:** Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico fuere este benigno infeccioso o no infeccioso o maligno / Procedimientos broncoscópicos totales.

### **Rendimiento diagnóstico del LBA**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico a través del LBA fuere este benigno infeccioso o no infeccioso o maligno / Procedimientos broncoscópicos con muestras por LBA.

### **Rendimiento diagnóstico del LBA en diagnósticos benignos infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno infeccioso a través del LBA / Procedimientos broncoscópicos con muestras por LBA.

### **Rendimiento diagnóstico del LBA en diagnósticos benignos no infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno no infeccioso a través del LBA / Procedimientos broncoscópicos con muestras por LBA.

### **Rendimiento diagnóstico del LBA en diagnósticos malignos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico maligno a través del LBA / Procedimientos broncoscópicos con muestras por LBA.

### **Rendimiento diagnóstico del BTB**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico a través de la BTB fuere este benigno infeccioso o no infeccioso o maligno / Procedimientos broncoscópicos con muestras por BTB.

### **Rendimiento diagnóstico del BTB en diagnósticos benignos infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno infeccioso a través de la BTB / Procedimientos broncoscópicos con muestras por BTB

### **Rendimiento diagnóstico del BTB en diagnósticos benignos no infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno no infeccioso a través de la BTB / Procedimientos broncoscópicos con muestras por BTB

### **Rendimiento diagnóstico del BTB en diagnósticos malignos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico maligno a través de la BTB / Procedimientos broncoscópicos con muestras por BTB

#### **Rendimiento en diagnósticos benignos infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno infeccioso / Procedimientos broncoscópicos totales.

#### **Rendimiento en diagnósticos benignos no infecciosos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico benigno no infeccioso / Procedimientos broncoscópicos totales.

#### **Rendimiento en diagnósticos malignos**

Porcentaje obtenido mediante la siguiente fórmula: Procedimientos broncoscópicos en los que se obtuvo un diagnóstico malignos / Procedimientos broncoscópicos totales.

#### **Sin diagnóstico.**

El no haberse obtenido diagnóstico alguno ni por muestras del LBA ni por muestras de BTB, esto fue cuando el Laboratorio de Microbiología o el Servicio de Anatomía Patológica no identificaron algún agente etiológico o por citología o histopatología no se integró un diagnóstico con correspondencia clínica que explicara la neumonía del paciente con infección por VIH.

#### **Fuente de información**

- Expedientes clínicos del Archivo Clínico del INER.
- Base de datos de la Unidad de Neumología Intervencionista del INER.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **a) Tipo de Estudio**

Estudio observacional, retrolectivo, analítico.

### **b) Población de estudio**

Pacientes mayores de 18 años, registrados en la Base de Datos de la Unidad de Neumología Intervencionista del INER, quienes ingresaron a través del Servicio de Consulta Externa, Urgencias y Servicios Clínicos del INER o por interconsultas de otras instituciones, por presentar neumonía por clínica y tomografía de tórax con indicación para realizar broncoscopia diagnóstica a través del estudio de LBA y BTB en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2015.

### **c) Unidades de estudio**

Procedimientos neumológicos intervencionistas realizados en la población de estudio.

### **d) Criterios de selección**

*Criterios de Inclusión:*

- 1) Serie de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de VIH de enero del 2014 a diciembre del 2015.
- 2) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de VIH, cuyo diagnóstico clínico y/o tomográfico sea neumonía.
- 3) Pacientes con procedimiento broncoscópico realizado y obtención de muestras de LBA y BTB.

*Criterios de exclusión*

- 1) Pacientes que no tengan resultados ni de microbiología ni de anatomía patológica de LBA y/o BTB.

#### d) Tamaño de muestra

- Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población
  - Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N): Estimando 400 pacientes con infección por VIH y neumonía hospitalizados, atendidos en dos años.<sup>28</sup>
  - Frecuencia hipotética del factor del resultado en la población, siendo este el Rendimiento diagnóstico global esperado: 50% +/-5, considerando la variabilidad publicada en los diferentes estudios de investigación, de los rangos de los rendimientos diagnósticos de las diferentes muestras pulmonares obtenidas a través de broncoscopia (LBA/BTB).<sup>10,11</sup>
- Límites de confianza 95%
- Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): 1
- Tamaño muestral (n) para Intervalo de Confianza al 95%: ≈198 pacientes
- Ecuación:
  - Tamaño de la muestra  $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p^*(1-p)]$

Resultados del Programa OpenEpi, versión 3.

## **PROCEDIMIENTO**

De acuerdo a las fuentes de información y a los criterios de selección, se eligieron a los pacientes cuyos procedimientos neumológicos intervencionistas se hubieran realizado en la Unidad de Neumología Intervencionista.

A los pacientes elegidos en el estudio, con neumonía y VIH, se les había realizado tomografía computarizada de Tórax contrastada Helicoidal de Tórax, con reconstrucción en ventana para pulmón y mediastino con grosor de corte de 3 mm con tomógrafo SIEMENS SOMATOM definición 128, previo a la realización de la misma se identifica el sitio con mayor daño y se realizan BTB y LBA.

### **Unidades de estudio**

De acuerdo a las fuentes de información y a los criterios de selección, se evaluaron los procedimientos neumológicos intervencionistas en los pacientes que cumplieron criterios de selección, independientemente si durante el periodo de estudio hubiesen tenido dos diferentes procedimientos.

### **Procedimiento Neumológico Intervencionista:**

Todos los procedimientos fueron realizados y/o supervisados por un Médico Neumólogo Intervencionista Experto.

- **Lavado Broncoalveolar (LBA):** Se realizó con técnica de encañamiento broncoscópico pulmonar en el subsegmento del pulmón más afectado instilando solución salina en cantidad de 180 ml, recuperándose al menos el 45% del instilado, lo recabado se envió en frascos contenedores al departamento de microbiología y Anatomía Patológica.
- **Biopsia Transbronquial (BTB):** Se realizó la biopsia pulmonar bajo técnica de encañamiento broncoscópico en el sitio más afectado bajo guía fluoroscópica las cuales se enviaron al departamento de Anatomía Patológica y Microbiología.

## Procesamiento de las muestras

### Laboratorio de Microbiología

- De manera rutinaria cuando se realiza broncoscopia con toma de muestras (LBA y BTB) se cultiva en medios como Sabouraud simple (método de aislamiento, conservación e identificación de hongos), con antibiótico o micocel, así como tinciones de Grocott, blanco de calcoflúor e inmunofluorescencia, según sea el hongo en crecimiento.
- Para diagnóstico de tuberculosis, se realizó en LBA cultivo en medio sólido Löwenstein-Jensen (LJ) y líquido BACTEC MGIT 960 (Mycobacteria Growth indicator tube), durante un promedio de 4 a 6 semanas en LJ y de 15 días en BACTEC MGIT 960 SIRE kit para farmacosusceptibilidad y GeneXpert® en LBA, algunas BTB fueron enviadas a cultivo también y a GeneXpert®.
- Para determinaciones bacterianas, se realizó tinción de Gram y se cultivó en medios como chocolate, sangre carnero, chocolate + antibiótico para inhibición de gram + y MacConkey para búsqueda de bacterias Gram negativas, cocos Gram negativos o cocobacilos con *H. Influenzae*. Se solicitó PRC para atípicos. La detección de los virus se realizó a través de la PCR-Tiempo Real.

### Servicio de Anatomía Patológica

- Para el estudio de anatomía patológica se envió las muestras de BTB y/o ultrasonido endobronquial (EBUS) en formol; las de LBA en Carbowax (10 cc) y en alcohol para citología de Ganglio mediastinal.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para describir a la población de estudio, las variables correspondientes fueron evaluadas y reportadas de acuerdo a su distribución (determinada por Kolmogorov-Smirnov). Se utilizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión y para las variables cualitativas se utilizaron proporciones. Conforme a los objetivos se midió el rendimiento diagnóstico global del procedimiento broncoscópico y el rendimiento diagnóstico que obtuvo el LBA y las BTB.

Se utilizó estadística analítica para comparar el rendimiento diagnóstico de las diferentes muestras obtenidas a través de broncoscopia (LBA y BTB) utilizando la prueba de  $\chi^2$ - cuadrado o prueba exacta de Fisher (datos categóricos con frecuencias menores a 5) para comparar las proporciones de los rendimientos diagnósticos, para muestras relacionadas. y la prueba de  $t$  – student para las variables cualitativas continuas con distribución normal.

Se determinó la significancia estadística de las diferencias entre grupos tomando un valor de  $p < 0.05$ .

### **Concordancia de Kappa ( $\kappa$ )**

Para medir la concordancia entre el Diagnóstico obtenido a partir de LBA contra el obtenido a través de BTB.

Se determinó la significancia estadística de las diferencias entre grupos tomando un valor de  $p < 0.05$ .

### **Evaluación del LBA y la BTB para el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii* y *Mycobacterium tuberculosis*.**

Para el caso del diagnóstico por *Pneumocystis jirovecii* y *Mycobacterium tuberculosis* se hizo un constructo para evaluar la sensibilidad, el valor predictivo negativo y la precisión del diagnóstico obtenido a través del LBA y la BTB. No se

obtuvieron más parámetros toda vez que la especificidad de estas pruebas es del 100%, al igual que el valor predictivo positivo. La prevalencia de ambas enfermedades fue también descrita en la población de estudio.

Para el caso de PJP se consideró como gold estándar si se obtuvo diagnóstico de PJP al menos por alguna de las muestras (ya fuera LBA, BTB o ambas) y se comparó con el resultado individual del LBA y la BTB.

Para el caso de tuberculosis primeramente se consideró *gold standard* el cultivo en LBA y se comparó con el GeneXpert® en LBA. Posteriormente se consideró como *gold standard* el resultado positivo del cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* ya fuera en LBA y/o en BTB y se comparó con el resultado individual del LBA.

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel y se analizaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistic V.21.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El tipo de riesgo de esta investigación fue **sin riesgo** con base en lo establecido en el Art. 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

De acuerdo a la declaración de Helsinki, enmendada en 54ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil, (octubre 2013) y el reglamento de la Ley General de Salud, la presente investigación se clasifica como **sin riesgo**, toda vez que es un estudio observacional, retrolectivo.

En conformidad con el artículo 16 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se protege la privacidad de los sujetos de investigación; se sometió a Consideración de los Comités de Ética y de Ética en Investigación del INER la Dispensa de Consentimiento Informado, la cual fue autorizada.

## RESULTADOS

### Variables generales

Se incluyó un total de 198 procedimientos de 189 pacientes con infección por VIH y neumonía, el 88.4%(167/189) correspondió al sexo masculino, la media de edad fue de 34.7 (DE±9.0) años.

En lo subsecuente los resultados se refieren a los 198 procedimientos realizados en la población de estudio. El 84.3%(167/198) de los pacientes tuvieron antecedentes conocidos de uso de antibióticos previos a la broncoscopia, de estos, el 92.8%(155/167) habían tomado antibióticos con una mediana de 4(1-33) días. En tanto que historia conocida de la TARV se tuvo en solo el 36.6%(60/164) y la duración del tratamiento previo a la broncoscopia tuvo una mediana de 6.0(1-180) meses en tratamiento. **Tabla 1.**

**Tabla 1.**

**Variables generales de los procedimientos en pacientes con VIH y neumonía sometidos a broncoscopia. (n= 198 broncoscopias)**

| <b>Variables Generales</b>   | <b>n</b> | <b>%</b>        |
|--|----------|-----------------|
| Sexo masculino   | 167      | 88.4            |
| Edad (años)  | 34.7±9.0 |                 |
| <b>Cuenta de CD4 (n=186)</b>   |          |                 |
| <50 células/mm <sup>3</sup>  | 106      | 57.0            |
| 50-99 células/mm <sup>3</sup>  | 32       | 17.2            |
| 100-199 células/mm <sup>3</sup>  | 21       | 11.3            |
| 200-499 células/mm <sup>3</sup>  | 19       | 10.2            |
| ≥500 células/mm <sup>3</sup>   | 8        | 4.3             |
| <b>Carga Viral (n=173)</b> (Min-Max)   | 40       | (40-10,000,000) |
| Percentil 25   | ml       | 16,059.5        |
| Percentil 50   | ml       | 214,604.0       |
| Percentil 75   | ml       | 667,350.0       |
| Pacientes con historia conocida de uso de antibióticos previa a la broncoscopia    | 155/167  | 92.8%           |
| Pacientes con historia conocida de terapia antiretroviral previa a la broncoscopia | 60/164   | 36.6%           |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar.

En los 198 procedimientos se obtuvieron muestras tanto de LBA como de BTB que fueron enviadas al Laboratorio de Microbiología y al Servicio de Anatomía Patológica, sin embargo, no todas las muestras fueron enviadas a ambos servicios para su análisis. **Diagrama 2.**

### Rendimiento diagnóstico global

Se obtuvo un rendimiento diagnóstico global por broncoscopia de 87.9%(174/198), en tanto que el rendimiento diagnóstico en LBA fue de 62.1%(123/198) y en BTB de 78.8%(156/198) ( $p=0.001$ ). **Ver tabla 2.**

**Tabla 2.**

**Rendimiento diagnóstico global y por tipo de muestra de las broncoscopias de pacientes con VIH y neumonía.**

| Diagnóstico                                    | BTB |      | LBA |      | Total |      | p      |
|--|-----|------|-----|------|-------|------|--------|
|  | No. | %    | No. | %    | No.   | %    |        |
| <b>Rendimiento diagnóstico en broncoscopia</b> | 156 | 78.8 | 123 | 62.1 | 174   | 87.9 | 0.001* |

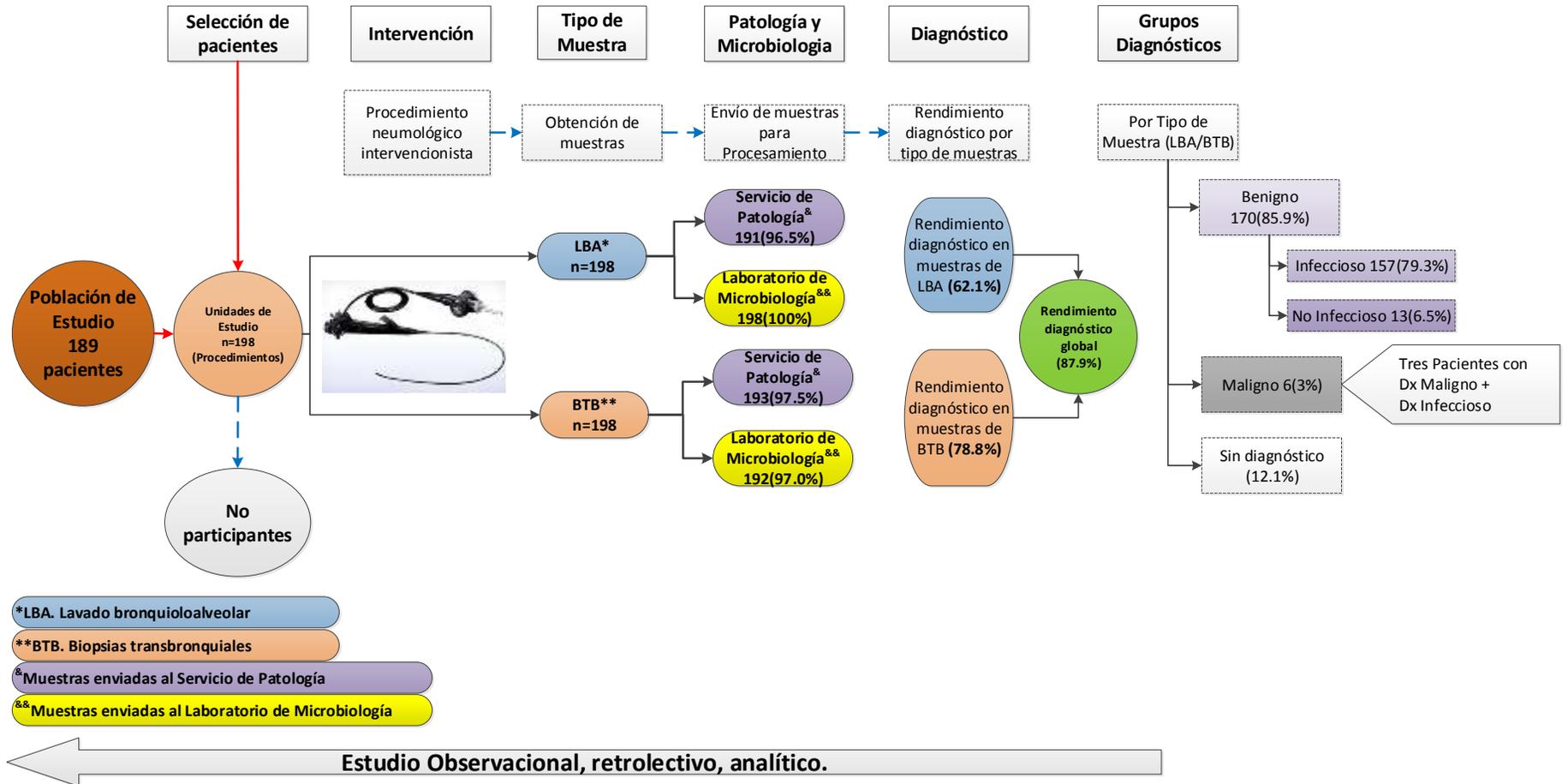
BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar.

### Rendimiento de LBA y BTB por diagnóstico específico

Se tuvieron un total de 247 diagnósticos, provenientes de las muestras de LBA y BTB obtenidas a partir de los 174 procedimientos que tuvieron algún diagnóstico emitido por el Servicio de Anatomía Patológica y/o el Laboratorio de Microbiología; el 70%(173) de los diagnósticos se obtuvo de las muestras de BTB y el 65.2%(161) por las muestras de LBA. **Ver tabla 3.**

Diagrama 2.

Envío de muestras de LBA y BTB de bronoscopias de pacientes con VIH y neumonía al Servicio de Anatomía Patológica y al Laboratorio de Microbiología / Rendimiento diagnóstico global y por tipo de muestra y Grupos de diagnósticos obtenidos a partir de las muestras.



El 92.3%(228) correspondió a la identificación de algún agente etiológico, el 5.3%(13) a un diagnóstico benigno y el 2.4%(6) a uno maligno. Entre los diagnósticos infecciosos, el más frecuente fue debido a hongos en el 57.5%(131/228), seguido por piógenos en 18.9%(43/228), micobacterias en 16.2%(37/228) y virus en 7.5%(17/228).

**Tabla 3.**

**Rendimiento diagnóstico (benignos infecciosos y no infecciosos y malignos) de acuerdo al tipo de muestra en los pacientes con VIH y neumonía.**

| Diagnóstico  |                      | BTB |       | LBA |      | Total |      | p           |
|--|----------------------|-----|-------|-----|------|-------|------|-------------|
|  |                      | No. | %     | No. | %    | No.   | %    |             |
| Benigno  | <b>Infecciosos:</b>  | 154 | 67.5  | 161 | 70.6 | 228   |      | -           |
|  | Hongos               | 114 | 87.0  | 88  | 67.2 | 131   | 92.3 | <0.001<br>* |
|  | Micobacterias        | 12  | 32.4  | 35  | 94.6 | 37    |      | <0.001<br>* |
|  | Piógenos             | 22  | 51.2  | 26  | 60.5 | 43    |      | 0.189       |
|  | Virus                | 6   | 35.3  | 12  | 70.6 | 17    |      | 0.001*      |
|  | <b>No infeccioso</b> | 13  | 100.0 | 0   | 0.0  | 13    | 5.3  | -           |
| <b>Malignos</b>  |                      | 6   | 100.0 | 0   | 0.0  | 6     | 2.4  | -           |
| <b>Número total de diagnósticos por tipo de muestras</b> |                      | 173 | 70.0  | 161 | 65.2 | 247   | 100  | 0.001*      |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar. \* Valor de p estadísticamente significativo. – Valor no calculado por celdas en cero.

El agente etiológico más frecuentemente identificado en los procedimientos fue *Pneumocystis jirovecii* con 54.0%(107/198), seguido del complejo *Mycobacterium tuberculosis* 16.2% (32/198). **Tabla 4.**

Tabla 4.

Diagnósticos infecciosos. Agentes etiológicos identificados en 157 procedimientos de pacientes con VIH y neumonía, de acuerdo al tipo de muestra.

| Diagnóstico   |                                    | BTB |       | LBA |       | Total | %    | p       |
|---------------|------------------------------------|-----|-------|-----|-------|-------|------|---------|
|               |                                    | No. | %     | No. | %     |       |      |         |
| Hongos        | <i>Pneumocystis jirovecii</i> *    | 98  | 91.6  | 76  | 71.0  | 107   | 57.5 | <0.001* |
|               | <i>Histoplasma capsulatum</i> *    | 9   | 60.0  | 10  | 66.7  | 15    |      | <0.001* |
|               | <i>Candida albicans</i>            | 3   | 75.0  | 1   | 25.0  | 4     |      | -       |
|               | <i>Cryptococcus neoformans</i>     | 2   | 100.0 | 0   | 0.0   | 2     |      | -       |
|               | <i>Coccidioides immitis</i>        | 1   | 50.0  | 1   | 50.0  | 2     |      | -       |
|               | Aspergillus                        | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <b>Subtotal</b>                    | 114 | 87.0  | 88  | 67.2  | 131   |      | 0.001*  |
| Micobacterias | <i>M. tuberculosis</i> *           | 12  | 37.5  | 30  | 93.8  | 32    | 16.2 | <0.001* |
|               | <i>Mycobacterium avium complex</i> | 2   | 40.0  | 4   | 80.0  | 5     |      | 0.080   |
|               | <b>Subtotal</b>                    | 14  | 37.8  | 34  | 91.9  | 37    |      | <0.001* |
| Piógenos      | <i>Escherichia coli</i> *          | 9   | 90.0  | 5   | 50.0  | 10    | 7.5  | <0.001* |
|               | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 2   | 33.3  | 4   | 66.7  | 6     |      | -       |
|               | <i>Haemophilus influenzae</i>      | 0   | 0.0   | 5   | 100.0 | 5     |      | -       |
|               | <i>Enterococcus faecalis</i>       | 2   | 66.7  | 1   | 33.3  | 3     |      | -       |
|               | Anaerobios                         | 3   | 100.0 | 0   | 0.0   | 3     |      | -       |
|               | <i>Enterobacter</i>                | 0   | 0.0   | 2   | 100.0 | 2     |      | -       |
|               | <i>Achromobacter xylosoxidans</i>  | 0   | 0.0   | 2   | 100.0 | 2     |      | -       |
|               | <i>Staphylococcus aureus</i>       | 0   | 0.0   | 2   | 100.0 | 2     |      | -       |
|               | <i>Penicillium marneffeii</i>      | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     |      | -       |
|               | <i>Rhodococcus</i>                 | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     |      | -       |
|               | <i>Brahamnella catharralis</i>     | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     |      | -       |
|               | <i>Streptococcus gordonii</i>      | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <i>Emmonsia ssp</i>                | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <i>Nocardia ssp</i>                | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     |      | -       |
|               | <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     |      | -       |
|               | <i>Enterobacter cloacae</i>        | 1   | 100.0 | 1   | 100.0 | 1     |      | -       |
|               | <b>Subtotal</b>                    | 22  | 51.2  | 26  | 60.5  | 43    |      | <0.001* |
| Virus         | Enterovirus                        | 0   | 0.0   | 7   | 100.0 | 7     | 7.5  | -       |

|  |                      |     |       |     |       |     |       |   |
|--|----------------------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|---|
|  | Citomegalovirus      | 6   | 100.0 | 1   | 16.7  | 6   |       | - |
|  | Parainfluenza tipo 3 | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1   |       | - |
|  | Rinovirus            | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1   |       | - |
|  | Influenza A H1N1     | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1   |       | - |
|  | Coronavirus          | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1   |       | - |
|  | <b>Subtotal</b>      | 6   | 35.3  | 12  | 70.6  | 17  |       | - |
|  | <b>Total</b>         | 154 | 67.5  | 161 | 70.6  | 228 | 100.0 | - |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar. \* Valor de p estadísticamente significativo. – Valor no calculado por celdas en cero.

El LBA mostró mejor rendimiento diagnóstico que las BTB en la identificación de micobacterias (32.4% vs 94.6%,  $p < 0.001$ ) y virus (35.3% vs 70.6%,  $p = 0.001$ ), excepto para CMV, cuya identificación fue posible a través de BTB en todos los casos y solo en el 16.7%(1/6) a través de LBA; en tanto que las BTB mostraron mejor rendimiento diagnóstico que los LBA en la identificación de hongos (87.0% vs 67.2%,  $p < 0.001$ ).

Respecto a la identificación de piógenos, no hubo diferencia entre LBA y BTB, excepto para identificar *Escherichia coli*, siendo superior la BTB (90.0% vs 50.0%,  $p < 0.001$ ).

El 79.3%(157) de los procedimientos en pacientes con neumonía y VIH tuvo un diagnóstico benigno infeccioso con identificación de algún agente etiológico, mientras que el 6.6%(13) tuvo un diagnóstico benigno no infeccioso y el 3%(6) un diagnóstico maligno. Tanto los diagnósticos benignos (neumonía organizada, enfermedad granulomatosa caseificante y hemorragia intraalveolar) como los malignos (sarcoma de Kaposi, linfoma de células B y adenocarcinoma pulmonar) se realizaron solo a partir de las BTB. **Tabla 5.**

**Tabla 5.**

**Diagnósticos benignos no infecciosos y malignos de acuerdo al tipo de muestra en los pacientes con VIH y neumonía**

| Diagnósticos benignos no infecciosos | BTB |       | LBA |     | Total |
|--------------------------------------|-----|-------|-----|-----|-------|
|                                      | No. | %     | No. | %   |       |
| Neumonía por histopatología          | 5   | 100.0 | 0   | 0.0 | 5     |
| Enfermedad granulomatosa             | 5   | 100.0 | 0   | 0.0 | 5     |
| Hemorragia alveolar                  | 3   | 100.0 | 0   | 0.0 | 3     |
| Total                                | 13  | 100.0 | 0   | 0.0 | 13    |
| Diagnósticos malignos                | BTB |       | LBA |     | Total |
|                                      | No. | %     | No. | %   |       |
| Sarcoma de Kaposi                    | 3   | 100.0 | 0   | 0.0 | 3     |
| Linfoma de células B                 | 2   | 100.0 | 0   | 0.0 | 2     |
| Adenocarcinoma                       | 1   | 100.0 | 0   | 0.0 | 1     |
| Total                                | 6   | 100.0 | 0   | 0.0 | 6     |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar.

Se calculó el índice de concordancia de Kappa entre las BTB y los LBA categorizados por grupos diagnósticos generales según se hubiera presentado en cada procedimiento, obteniéndose los más altos índices de concordancia en el grupo diagnóstico de los hongos (Kappa 0.417,  $p < 0.001$ ) a expensas de PJP (Kappa 0.583,  $p < 0.001$ ), y en el diagnóstico de tuberculosis (Kappa 0.462,  $p < 0.001$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diagnósticos que se obtenían por LBA y BTB, en virus, hongos, diagnósticos malignos y en algunos agentes etiológicos específicos, entre ellos, PJP y *M. tuberculosis*, excepto para piógenos. **Ver Tabla 6.**

Tabla 6.

Índice de Kappa entre la BTB y el LBA de acuerdo al grupo diagnóstico de los pacientes con VIH y neumonía

| Grupos diagnósticos           | BTB |      | LBA |      | Grupos diagnósticos |      | Kappa | p        |
|-------------------------------|-----|------|-----|------|---------------------|------|-------|----------|
|                               | No. | %    | No. | %    | No.                 | %    |       |          |
| Piógenos                      | 20  | 10.1 | 25  | 12.6 | 41                  | 20.7 | 0.074 | 0.295    |
| Virus                         | 6   | 3.0  | 9   | 4.5  | 13                  | 6.6  | 0.239 | 0.001*   |
| Hongos                        | 102 | 51.5 | 84  | 42.4 | 122                 | 61.6 | 0.417 | < 0.001* |
| Malignos                      | 6   | 3.0  | 0   | 0.0  | 6                   | 3.0  | 0     | -        |
| <b>Total</b>                  | 156 | 78.8 | 123 | 62.1 | 174                 | 87.9 | 0.213 | 0.001*   |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 96  | 48.5 | 77  | 38.9 | 107                 | 54.0 | 0.583 | < 0.001* |
| <i>M. tuberculosis</i>        | 13  | 6.6  | 30  | 15.2 | 32                  | 16.2 | 0.462 | < 0.001* |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar. \* Valor de p estadísticamente significativo. – Valor no calculado por celdas en cero.

### Infecciones y coinfecciones

En el 79.3%(157) de los procedimientos se aislaron agentes etiológicos de los cuales el 34.4%(54) presentaron alguna coinfección. En el 81.5%(44/54) de las coinfecciones estuvo *Pneumocystis jirovecii*, seguido del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* en el 35.2%(19/54). Presentaron alguna coinfección el 41.1%(44/107) de los pacientes con *Pneumocystis jirovecii*, el 59.4%(19/32) con *Mycobacterium tuberculosis* Complex, y el 60.0%(9/15) con *Histoplasma capsulatum*. En el 29.6%(16/54) la coinfección más frecuente fue *Pneumocystis jirovecii* con *Mycobacterium tuberculosis* Complex seguida de *Pneumocystis jirovecii* con *Histoplasma capsulatum* en el 11.1%(6/54). **Tabla 7 y 8.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con antecedente de antibiótico previo, los días de antibiótico o el antecedente de TARV con la identificación de agente etiológico, la presencia de coinfecciones ni el tipo de agentes etiológicos identificados. **Tabla 1.**

Tabla 7.

Agentes etiológicos en co-infección en los pacientes con VIH y neumonía, n = 157

| Agentes etiológicos                | Co-infección |       |       |
|------------------------------------|--------------|-------|-------|
|                                    | No.          | Total | %     |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i>      | 44           | 107   | 41.1  |
| <i>M. tuberculosis</i>             | 19           | 32    | 59.4  |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>      | 9            | 15    | 60.0  |
| <i>Escherichia coli</i>            | 7            | 10    | 70.0  |
| <i>Enterovirus</i>                 | 6            | 7     | 85.7  |
| Citomegalovirus                    | 6            | 6     | 100.0 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 4            | 6     | 66.7  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | 4            | 5     | 80.0  |
| <i>Candida albicans</i>            | 4            | 4     | 100.0 |
| <i>Mycobacterium avium complex</i> | 3            | 5     | 60.0  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>       | 2            | 3     | 66.7  |
| <i>Anaerobios</i>                  | 2            | 3     | 66.7  |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>     | 2            | 2     | 100.0 |
| <i>Enterobacter</i>                | 2            | 2     | 100.0 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 2            | 2     | 100.0 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i>  | 1            | 2     | 50.0  |
| <i>Parainfluenza tipo 3</i>        | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>       | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Rinovirus</i>                   | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Streptococcus gordonii</i>      | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Emmonsia ssp</i>                | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Coronavirus</i>                 | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 1            | 1     | 100.0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>        | 1            | 1     | 100.0 |

## PJP

La prevalencia de PJP en nuestra población total fue de 54%(107/198), mientras que en la población con algún agente etiológico identificado fue de 68.2%(107/157). Considerando como *gold standard* el diagnóstico de PJP en BTB o en LBA, el LBA

tuvo una sensibilidad del 71.4%( 62.8%-80.1%), un VPN de 70.3% (61.4%, 79.2%) y una precisión diagnóstica de 83.0% (77.4%-88.5%), mientras que la BTB tuvo una sensibilidad del 90.6%(85.0%-96.1%), un VPN 87.7% (80.5%-94.8%) y una precisión diagnóstica de 94.4%(90.9%-97.8%). Resultados no mostrados en tabla.

**Tabla 8.**

**Agentes etiológicos identificados en co-infección con *Pneumocystis jirovecii* en los pacientes con VIH y neumonía, por tipo de muestra, n = 44**

| Agente etiológico                  | BTB | %     | LBA | %     | Total | %     |
|------------------------------------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|
| <i>Pneumocystis jirovecii</i>      | 38  | 86.4  | 31  | 70.5  | 44    | 100.0 |
| <i>M. tuberculosis</i>             | 3   | 18.8  | 16  | 100.0 | 16    | 36.4  |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>      | 2   | 33.3  | 6   | 100.0 | 6     | 13.6  |
| <i>Escherichia coli</i>            | 5   | 100.0 | 3   | 60.0  | 5     | 11.4  |
| Citomegalovirus                    | 5   | 100.0 | 0   | 0.0   | 5     | 11.4  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>      | 2   | 50.0  | 2   | 50.0  | 4     | 9.1   |
| <i>Enterovirus</i>                 | 0   | 0.0   | 3   | 100.0 | 3     | 6.8   |
| <i>Enterobacter</i>                | 0   | 0.0   | 2   | 100.0 | 2     | 4.5   |
| <i>Candida albicans</i>            | 1   | 50.0  | 1   | 50.0  | 2     | 4.5   |
| <i>Mycobacterium avium complex</i> | 0   | 0.0   | 2   | 100.0 | 2     | 4.5   |
| Anaerobios                         | 2   | 100.0 | 0   | 0.0   | 2     | 4.5   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i>  | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>       | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Parainfluenza tipo 3</i>        | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Rinovirus</i>                   | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Streptococcus gordonii</i>      | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Emmonsia ssp</i>                | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Coronavirus</i>                 | 0   | 0.0   | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 1   | 100.0 | 0   | 0.0   | 1     | 2.3   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>        | 1   | 100.0 | 1   | 100.0 | 1     | 2.3   |
| Total                              | 38  | 86.4  | 31  | 70.5  | 44    | 100.0 |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar.

## Tuberculosis

La prevalencia de tuberculosis en nuestra población fue de 16.2%(32/198). El diagnóstico se realizó a través de muestras obtenidas por cultivo en LBA en el 93.8%(30/32), por GeneXpert® en LBA en el 53.1%(17/32) y por cultivo en BTB en el 37.5%(12/32). Las BTB añadieron a la prevalencia global el 6.3%(2) que no habría sido obtenido por LBA.

La sensibilidad del GeneXpert en LBA comparado con el cultivo en LBA como *gold standard*, fue de 56.7%(39.2-72.6), especificidad 100%(96.5-100), valor Predictivo Positivo de 100%(81.6-100), valor Predictivo Negativo de 89.2% (82.3-93.6), precisión diagnóstica de 90.5% (84.4-94.4) y una concordancia de Kappa de Cohen de 0.67 (0.513 - 0.829,  $p < 0.001$ ). Utilizando como *gold standard* la suma de diagnósticos de tuberculosis por cultivo y GeneXpert® por LBA y cultivo de BTB, la sensibilidad del LBA fue de 53.1%(35-70.5), especificidad 100%(97-99.9), valor Predictivo Positivo de 100%(77.1-99.5), valor Predictivo Negativo de 91.2% (85.7-94.8), precisión diagnóstica de 92.0% (85.7-94.8). Resultados no mostrados en tabla.

## Rendimiento de LBA y BTB por imagen tomográfica

Las imágenes tomográficas fueron posible recuperarlas en el 78.3%(155) de los pacientes; las BTB tuvieron mayor rendimiento diagnóstico que los LBA en los patrones que vidrio deslustrado, consolidación e imágenes quísticas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. **Ver tabla 9.**

**Tabla 9.**

**Rendimiento diagnóstico en LBA y BTB de acuerdo a patrones tomográficos más frecuentes de los pacientes con VIH y neumonía**

| Imágenes TAC       | Rendimiento en LBA |      | Rendimiento en BTB |      | Total | p      |
|--------------------|--------------------|------|--------------------|------|-------|--------|
|                    | No.                | %    | No.                | %    | No.   |        |
| Vidrio deslustrado | 76                 | 66.1 | 97                 | 84.3 | 115   | 0.008* |
| Consolidación      | 49                 | 63.6 | 68                 | 88.3 | 77    | 0.044* |
| Nodular            | 29                 | 61.7 | 35                 | 74.5 | 47    | 0.334  |
| Unilateral         | 7                  | 29.2 | 17                 | 70.8 | 24    | 0.303  |
| Reticular          | 17                 | 77.3 | 20                 | 90.9 | 22    | 0.334  |
| Quistes            | 15                 | 68.2 | 20                 | 90.9 | 22    | 0.03*  |
| Bronquiectasias    | 13                 | 61.9 | 14                 | 66.7 | 21    | 0.204  |

BTB: Biopsia transbronquial, LBA: Lavado bronquioloalveolar. \* Valor de p estadísticamente significativo. – Valor no calculado por celdas en cero.

### Complicaciones

La seguridad fue una preocupación crucial para la implementación del procedimiento LBA y BTB. Las complicaciones ocurrieron en 8.1% (16/198) de los pacientes, en total, representaron 22 eventos. Todos los casos se resolvieron completamente y no se produjeron muertes perioperatorias. Las complicaciones y su manejo de cada una fueron: desaturación con oxígeno suplementario; neumotórax que requiere colocación de un catéter de drenaje torácico; broncoespasmo con nebulizaciones con broncodilatadores; sangrado moderado, se controló con instilación de solución salina fría, oclusión con balón de cauterización con plasma de argón y / o solución salina más instilación de adrenalina. Finalmente un paciente requirió intubación. **Ver tabla 10.**

Tabla 10

Complicaciones de la broncoscopia en pacientes con VIH y neumonía, n = 16 pacientes

| Px | Desaturación | Neumotórax | Broncoespasmo | Intubación | Sangrado Moderado | Diagnóstico Final   |
|----|--------------|------------|---------------|------------|-------------------|---|
| 1  | 0            | 0          | 0             | 0          | 1                 | Neumonía por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| 2  | 0            | 0          | 1             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>M. tuberculosis</i>                                |
| 3  | 1            | 0          | 0             | 0          | 0                 | sin diagnóstico   |
| 4  | 0            | 1          | 0             | 0          | 0                 | Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Enterovirus/Rinovirus                    |
| 5  | 0            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> y Sarcoma de Kaposi                                     |
| 6  | 0            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   |
| 7  | 0            | 0          | 0             | 0          | 1                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>M. tuberculosis</i>                                |
| 8  | 1            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>M. tuberculosis</i> y Bronquiolitis folicular      |
| 9  | 0            | 0          | 0             | 0          | 1                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>Streptococcus gordonii</i>                         |
| 10 | 1            | 0          | 0             | 1          | 0                 | <i>M. tuberculosis</i>  |
| 11 | 1            | 1          | 0             | 0          | 1                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   |
| 12 | 0            | 0          | 0             | 0          | 1                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   |
| 13 | 1            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   |
| 14 | 1            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> / Enterovirus / Rinovirus                               |
| 15 | 0            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Enterobacter cloacae</i> |
| 16 | 0            | 1          | 0             | 0          | 0                 | <i>Pneumocystis jirovecii</i>   |
| %  | 3.0%         | 4.5%       | 0.5%          | 0.5%       | 2.5               |   |

Px. Paciente.

## DISCUSION

El rendimiento global de nuestra serie fue de 87.9%, siendo superior el obtenido a partir del BTB en comparación al LBA [78.8% vs 62.1% ( $p=0.001$ )], resultados comparables a los obtenidos por Cazzadori *et al.*<sup>34</sup> quienes realizaron 84 broncoscopias a 79 pacientes con diagnóstico de VIH e infiltrados pulmonares y obtuvieron un rendimiento global de la broncoscopia del 79.7%, con un rendimiento mayor de las BTB al del LBA (BTB 77.3% vs LBA 47.6%,  $p< 0.001$ ); incrementando el rendimiento BTB a LBA de 32.1% y el LBA a BTB de 2,4%. También Salzman *et al.*<sup>35</sup> reportaron un rendimiento aditivo de 26% de las BTB en 205 procedimientos broncoscópicos realizados en 182 pacientes con infección por VIH. Los procedimientos broncoscópicos más útiles en el diagnóstico de la enfermedad pulmonar relacionada con el VIH han sido el lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia transbronquial (BTB). LBA tiene un rendimiento diagnóstico para PJP de hasta el 90%.<sup>35,36</sup> Cuando se combina con TBB, el rendimiento puede aproximarse al 100%, cuando *Pneumocystis* no se encuentra en líquido del LBA o BTB, el valor predictivo negativo ha sido mayor que 93%.<sup>36</sup>

En nuestra población el 57% tuvo una cuenta de CD4 <50 cells/ml y el 85.5% tuvo una cuenta de CD4 <200 cells/ml; a niveles de CD4 por encima de 400 cells/ml, los pacientes corren el riesgo de infección por organismos relativamente virulentos, como bacterias y TB. El cáncer de pulmón también puede ocurrir en esta etapa. Esto explica las coinfecciones con VIH, en donde se aislaron agentes etiológicos en el 79.3% de los procedimientos y el 34.4% presentaron alguna coinfección adicional. Siendo la más frecuente *Pneumocystis jirovecii*, seguido del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La coinfección más frecuente fue *Pneumocystis jirovecii* con *Mycobacterium tuberculosis Complex* seguida de *Pneumocystis jirovecii* con *Histoplasma capsulatum*. Entre los recuentos de 200 y 400 cells/mL, los pacientes pueden sufrir de infección recurrente, así como linfoma. Las infecciones oportunistas y Sarcoma de Kaposi son raras en los niveles de CD4 > 200 cells/mL y de hecho la mayoría de los casos de PJP ocurren en los recuentos de CD4 por debajo de 100 cells/ml, junto con el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), infecciones por hongos y CMV.<sup>37</sup> Cattamanichi *et al.*<sup>38</sup> en su población de

estudio tuvieron una mediana de cuenta de CD4+ LinfocitosT de 60 cells/mL (IQR 22–200 cells/mL), y el 16% recibía terapia anti-retroviral. La prevalencia de tuberculosis por cultivo fue de 38%, pero solo en el 5.3% fue positivo en el cultivo de LBA (8). La incidencia de neumonía bacteriana en pacientes VIH incrementa a partir de cuentas de CD4 < 200 cells/mL.<sup>39</sup>

En nuestra población con antecedentes conocidos de uso de antibióticos previos a la broncoscopia o tratamiento antirretroviral, el 92.8% tomo antibióticos y el 36.6% terapia ARV, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con antecedente de antibiótico previo, los días de antibiótico previo o el antecedente de TARV con la identificación de agente etiológico, la presencia de coinfecciones ni el tipo de agentes etiológicos identificados. Los procedimientos broncoscópicos conservan su utilidad incluso después de iniciada la terapia empírica, si la duración de la terapia no ha pasado de una a dos semanas.<sup>1</sup>

Respecto al desempeño del LBA para el diagnóstico de PJP Golden JA *et al.*<sup>40</sup> reportaron una sensibilidad de 97%, sin embargo, su tamaño muestral estaría dando como resultado un VPN del LBA de 75%(IC95% 30.1-95.4), lo que lleva a reconsiderar sus conclusiones en las que sugieren reemplazar la BTB por el LBA, siendo que tampoco tomaron BTB. En contraste con nuestro estudio el LBA tuvo una sensibilidad del 71.9% (IC95% 62.8-79.6) mientras que el de la BTB fue de 89.7% (IC95% 82.5-94.2), y una concordancia de Kappa entre la BTB y el LBA de 0.583 en el diagnóstico de PJP, el agente etiológico identificado y la co-infección más frecuentes (54%, 68.2% y 81.5% respectivamente), a la vez diagnosticada por BTB en el 86.4% y en 70.5% de las veces en el LBA. Similar a lo publicado por Broaddus *et al.*<sup>41</sup> quienes reportan rendimiento del LBA del 86% y de la BTB de 87%. Cuando se realizaron ambos procedimientos, el rendimiento combinado para todas las infecciones pulmonares fue del 96%. Sin embargo, este estudio fue limitado por criterios diagnósticos que lo hacen aplicable solo a PJP, para el cual la sensibilidad de LBA y BTB fue de 89% y 93% respectivamente. Por otro lado, Coleman L. *et al.*<sup>42</sup> reportaron una sensibilidad global de la broncoscopia en el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis* en BTB de 79% y en LBA de 55%.

En otras series el rendimiento aditivo de las BTB parece ser el más importante en condiciones distintas del PJP. Batungwanayo *et al.*<sup>43</sup> publicaron que BTB y LBA tienen rendimientos diagnósticos totales de 82% y 26%, respectivamente. Esto refleja el espectro de complicaciones pulmonares del VIH en África, donde PJP es raro y la neumonitis intersticial inespecífica, la tuberculosis y la neumonía criptocócica fueron los tres diagnósticos más comunes. En un análisis retrospectivo de 205 procedimientos broncoscópicos en 182 pacientes con infección por VIH, Salzman *et al.*<sup>44</sup> demostraron que el 26% de los diagnósticos se establecieron exclusivamente con BTB, el papel aditivo de las BTB fue más importante en los diagnósticos no infecciosos, en los que fue la fuente exclusiva de material de diagnóstico en el 54%. En otra serie de pacientes con VIH, el rendimiento global de las BTB es superior que el del LBA [BTB 80%(4/5) vs LBA 57.1%(4/7)], sin embargo, la muestra es pequeña.<sup>45</sup>

Los diagnósticos de granulomas en nuestro estudio se clasificaron en el grupo de benignos, toda vez que no se tuvo la confirmación bacteriológica, sin embargo, algunos diagnósticos tales como tuberculosis e histoplasmosis, fueron también reportados como inflamaciones granulomatosas, otros estudios sobreestiman la tuberculosis asumiendo los hallazgos de granulomas como diagnósticos.<sup>44</sup> Miro AM *et al.*<sup>46</sup> concluyeron que en población VIH con TB, las BTB y el cepillado bronquiales no incrementaron el rendimiento diagnóstico, sin embargo, su estudio se refiere únicamente a población VIH y TB, mientras que nuestro estudio aborda población VIH con múltiples diagnósticos que fueron obtenidos a partir de muestras de LBA y BTB cuyos rendimientos tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

La prevalencia de TB en nuestro estudio fue mayor a la reportada por otras series.<sup>47</sup> Entre las diferencias de la baja sensibilidad del GeneXpert® en LBA considerando como estándar de oro la suma del cultivo en LBA y el GeneXpert® en LBA, en comparación con otras series, encontramos que nuestra población es exclusivamente VIH, son pacientes paucibacilares, en los que sin ser productores de esputo, es necesario hacerles estudios diagnósticos más invasivos a fin de

obtener muestras suficientes. Nosotros también calculamos la sensibilidad del GeneXpert® considerando como estándar de oro la suma del cultivo en LBA, el GeneXpert® en LBA y el cultivo en BTB, lo que dio menor sensibilidad a la previa. Otras series evalúan el GeneXpert® considerando varias muestras respiratorias como esputo y LBA, sin embargo, nosotros no tuvimos muestras de esputo y por otro lado, las BTB añadieron casos de TB que el LBA no diagnosticó ni por cultivo ni por GeneXpert® pese a que las BTB no se envían sistemáticamente a cultivo de micobacterias.<sup>48,49</sup>

En nuestro estudio, tanto la prevalencia de CMV en LBA en pacientes infectados con VIH, como las coinfecciones con PJP fueron menores a las reportadas por otras series, sin embargo, no siempre se realizaron BTB o si se realizaron, no encontraron cambios histológicos sugestivos de CMV mientras que en el nuestro, el diagnóstico se hizo a partir de BTB en los seis casos y solo en uno también por LBA. En el caso de las coinfecciones con PJP y CMV, en nuestro estudio, los seis pacientes con CMV estuvieron coinfectados con diferentes agentes etiológicos (MTB, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, enterovirus, Parainfluenza Tipo 3), cinco estuvieron asociados también con PJP.<sup>21,35,50-53</sup>

En relación a los diagnósticos por tipo de muestras, Shafiek *et al.*<sup>54</sup> realizaron LBA a 32 pacientes con VIH e infiltrados pulmonares, encontrando una concordancia de 93% entre el LBA y las imágenes obtenidas por endomicroscopio laser confocal, sin embargo, al no haber realizado la comparación adicional con BTB como técnica de muestreo complementaria, pudo haber subestimado el diagnóstico de PJP y por ende, la concordancia. Por otro lado, Stover *et al.*<sup>35</sup> evaluaron 72 pacientes con SIDA y enfermedad parenquimatosa pulmonar, utilizando como estándar de oro el diagnóstico realizado por respuesta al tratamiento, por broncoscopia (en muestras de LBA, BTB, cepillado y LB) y/o postmortem, reportaron un rendimiento broncoscópico únicamente de cuatro diagnósticos, por PJP fue de 94%, de CMV de 67%, MAC 62% y Sarcoma de Kaposi de 0%; en su serie el 65% de los pacientes tuvieron algún patógeno específico. El rendimiento broncoscópico para el

diagnóstico de PJP tanto para la BTB como para el LBA de manera independiente, fueron 88% y 85% respectivamente, pero la combinación de los procedimientos dio el mejor rendimiento. En nuestra serie encontramos el 54% de pacientes con PJP, las diferencias entre el diagnóstico obtenido a partir de LBA y BTB [(LBA 76/ 107 (51%) Vs BTB 98/107 (91.6%), Kappa 0.583 ( $p < 0.001$ )], explica que ambas técnicas de muestreo son complementarias para este diagnóstico.

Nuestra población tuvo una prevalencia de cáncer de 2.4%, el diagnóstico fue posible solo a través de las muestras de BTB (sarcoma de Kaposi, linfoma de células B y adenocarcinoma pulmonar). El riesgo de cáncer de pulmón es 3.5 veces mayor de cáncer de pulmón asociado con la infección por el VIH.<sup>37</sup> Se ha descrito el predominio del adenocarcinoma.<sup>55</sup> El cáncer de pulmón en individuos infectados por el VIH se presenta en edades más jóvenes y en una etapa posterior tiene un peor pronóstico con una supervivencia media de sólo cuatro semanas a tres meses. El nivel de compromiso inmune es el determinante más importante en la evaluación de la probabilidad de varias complicaciones pulmonares.<sup>6</sup>

Entre los diagnósticos benignos, la hemorragia alveolar (HA) tuvo una prevalencia en nuestro estudio de 4.5% y se realizó únicamente a través de las BTB, sin embargo, como seis de estos pacientes tuvieron algún otro diagnóstico, se consideró al final el diagnóstico específico dejando solo a tres de los nueve, el diagnóstico de HA; los seis pacientes tuvieron cada uno una infección, estas fueron PJP, MTB, *H. influenzae*, *Coccidioides immitis*, MAC y Enterovirus, estos resultados contrastan con los reportados por Vincent B *et al.*<sup>56</sup> en su estudio de pacientes infectados con VIH con síntomas pulmonares, la prevalencia de HA fue de 32% pero únicamente en muestras de LBA en donde entre sus principales factores asociados estuvieron infección con CMV [OR 9.8 (95%CI (1-91)),  $p = 0.05$ ], y Sarcoma de Kaposi pulmonar [OR 5.3 (95%CI (1.8-16.7)),  $p = 0.003$ ]. Respecto a la neumonía sin aislamiento de agente etiológico y a la inflamación granulomatosa, los diagnósticos se obtuvieron por BTB a través de observación histopatológica.

Finalmente, entre las complicaciones más frecuentes fueron, el neumotórax (4.5%) y sangrado leve a moderado (3%) son comparables con las de otras series en las que el neumotórax fue de 2.5%<sup>57</sup> y 5.4%<sup>42</sup> y en hemorragia de 1.5%<sup>35</sup> y 2.7%.<sup>42</sup>

## **CONCLUSIONES**

Nuestros resultados nos llevan a concluir que el muestreo del LBA y las BTB en broncoscopia son estudios complementarios y no mutuamente excluyentes, ambos son procedimiento seguros y útiles para diagnósticos infecciosos y no infecciosos además de malignos. Estos procedimientos son útiles y seguros en esta población de pacientes que habitualmente son realizados en la unidad de intervencionismo pulmonar del INER. Es el primer estudio en población mexicana y en comparar el rendimiento diagnóstico del LBA y BTB.

## **Limitaciones**

No obstante el alto rendimiento de las diferentes muestras, otros análisis específicos de biología molecular como PCR para virus, antígenos para algunos patógenos no se realizaron, lo que pudiera haber aumentado el diagnóstico para cada una de las muestras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333(13):845-851.
- 2 Narayanswami G; Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 2003; 18(2):80-86.
- 3 Kumar T, Epstein M, Markovskaya Y, Narasimhan M, Rosen M, Talwar A. Bronchoscopy and Endobronchial Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011; 53(2):99-105.
- 4 Kanmogne GD, Kennedy RC, Grammas P. Is HIV involved in the pathogenesis of non-infectious pulmonary complications in infected patients? *Curr HIV Res* 2003; 1(4):385-93.
- 5 de Leon FC, Britt EJ. The noninfectious respiratory complications of infection with HIV. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1(3):223-33.
- 6 Tokman S, Huang L. Evaluation of Respiratory Disease in HIV/AIDS. *Clin Chest Med* 2013; 34(2):191–204.
- 7 Wallace J. A reassessment of indications and diagnostic algorithms Bronchoscopy in HIV disease: An update in the era of HAART. *J Respir Dis.* 2007;28(6): 244-252.
- 8 Kvale PA, How Much Bronchoscopic Sampling Is Enough (for HIV-Infected Patients)?. *Journal of Broncology* 1996;3(2):83-84.
- 9 Chastre J1, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et-al. Evaluation of Bronchoscopic Techniques for the Diagnosis of Nosocomial Pneumonia . *Am. J. Resp. Crit Care Med.*1995; 152(1):231-240.

- 10 Jacomelli M, Araújo Silva PARA, Jose Rodrigues A. et-al. Bronchoscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear microscopy results. *J. Bras. Pneumol* 2012;38(2):167-173.
- 11 Hoi-Yee Kwan, Susanna Lau, Kah-Lin Choo, Wai-Kei Lam, et-al. Use of fiberoptic bronchoscopy in early diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(55): 4392.
- 12 Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et-al. Suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia with a negative induced sputum examination: is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6):1866-1871.
- 13 Drent M., van Velzen-Blad., Diamant M., et al. Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile: A study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1993; 104(3):795-800.
- 14 Benito N, Moreno A, Filella X, et al. Inflammatory Responses in Blood Samples of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Pulmonary Infections. *Clin Diag Lab Immunol* 2004; 11(3) 608–614.
- 15 Metersky ML, Aslenzadeh J, Stelmach P. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison of induced and expectorated sputum for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998;113(6):1555-9.
- 16 Jiancheng W<sup>1</sup>, Minjun H, Yi-jun A, Lan S, Zengzhu G, Jianrong S, Xixiong K. Screening *Pneumocystis carinii* pneumonia in non HIV-infected immunocompromised patients using polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64(4):396-401.
- 17 Chouaid C, B Housset, JL Poirot, P Roux, and B Lebeau. Cost effectiveness of the induced sputum technique for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in HIV-infected patients. *Eur. Respir. J* 1993;6(2): 248 - 252.
- 18 da Silva RM, Teixeira PJZ, Zimmermann J, Moreira JS. The clinical utility of induced sputum for the diagnosis of bacterial community-acquired pneumonia in

HIV-infected patients: a prospective cross-sectional study. *Braz J Infect Dis*. 2006; 10(2):89-93.

19 Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Madej JJ, Hadley WK. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis*. 1994;19(2):334-6.

20 Hayner CE, Baughman RP, Linnemann CC, et al. The relationship between cytomegalovirus retrieved by bronchoalveolar lavage and mortality in patients with HIV. *Chest* 1995; 107(3):735-740.

21 Tamm M, Traenkle P, Grilli B, et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001; 119(3):838-843.

22 Wallace JM, Lim R, Browdy BL. Risk factors and outcomes associated with identification of aspergillus in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest* 1998; 114(1):131-137.

23 Meyer K., Raghu G., Baughman R., Brown K., et al. An official American Thoracic Society Clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1004-1014.

24 Sutinen S., Riska H., Backman R. et al. Alveolar lavage fluid of normal volunteer subjects: cytologic, immunocytochemical, and biochemical reference values. *Respir Med* 1995; 89(2):85-92.

25 Welker L., Jorres R., Costabe U., et al. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2004; 24(6)1000-1006.

26 ACCP Quality Improvement Registry Education and Evaluation (AQuIRE). AQuIRE video overview [updated 2009 Jul 24; accessed 2013 Apr 30]. Available

from: <http://chestnet.org/guidelines-and-resources/payment-practice-and-quality/practice-resources/AQuIRE.>)

27 Prospective risk-adjusted morbidity and mortality outcome analysis after therapeutic bronchoscopic procedures results of a multi-institutional outcomes database. *Chest* 2008; 134:514-519

28 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Departamento de Bioestadística, Admisión Hospitalaria y Registros Médicos. Estadísticas Hospitalarias Lustró 2011-2015.

29 The AIDS InfoNet is a project of the International Association of Providers of AIDS Care. [webmaster@aidsinfonet.org](mailto:webmaster@aidsinfonet.org). 2018, Jun.

30 HIV & AIDS – sharing knowledge, changing lives NAM Publications <http://www.aidsmap.com>. 2018, <http://www.aidsmap.com/Carga-viral/page/2296568>

31 U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services, 2018. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002236.htm>

32 OMS. Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente. Informe Técnico Definitivo Enero de 2009. WHO 2009. [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)

33 Fernández-Bussy S, Labarca G, Canals S, Caviedes I, Folch E and Majid A. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in lung cancer. *J Bras. Pneumol.* 2015;41(3):219-224. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004466>

34 Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G, et al. Transbronchial Biopsy in the Diagnosis of Pulmonary Infiltrates in immunocompromised Patients. *Chest* 1995;107(1):101-06.

- 35 Stover DE, White DA, Romano PA, Gellene RA. Diagnosis of Pulmonary Disease in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(4):659-662.
- 36 Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis* 2007;45:103-10.
- 37 Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ. AIDS-related bronchogenic carcinoma. *Chest* 1998;113:154-61.
- 38 Cattamanchi A; Ssewenyana I; Nabatanzi R; Miller CR; Den Boon S; Davis JL et al. Bronchoalveolar Lavage Enzyme-Linked Immunospot for Diagnosis of Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Patients. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e39838.
- 39 Colangelo G, Baughman RP, Dohn MN, and Frame PT. Follow-up bronchoalveolar lavage in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia: *Pneumocystis carinii* burden predicts early relapse. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5):1067-1071.
- 40 Golden J A; Hollander H, Stulbarg MS, Gamsu G. Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. A prospective study among patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*. 1986;90(1):18-22.
- 41 Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, et al: Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:747-752.
- 42 Coleman L. Diagnostic Utility of Fiberoptic Bronchoscopy in Patients with *Pneumocystis Carinii* Pneumonia and the Acquired Immune Deficiency Syndrome *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:795-799.

- 43 Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, et al: Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda: A fiberoptic bronchoscopy study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1591-1596.
- 44 Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML. The Role of Bronchoscopy in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Patients at Risk for HIV Infection. *Chest* 1992;102(1):143-146
- 45 Williams D, Yungbluth M, Adams G, Glassroth J. The Role of Fiberoptic Bronchoscopy in the Evaluation of Immunocompromised Hosts with Diffuse Pulmonary Infiltrates. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6):880-885.
- 46 Miro AM, Gibilara E, Powell S, Kamholz SL. The Role of Fiberoptic Bronchoscopy for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Patients at Risk for AIDS. *Chest* 1992;101(5):1211-1214.
- 47 Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:865–872.
- 48 Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative Study of GeneXpert with ZN Stain and Culture in Samples of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5):DC09-12.
- 49 Walters E1, Goussard P, Bosch C, Hesselning AC, Gie RP. GeneXpert MTB/RIF on bronchoalveolar lavage samples in children with suspected complicated intrathoracic tuberculosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2014 ;49(11):1133-7
- 50 Tamm M, Reichenberger F, McGandy CE, Stalder A, Tietz A, Dalquen P et al. Diagnosis of Pulmonary Kaposi's Sarcoma by Detection of Human Herpes Virus 8 in Bronchoalveolar Lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):458–463.

- 51 Millar AB, Patou G; Miller RF, Grundy JE, Katz DR, Weller IV et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS: respiratory pathogen or passenger?. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(6):1474-1477.
- 52 Miles PR, Baughman RP, Linnemann, CC. Cytomegalovirus in the Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients with AIDS. *Chest* 1990;97(5):1072-1076.
- 53 Mann M. Lack of Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cultures for Cytomegalovirus in HIV Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1723-1728.
- 54 Shafiek H, Fiorentino F, Borja GC, Kersul A, Thiberville L, Gómez C, et al. Usefulness of Bronchoscopic Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration* 2016;92:40–47.
- 55 Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus- related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537-42.
- 56 Vincent B, AIDS-Related Alveolar Hemorrhage. A Prospective Study of 273 BAL Procedures, *Chest* 2001; 120(4):1078-1084.
- 57 Salzman SH, Bernstein LE, Villamena PC, et al: Bronchoscopic lung biopsy improves the diagnostic yield of bron-choscopy in patients with known or suspected HIV infection. *J Bronchology* 1996;3:88-95.