



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS Y PRONÓSTICO A LAS 12 SEMANAS EN
ADULTOS HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS
ASOCIADA AL VIH EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS (INER) ESTUDIO RETROSPECTIVO DE COHORTE ABIERTA**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:
EDUARDO XAVIER PORRAS ROSALES**

**TUTOR
DRA. AMY BETHERL PERALTA PRADO**



CIUDAD DE MÉXICO

SEPTIEMBRE 2022



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.

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA
Director Del Departamento De Enseñanza
Profesor Titular De La Especialidad De Neumología

DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER
Jefa Del Departamento De Formación De Posgrado

DR. JOSÈ ARTURO MARTINEZ OROZCO
coordinador de infectología-INER/Titular de subespecialidad de infectología

DRA. AMY BETHEL PERALTA PRADO
Adscrita infectología-CIENI
Tutor De Tesis De Posgrado

CAPÍTULO I	4
INTRODUCCIÓN	4
CAPÍTULO II	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
II.1 Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:	7
III.2 JUSTIFICACIÓN.	7
III.2 Objetivos de la investigación	8
OBJETIVO (S) GENERAL (ES)	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
CAPÍTULO IV	9
IV.1 MARCO REFERENCIAL	9
4.2 Interacción de Tuberculosis y VIH.	9
4.3 La infección por VIH como un estado inflamatorio crónico.	10
4.4 inmunopatología de M. tuberculosis en pacientes infectados por el VIH-1	12
4.5 Citomegalovirus	13
4.6 Respuestas inmunitarias en pacientes infectados por el VIH	13
CAPÍTULO V	14
5.1 PROPUESTA DE DISEÑO	14
V.4 ASPECTOS ESTADÍSTICOS	14
V.5 ASPECTOS ÉTICOS	15
V.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
V.6.1 IMPLICACIONES ÉTICAS	16
V. 7 Operacionalización de las variables.	17
VI. Resultados	21
V. Discusión	27
VII Conclusiones	28
VIII Bibliografía	29

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias son uno de los patógenos causantes de infección en el ser humano más antiguos de la historia, siendo el causante de una enfermedad pulmonar caracterizada por la aparición de granulomas necróticos e inflamación. En el 2018, aproximadamente 1.5 millones de personas murieron de tuberculosis (TB), de los cuales cerca de 6.4 millones fueron diagnosticados y reportados oficialmente. Se estima, que 1.7 billones de personas viven con TB latente, presentando síntomas en los primeros 12 a 18 meses, sin embargo, la reactivación puede ocurrir años después de la infección¹

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), 15% de los hospitalizados en pabellón 4 cuentan con un diagnóstico de infección por TB, y el 10% por otra micobacteria.

Los reportes de infecciones por micobacterias no tuberculosas presentan gran variabilidad. Existen múltiples estudios realizados que presentan datos similares. Un estudio en Estados Unidos demostró una prevalencia de 1.4 a 6.6 casos por cada 100 mil individuos, mientras que otro estudio en Inglaterra presenta 4 a 6 casos por cada 100 mil individuos, ambos presentando resultados en el 2012, sin embargo, se ha presentado un incremento en la incidencia.²

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* representa una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH), con un riesgo 26 veces mayor que un paciente VIH negativo. Este riesgo lo confiere la continua depleción de linfocitos T CD4 y macrófagos generada por la replicación del VIH. Esta importante disminución, genera una limitante para la formación de granulomas, y, por lo tanto, favorece mayor capacidad de replicación, transmisión y

diseminación de *M. tuberculosis* y ésta sinérgicamente propicia la replicación de VIH de forma local disminuyendo la síntesis de interferón- γ y por medio de otros mecanismos que se han propuesto.^{3,4}

En la última década, el uso de nuevas pruebas para el diagnóstico de TB ha incrementado notablemente, en especial en el campo de la biología molecular. Sin embargo, el diagnóstico oportuno de enfermedades causadas por micobacterias sigue siendo un reto, puesto que se observan, cada vez con mayor frecuencia, microscopías negativas y alta incidencia de enfermedad extrapulmonar, lo cual exige el uso de procedimiento invasivos, como toma de biopsias, para el correcto diagnóstico.⁵

Sin embargo, en un estudio realizado por Agrawal et al., demuestran que a pesar de que el GeneXpert y la microscopía compartían una especificidad similar, la sensibilidad del GeneXpert era considerablemente superior. Al comparar el GeneXpert con el cultivo, destacaron que la capacidad de detectar resistencias a ciertos fármacos, le confería al GeneXpert superioridad.⁶

En la era anterior a la terapia antirretroviral (TAR), se informó que hasta el 43 % de los pacientes con SIDA estaban infectados con NTM diseminada, y especialmente aquellos con inmunodeficiencia grave⁷, La NTM más común es el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, que representó el 71 % de las infecciones por NTM pulmonares en Australia, seguida del 54 % en Asia, el 52 % en América del Norte, el 51 % en Sudáfrica, el 37 % en Europa y el 31 % en América del Sur⁸, la tasa de infección por MNT en el SIDA continúa aumentando, y la infección por MNT es una razón clave del aumento de la hospitalización y la mortalidad de los pacientes con SIDA⁷

El CMV es un virus ADN de doble cadena perteneciente a la familia de los herpesvirus que puede causar enfermedad diseminada o localizada en órganos diana en pacientes infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada⁹La viremia por CMV, como mejor

indicador de la enfermedad activa, tiene una prevalencia del 2 % al 23 % en cohortes africanas que viven con el VIH(10), se ha planteado que en AméricaLatina la infección por CMV es del 80-90%, con reactivación de viremia del 15-30 % en PVVIH y se ha relacionado con peores desenlaces clínicos asociados a enfermedades cardiovasculares, mayor inmunosenescencia y alteración del estado mental de los pacientes co-infectados⁹, pocos estudios han examinado la co-infección de mycobacterium tuberculosis complex/mycobacterium no tuberculosis y replicación viral por CMV, está correlaciones han sido reportadas con informes de series de casos por lo que deja una brecha en el conocimiento en esta población.

CAPÍTULO II

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

II.1 Derivado de lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los desenlaces clínicos, medidos en supervivencia y cura microbiológica de las PVVIH co-infectados por tuberculosis, con y sin infección citomegalovirus (CMV), del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) entre 2016-2022 ?

III.2 JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de CMV en la población latinoamericana es del 90 % según estudios epidemiológicos, sin embargo el diagnóstico de VIH en sigue siendo tardío con una avanzada inmunosupresión, en pacientes con VIH la prevalencia de viremia por CMV es del 30 % (9), esto toma relevancia sobre el impacto en el desenlace clínico con otras infecciones oportunistas como tuberculosis (micobacterias no tuberculosas y mycobacterium tuberculosis complex), hay una brecha en la información con pocos estudios que han examinado las co-infecciones con NTM y CMV diseminados, y la mayor parte de la literatura se encuentra en forma de informes de casos. Un estudio dirigido por Ward et al. encontraron que la viremia por CMV se asoció con una tendencia hacia una mayor mortalidad en personas que viven con el VIH que tenían tuberculosis, y particularmente en pacientes mayores (> 36 años): 32.8 % vs 14.1 % (P0.001) con un HR 1.70, IC 95%: 1.34-2.15 por incremento de 10 años de edad¹⁰

Se sabe muy poco de si la replicación viral de CMV contribuye a peores desenlaces clínicos como mortalidad, toxicidad, estancia hospitalaria en estos pacientes. Po lo anterior, es necesario realizar un estudio en el instituto que nos permita conocer el desenlace clínico en esta población considerando que los ingresos de VIH, el 15 % son por tuberculosis y de estos 10 % son por micobacterias atípicas.

III.2 Objetivos de la investigación

OBJETIVO (S) GENERAL (ES)

- Comparar los desenlaces clínicos, medidos en supervivencia de los pacientes inmunocomprometidos por VIH-SIDA co-infectados con micobacterias, con y sin infección por citomegalovirus (CMV).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de PVVIH co-infectados por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas.
- Comparar las manifestaciones clínicas de las PVVIH coinfectados por M. tuberculosis/MNT con y sin infección por CMV.
- Describir los desenlaces virológicas e inmunológicas de los PVVIH co-infectados por M. tuberculosis
- Comparar mortalidad en pacientes PVVIH co-infectados MNT/TBC y CMV

CAPÍTULO IV

IV.1 MARCO REFERENCIAL

El retrovirus VIH-1, que causa el SIDA, fue transmitido a los humanos por los primates en el siglo XX1. El agente causante de la tuberculosis (TB), *Mycobacterium tuberculosis*, es un bacilo ácido-resistente no encapsulado que ha sido un patógeno humano durante milenios. El VIH-1 y la tuberculosis se encuentran entre las diez principales causas de muerte en todo el mundo. La interacción entre estos dos patógenos contribuye sustancialmente a esta alta incidencia de mortalidad. La coinfección por VIH-1 es el mayor factor de riesgo individual para desarrollar TB activa, y la coinfección por *M. tuberculosis* conduce a una mayor replicación viral que puede contribuir a la progresión de la enfermedad por VIH-1. Las estimaciones de la incidencia de la infección por VIH-1 y *M. tuberculosis* en 2015 destacan la escala de estas epidemias¹¹

El impacto de la TB también está aumentando con la aparición de *M. tuberculosis* multirresistente, para el cual el VIH-1 es un factor de riesgo independiente.

La coinfección por el VIH-1 también influye en el fenotipo clínico de la TB. Las personas que están infectadas por el VIH-1 y tienen recuentos de células T CD4+ en el rango normal presentan los síntomas clásicos de tuberculosis pulmonar, pero la enfermedad que se limita a los vértices pulmonares es menos frecuente, mientras que los derrames pleurales y la enfermedad de los ganglios linfáticos son más probables^{12,13}

En el SIDA avanzado, *M. tuberculosis* causa con frecuencia enfermedad extrapulmonar diseminada y micobacteriemia. La TB también puede exacerbar la progresión de la enfermedad por VIH-1 y el SIDA¹⁴

En México, se diagnosticaron más de 23,000 casos nuevos y casi 2,000 muertes en 2018 debido a esta causa, y a pesar de que estos reportes documentan una disminución

progresiva de la mortalidad para pacientes no VIH, las cifras no se han modificado en los últimos 10 años para los VIH positivos, por lo que sigue siendo una prioridad en salud, dada la aparición de resistencia a múltiples fármacos, vínculos con otras enfermedades, difícil acceso a sistemas de salud en áreas específicas y por grupos de mayores niveles de vulnerabilidad¹⁵

Todas las personas con VIH ahora son elegibles para recibir tratamiento antirretroviral independientemente del recuento de CD4; en 2017, la OMS estimó que el 84% de los pacientes notificados con tuberculosis se sabían VIH positivos que estaban o habían comenzado tratamiento antiretroviral¹⁵

El co-tratamiento de la tuberculosis y el VIH presenta un importante desafío por las interacciones farmacológicas, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), y efectos secundarios compartidos de la medicación.

Hay varias razones que tratan de explicar la alta mortalidad en personas VIH positivas con tuberculosis. Una de ellas atribuye que la tuberculosis progresa más rápidamente cuando se presenta el tipo de inmunosupresión relacionada con el VIH, ya que esta empeora y predispone a enfermedad grave, particularmente a la tuberculosis diseminada, además de formas paucibacilares que hacen que el diagnóstico sea más difícil, porque las cavidades pulmonares son menos comunes.⁷

Varios estudios reportan que la introducción de Xpert MTB / RIF, Xpert MTB / RIF Ultra y el ensayo de lipo-arabinomano en orina, ha contribuido a la reducción de mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada por VIH.^{8,9}

En un estudio de Uganda, casi al 25% de los pacientes adultos con Infección por VIH ingresados en el hospital con sepsis severa por *Mycobacterium tuberculosis*, se les logró detectar el agente mediante hemocultivo. Las pruebas de tuberculosis basadas en esputo

tuvieron un bajo rendimiento en estos pacientes, lo que resulta en un diagnóstico tardío de tuberculosis e inicio del tratamiento que a su vez contribuye a la alta mortalidad observada en estos pacientes gravemente enfermos.¹⁰

4.2 Interacción de Tuberculosis y VIH.

La TB activa está asociada con cargas virales de VIH-1 más altas en la sangre y el líquido cefalorraquídeo y una mayor heterogeneidad genética de las cuasiespecies virales¹²

Esta coinfección por *M. tuberculosis* puede contribuir a niveles más altos de activación inmunitaria sistémica asociada con la progresión de la enfermedad por VIH-1 e incluso en el contexto de una infección tuberculosa latente (LTBI).

En la comprensión de este fenómeno las cargas virales elevadas y la activación inmunitaria pueden impulsar la inmunosupresión, la coinfección con *M. tuberculosis* puede acelerar la progresión del SIDA. En consecuencia, la TB se ha asociado con una mayor incidencia de infecciones oportunistas adicionales y puede ser un factor de riesgo independiente para la progresión al SIDA. Esta hipótesis está respaldada por la observación de que un episodio de tratamiento exitoso.

4.3 La infección por VIH como un estado inflamatorio crónico.

La infección por VIH se considera cada vez más como una enfermedad inflamatoria crónica que conduce a la inmunodeficiencia. Los marcadores inflamatorios están elevados a lo largo de la fase asintomática de la infección¹⁶ y se correlacionan con la tasa de progresión al sida. El mismo fenotipo no es evidente en la infección por Virus de inmunodeficiencia simia (VIS) no patógena de primates no humanos o en niños infectados por el VIH-1 que no progresan a la inmunodeficiencia¹⁶. Se cree que varios mecanismos conducen a la activación inmunitaria crónica asociada con el VIH-1 infección. El principal de ellos es la translocación de productos microbianos desde la luz gastrointestinal al torrente sanguíneo después de la

depleción masiva de células T en el tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (GALT) durante la infección primaria por VIH-1. Se cree que este agotamiento es causado por la infección lítica de las células GALT T helper¹⁷ (células TH 17), que son particularmente permisivas a la infección retroviral⁵⁵. La infección no productiva por el VIH-1 de las células T en reposo por propagación célula a célula en el tejido linfoide también puede contribuir al agotamiento de las células T y la activación inmunitaria.^{16,17}

3.2 Inmunopatología de M. tuberculosis en pacientes infectados por el VIH-1

La evidencia más directa que apoya la hipótesis de que hay una reducción de la inmunopatología de M. tuberculosis en pacientes con SIDA es el fenómeno del síndrome de respuesta inflamatoria de reconstitución inmune de TB (TB-IRIS). TB-IRIS es el desarrollo de un aumento de la patología inflamatoria en pacientes después del comienzo de TAR y puede manifestarse por un empeoramiento de la enfermedad de TB conocida o por el “desenmascaramiento” de una infección previamente asintomática por M. tuberculosis^{18,19}

TB-IRIS ocurre en ~15% de los pacientes infectados con VIH-1 que comienzan ART¹¹⁵ y se encuentra más comúnmente en pacientes con recuentos muy bajos de células T CD4+ en sangre periférica y evidencia de una carga bacilar alta de M. tuberculosis antes de comenzar ART. Las características patológicas de TB-IRIS incluyen respuestas sistémicas como fiebre y aumento de la inflamación neutrofílica aguda en el sitio de la infección por M. tuberculosis. Las comparaciones de los perfiles transcripcionales de sangre periférica en cohortes de pacientes infectados con VIH-1 y TB con y sin TB-IRIS revelaron que en los casos de TB-IRIS, hubo aumentos en la expresión de interferón tipo 1, MYD88 y dependientes de inflamamasoma²⁰

Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un herpesvirus humano que suele causar una infección latente de por vida, pero que puede reactivarse en personas inmunocomprometidas.

La seropositividad de IgG para el CMV suele ser >90 % en adultos sudamericanos, asiáticas y africanas. Antes de advenimiento de la ARV, la enfermedad por CMV ocurría > 30 % de paciente con SIDA en países con alto ingreso, la localización más común en orden descendiente es; retina, colitis, neumonitis, esofagitis y manifestaciones neurológicas. La enfermedad por CMV sigue siendo una amenaza para los pacientes con inmunosupresión avanzada incluso en la era de ARV. Finalmente, la evidencia demuestra que la viremia es común en paciente con VIH avanzado incrementando la mortalidad en esta población²¹ La viremia por CMV, probablemente un mejor indicador de la enfermedad activa, tiene una prevalencia del 1,8 % al 22,6 % en cohortes africanas que viven con el VIH ^{22,23} La prevalencia de viremia por CMV puede ser mayor en aquellos con enfermedad avanzada; por ejemplo, Micol et al ²⁴ informaron que el 55% de los camboyanos con recuentos de CD4 <100 células/μL tenían viremia detectable por CMV. La replicación activa del CMV se asocia con niveles elevados de ADN del VIH en plasma. Es más, aquellos con el ADN detectable del CMV en plasma tiene un riesgo 2,2 veces mayor de desarrollar un diagnóstico definitivo de SIDA, incluso cuando se controla el recuento de CD4 y la concentración de ARN del VIH en plasma²⁵.

Respuestas inmunitarias en pacientes infectados por el VIH

En un estudio llevado a cabo por Jarvis et al. analizaron detalladamente las respuestas inmunitarias y sistémicas en paciente con CM asociada a VIH, incluyendo perfil de citocinas y quimiocinas del Líquido cefalorraquídeo (LCR) y determinación del patrón intracelular por parte de las células de memoria CD4+ cuando las células mononucleares de sangre periféricas (CMSP) se estimulan ex vivo con manoproteínas criptocócica (27).

CAPÍTULO V

PROPUESTA DE DISEÑO

V.1 Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

V.2 Universo de trabajo: Todos los pacientes diagnosticados con micobacteriosis que posean Infección por VIH /SIDA.

Período: enero de 2008 a junio de 2019

Lugar: Hospitalización, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”

V.3 Muestra.

Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

V.3.1 Criterios de selección:

- 1) Pacientes mayores de 18 años
- 2) Pacientes diagnosticados con Infección por VIH/SIDA por método de Elisa
- 3) Diagnóstico microbiológico de micobacteriosis
- 4) Estudios virológico de citomegalovirus

V.3.2 Criterios de eliminación

- 1) Datos incompletos en el expediente

V.4 ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Se diseñó una ficha para la recolección de datos en EXCEL. Se revisó y editó base de datos eliminando duplicados. Esta base de datos se extrapolaron al paquete estadístico STATA versión 17. Se evaluará normalidad de datos numéricos con la prueba estadística de Shapiro Wilk.

El análisis descriptivo: si la variable es cualitativa se reportará en frecuencias y porcentajes. Los datos continuos con distribución normal se expresaron con medias y desviaciones estándar (DE), mediana y rangos intercuartílicos con distribución no paramétrica. Para el análisis comparativo de variables continuas con distribución no paramétrica se empleó la U de Mann-Whitney, distribución paramétrica T de Student

y para el análisis de variables categóricas se realizó la prueba de χ^2 de Pearson para determinar asociación. Se construirá tablas estratificadas con respecto a la viremia.

El resultado primario en nuestro análisis fue la supervivencia a los 30 días. La supervivencia se calculó en días desde la fecha del diagnóstico, hasta la muerte o 30 días.

Los modelos univariados de riesgos proporcionales de Cox evaluaron los factores de riesgo para la mortalidad a los 30 días. Se utilizó un modelo de Cox completamente ajustado para controlar los factores de confusión de edad, sexo, recuento de CD4, puntuación de SOFA y APACHEII. Se informaron los cocientes de riesgos instantáneos (HR), los intervalos de confianza (IC) del 95 % y los valores de P para cada modelo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$

Se incluirán tablas de contingencias, gráficos de barras y gráficos circulares

V.5 ASPECTOS ÉTICOS

La información se obtendrá del análisis de una base de datos secundaria, la cual fue construida con la información disponibles en la historia clínica y registros de laboratorio clínico y microbiológico. Cada individuo se identificará con un código ID manteniendo su confidencialidad; la consolidación de los datos se realizará en una base de datos maestra que contendrá todas las variables contempladas en el

instrumento de recolección de datos. Luego se realizará una evaluación de la concordancia y validación estadística de la base de datos.

V.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

V.6.1 IMPLICACIONES ÉTICAS

En el presente proyecto de investigación, el procedimiento está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración del Helsinki de 1975 enmendada en 1989 y códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Así mismo, el investigador principal se apegará a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud. Esta investigación se considera como sin riesgo.

Se ha tomado el cuidado, seguridad y bienestar de los pacientes que se respetarán cabalmente los principios contenidos en él, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, Código de Nuremberg, el informe de Belmont, y en el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Dado el tipo de investigación se clasifica como sin riesgo, el investigador no tendrá ninguna participación en el procedimiento al que fue sometido el paciente, el investigador solo se limitará a revisar información contenida en el expediente clínico, por lo tanto la investigación por sí misma no representa un riesgo.

Sin embargo, se respetarán en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley

General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación de la secretaria de Salud.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer los nombres de los pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo a la declaración de Helsinki con su modificación en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

En el artículo 13 por el respeto que se tendrá por hacer prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, al salvaguardar la información obtenida de los expedientes.

Del artículo 14, en el inciso I, ya que apegado a los requerimientos de la institución y del comité local de investigación, se ajustará a los principios éticos y científicos justificados en cada uno de los apartados del protocolo.

V. 7 Operacionalización de las variables.

SOCIODEMOGRAFICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE

1. Número del paciente	Consecutivo del paciente dentro del estudio	N.A.	N.A.	Ingreso al estudio
2. Registro	Asignación numérica con la cual se identifica a un paciente en el servicio de salud	Cuantitativa Nominal	Consecutivo de registro	Expediente clínico
3. Fecha del procedimiento	Fecha en la que el paciente ingresó a la institución	Fecha	dd/mm/aaaa	Expediente clínico
4. Edad	Edad en años desde el momento del nacimiento hasta el ingreso a la institución	Cuantitativa Razón Continua	≥18 años	Expediente clínico
5. Sexo	Indicado en el documento de identidad del paciente	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	Hombre = 0 Mujer = 1	Expediente clínico

ANTECEDENTES CLÍNICOS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE
8. Tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TAAR)	Combinación de medicamentos de alta potencia antiviral utilizados en el tratamiento por el VIH, cuya eficacia ha sido probada en ensayos clínicos controlados	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	Si = 0 No = 1	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE
9. Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo en semanas de presencia de los síntomas manifestado por el paciente.	Cuantitativa continua	≥0	Expediente clínico

10. Índice de masa corporal	Indicador del estado nutricional a través de peso/talla ²	Cualitativa Ordinal Categórica	Bajo peso=<18.5 Normal=18.5-24.9 Sobrepeso =25-29.9 Obesidad I=30-34.9 Obesidad II=35-39.9 Obesidad III=40-49.9	
11. Fiebre	Presencia de temperatura axilar por encima de 38,2°c o de 37,8°c a nivel oral	Cualitativa Nominal Categórica Dicotómica	Si = 0 No = 1	
ESTADO CLÍNICO DE INGRESO				
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE
12. Presión Arterial Sistólica (PAS)	Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial.	Cuantitativa Razón Continua	> 0	
13. Presión Arterial Diastólica (PAD)	Presión más elevada ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial.	Cuantitativa Razón Continua	> 0	
14. Presión Arterial Media (PAM)	Promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco la cual se calcula así: 2/3 (presión diastólica) + 1/3 (presión sistólica)	Cuantitativa Razón Continua	> 0	
18. Frecuencia Cardíaca	Número de contracciones	Cuantitativa	> 0	

	cardiacas o pulsaciones cuantificadas por minuto	Razón Continua		
19. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)	Herramienta de estimación de puntaje de gravedad y mortalidad de pacientes de UCI	Cuantitativa Razón Continua	0 a 100	
20. Albúmina	proteína producida por el hígado.	Cuantitativa Razón Continua	>0	
21. Leucocitos	conjunto heterogéneo de <u>células sanguíneas</u> que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa Razón Continua	>0	
22. Neutrófilos	conjunto heterogéneo de <u>células sanguíneas</u> que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa Razón Continua	>0	
23. Hemoglobina	proteína de los glóbulos rojos transportadora de oxígeno	Cuantitativa Razón Continua	>0	
24. Hospitalización (días)	Temporalidad de internamiento de pacientes	Cuantitativa Razón Continua	>0	
27. Mortalidad	Muerte registrada por cualquier causa durante su internamiento	Cualitativa Nominal Dicotómica	No= 0 Si=1	
ESTADO VIROLÓGICO E INMUNOLÓGICO				
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO	FUENTE

28. Carga viral VIH	Cantidad de virus de VIH que hay en la sangre detectado por método PCR cuantitativa.	Cuantitativa Razón Continua	>0	Plataforma CIENI
29. Carga viral de CMV	Cantidad de virus de VIH que hay en plasma detectado por método PCR cuantitativa.	Cuantitativa Razón Continua	>0	
30. Linfocitos CD4+	glóbulos blancos que mide el estado inmunológico medido por <i>Citometría de flujo</i>	Cuantitativa Razón Continua	>0	
32. Índice CD4+/CD8+	Relación de población celular linfocítica	Cuantitativa Razón Continua	>0	

VI. Resultados

En la cohorte de tuberculosis en PVVIH conformada desde el año 2008 hasta la actualidad se identificaron 500 pacientes coinfectados (Fig.1) se excluyeron 285 pacientes por periodo de estudio, y 20 paciente cumplían los criterios de exclusión,

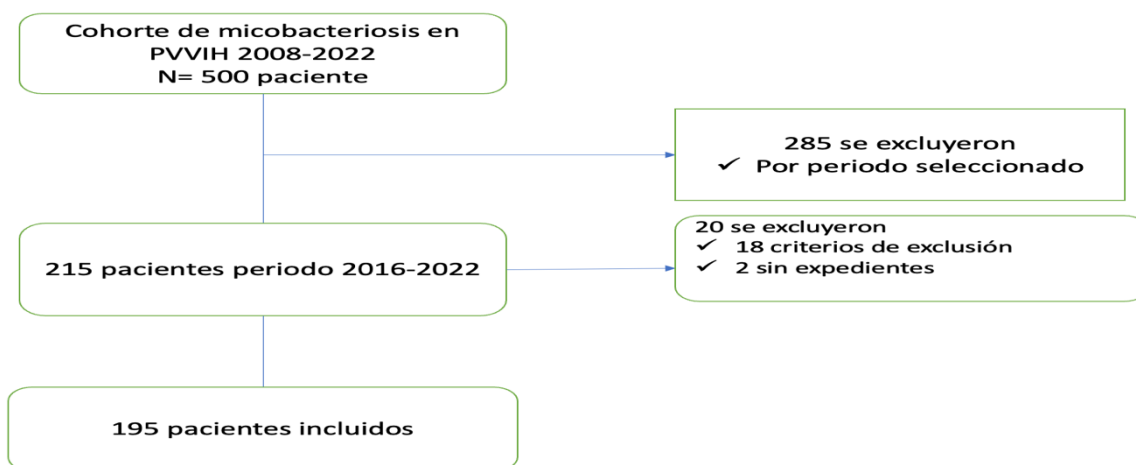


Figura 1. Diagrama de flujo de participantes del estudio

quedando en el análisis final 195 pacientes que recibieron atención en el área hospitalizada del INER.

Esta población estuvo compuesta por un 89.53% de hombres y 16.41% de mujeres. La edad media fue de 35.7 (desviación estándar \pm 9.5). Con el 24 % (n=47) de los pacientes con secundaria incompleta, 18% (n=36) con preparatoria completa. En los hábitos tóxicos y comorbilidades que se encuentran en la población , el 49% fuma y el 46% consume alcohol. Las enfermedades metabólicas como diabetes tipo 2 se reportó en 1.03 % (5 pacientes). La población está compuesta en 38.7 % (76) por Hombres que tienen sexo con hombre (HSH) y Bisexual en el 28.21%. . La mediana de recuento de células de CD4+ al momento del diagnóstico de micobacteriosis fue de 42 célula/ml (rango intercuartílico [IQR] 18-106). El nivel medio de ARN del VIH en plasma fue de 4.85 log₁₀ copias/ml (rango intercuartílico [IQR] 5.79-2.42). Las muestras de plasma analizadas para el ADN del CMV se tomaron una mediana de 1 días (IQR 0) desde el diagnóstico de micobacteriosis (Tabla 1)

Tabla 1. Características de la población estudiada (N=195)	
Características	Total N (%)
Sexo masculino	163 (83.59)
Edad (Media ± Desviación Estándar)	35.7 ± 9.5
Escolaridad	
Secundaria incompleta	47 (24.10)
Preparatoria completa	36 (18)
Analfabeta	31 (15.90)
Clasificación del Índice de masa corporal	
Bajo Peso (< 18.4 Kg/m ²)	89 (45.64)
Normal (18.5-24.9)	93 (47.6)
Frecuencia de hábitos y condición de riesgo para micobacterias	
Tabaquismo	96 (49.23)
Etilismo	90 (46.15)
Toxicomanías	44 (22.56)
Enfermedad metabólica(Diabetes)	2 (1.03)
Hepatopatía (no viral)	6 (3.08)
Uso de inmunosupresores (esteroides)	5 (2.56)
Reclusión en cárcel	8 (4.10)
Orientación sexual y prácticas sexuales	
Hombres sexo con Hombres (HSH)	76 (38.97)
Bisexual	55 (28.21)

Fuente: Expediente clínico

Se encontró que el 44 % de los pacientes eran experimentados con TARc, 30 % desarrollaron falla virológica, los pacientes en TARc 67 % tenían una adherencia > 80 %. Las infecciones oportunistas simultaneas se reportaron en el 61 %, la mayor coinfección en esta población fue candidiasis con el 33 %, seguido por Pneumocistis jirovecci con el 25.2 %. Al momento del diagnóstico de micobacteriosis de esta cohorte la mediana de CD4 fue 42(18-106) con ARN de VIH (log) 4.85 log₁₀ copias/ml, según las categorías según CD4 el 79.9 % estaba en estadio 3 de la enfermedad como lo demuestra la tabla 2.

Tabla 2. Características de la infección por VIH (N=195)	
Características	Total N (%)
Exposición a TARc previo a micobacteriosis	86 (44.79)
Evidencia de Falla virológica	58 (30.05)
Adherencia > 80 % de la TARc	50 (67.5)
Infección oportunista simultáneo	119 (61.03)
Candida	65(33.3)
Sarcoma de Kaposi	21 (10.7)
Pneumocystis Jirovecci (PjP)	49 (25.2)
virus de hepatitis B	7 (3.5)
Virus de hepatitis C	5 (2.5)
Inmuno-virológico al momento del Dx de micobacterias	
Linfocitos CD4 (Células/l) (Mediana;IQR)	42 (18-106)
Carga viral (log) (Mediana;IQR)	4.85 (5.79-2.42)
Coeficiente CD4/CD8 (Mediana;IQR)	0.14 (0.3-0.07)
Toma de muestra ADN de CMV al dx de micobacterias (días) Mediana IQR	1
Categoría de VIH según CD4	
< 200 cel/ml	155 (79.9)
200-499 cel/ml	29 (14.8)
> 500 cel/ml	11 (5.64)

Fuente: Expediente clínico

Las características iniciales estratificadas por estado de CMV se muestran en la Tabla 3. La viremia de CMV estuvo presente en el 44.10 % de los sujetos. La mediana de la carga viral de CMV en plasma fue de 5.09 Log₁₀ copias/ml (IQR 1.6-6.61). La tasa de mortalidad a los 30 días fue del 20.93 %(18/86) en aquellos con viremia por CMV y del 11%(12/109) en aquellos sin viremia (P=0.057).

Tabla 3. Características basales estratificada por viremia de Citomegalovirus (CMV).

Variables	Pacientes totales	No viremia CMV	Viremia CMV	Valor P
Número por grupo	N= 195	N= 109 (55.9 %)	N= 86 (44.10 %)	
Edad		35.43 ± 9.6	36.7 ± 9.3	0.63
Edad categórica**				0.33
< 35 años	96 (49.23)	57(52.29)	39(45.35)	
> 35 años	99 (50.77)	52(47.7)	47(54.6)	
Sexo*				0.78
Mujer	28(14.3)	15(13.76)	13(15.1)	
Hombre	163(83.59)	91(83.4)	72(83.7)	
Mujer Trans	4(2.05)	3(2.75)	1(1.16)	
Inmuno-virológicas al diagnóstico				
Linfocitos CD4+(células/ml)	42(3-542)	42(5-437)	43.5(3-571)	0.91
Carga viral (log)	4.85(1.6-6.73)	4.71(1.6-6.73)	5.09(1.6-6.61)	0.38
Linfocitos CD4+ 3meses(células/ml)	113(6-609)	103.5(6-827)	120(4-534)	0.96
Carga viral a 3 meses (copias/ml)	65 (40-24127)	75(40-42879)	56(40-14138)	0.38
Infecciones Oportunistas **	119(61.03)	71(65.14)	48(55.81)	0.18
Puntaje de gravedad				
SOFA	2(0-6)	2(1-5)	2(0-6)	0.25
APACHEII	9(5-20)	10(5-19)	9(5-20)	0.73
Estancia hospitalaria	22.53 ± 20.51	20.9±19.8	23.61±21.3	0.03
Fallecimiento	30(15.38)	12(11.01)	18(20.93)	0.057
Laboratorio clínico***				
Leucocitos	5900(1300-18600)	6240(1600-16800)	5300(900-18600)	0.63
Hemoglobina	9.38 ± 2.02	9.50 ± 2.16	9.23±1.829	0.46
Plaquetas	22000(22000-62100)	254765.8± 3203.733	212904.8±110499.4	0.21
Glucosa mg/dl	94(61-182)	94(64-146)	94(55-1225)	0.59
Creatinina mg/dl	0.76(0.36-8.47)	0.77(0.42-3.93)	0.74(0.33-8.47)	0.64
Sodio mg/dl	131(115-144)	132(120-142)	131(115-144)	0.88
Albumina mg/dl	2.3(0.71-4.11)	2.28(1-3.98)	2.3(0.6-19)	0.19
Bilirrubina total mg/dl	0.52(0.07-6.59)	0.53(0.11-6.59)	0.51(0.5-2.9)	0.46
T.G. pirúvica	39(11-314)	26(8-162)	33(10-163)	0.04
Lactato deshidrogenasa	209(92-1221)	208(100-743)	209(91-1221)	0.44
Fosfatasa alcalina mg/dl	130(37-1831)	211.18± 241.70	213.81 ± 288.7841	0.88

* Fisher, **Chi2, *** U de Mann-Whitney

Las personas con viremia por CMV tenían riesgo de muerte aproximadamente 1.66 veces mayor (HR, 2.19, IC del 95%: 0.79-3.49; P=0.17; Figura 1) sin obtener la significancia estadística. No se evidenciaron cambios después de ajustarlo a edad, sexo, recuento de CD4, escalas de gravedad SOFA, APACHEII. (Tabla 4)

Figura 1. Supervivencia a los 30 días por el estado de viremia del citomegalovirus (CMV) durante la infección por micobacterias asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en el modelo de Kaplan-Meier.

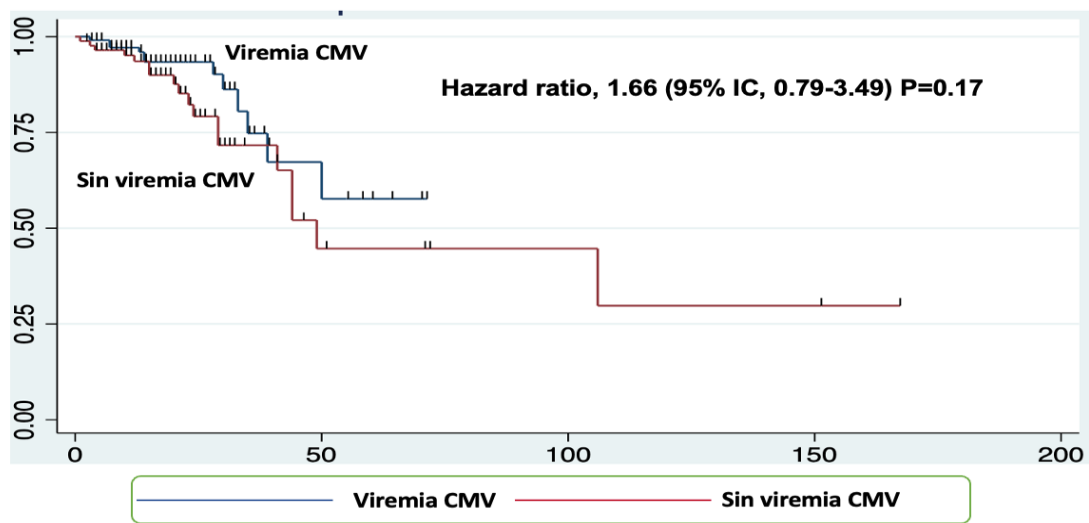


Tabla 4. Razones de riesgo para la mortalidad a los 30 días del modelo de regresión de Cox

Variable	Univariado			Multivariado		
	Hazar ratio	IC del 95%	valor p	Hazar ratio	IC del 95%	valor p
Viremia de CMV	1.66	0.79-3.49	0.17	1.66	0.78 - 3.51	0.187
Edad	1	0.96-1.03	0.87	1.00	0.96 - 1.03	0.836
Sexo	0.79	0.35-1.77	0.57	0.79	0.34 - 1.81	0.584
Escala SOFA	0.9	0.67-1.22	0.51	0.88	0.63 - 1.22	0.467
Escala APACHEII	0.99	0.89-1.11	0.96	1.02	0.89 - 1.15	0.45
Estadio por CD4	0.66	0.25-1.72	0.36	0.70	0.26 - 1.83	0.821

Abreviatura: CMV citomegalovirus, IC: intervalo de confianza, SOFA Sequential Organ Failure Assessment.

V. Discusión

Nuestros resultados demuestran que la replicación activa del CMV con viremia se podría asociar a un aumento de la mortalidad a los 30 días en personas inmunocomprometidas que viven con el VIH y tienen infección por micobacterias. Aunque no alcanzamos la significancia estadística se acerca a la tendencia observada por Ward et al en personas con tuberculosis asociada a VIH ²⁶, a pesar de observarse mayor mortalidad en los sujetos con viremias 15 % vs 11.5 % ($p=0.57$) en porcentajes. En comparación con la cohorte de Ward et al, nuestra cohorte de micobacterias tenía una mediana de recuento de células T CD4+ más baja (42 frente a 62) y más alta (42 frente a 19, células/ml) con respecto a la cohorte de Skipper C et al²². y una prevalencia de viremia más baja con respecto a Skipper C et al. más alta a la de Ward (44.10 % vs del 52% y 31 % respectivamente). Presumimos que la replicación del CMV podría influir en la mortalidad relacionada con el SIDA entre los inmunocomprometidos graves, y que los recuentos de células T CD4+ >100 células/ μ L.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, este estudio fue un análisis retrospectivo. Esto propone que se debería de medir el ADN plasmático del CMV en múltiples puntos de tiempo longitudinales para evaluar mejor la cinética, la persistencia y la magnitud de la viremia a lo largo del tiempo. Sigue sin estar claro la viremia de CMV como factor independiente de mortalidad en estas infecciones oportunistas.

VII Conclusiones

Nuestro estudio se observó que la presencia de viremia por CMV puede aumentar 1.66 veces el riesgo de muerte en los sujetos con micobacteriosis en numeros porcentuales, sin embargo no se logra obtener la significancia estadística. . La etiología detrás del aumento del riesgo de muerte no está clara, pero es poco probable que estos efectos estén mediados por la atenuación de una respuesta beneficiosa de células T colaboradoras.

Bibliografía.

1. Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):74. doi:10.1186/S12929-020-00667-6
2. Sharma S, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):185-226. doi:10.4103/IJMR.IJMR_902_20
3. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(2):80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
4. Procop GW. HIV and mycobacteria. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(4):332-339. doi:10.1053/j.semdp.2017.04.006
5. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76-82. doi:10.1111/sji.12567
6. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016;10(5):DC09-DC12. doi:10.7860/JCDR/2016/18837.7755
7. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, et al. High Mortality of Disseminated Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in HIV-Infected Patients in the Antiretroviral Therapy Era. *PLoS One.* 2016;11(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0151682
8. Chin KL, Sarmiento ME, Alvarez-Cabrera N, Norazmi MN, Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(5):799-826. doi:10.1007/S10096-019-03771-0
9. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux. *Journal of Infectious Diseases.* 2016;214:S67-S74. doi:10.1093/infdis/jiw217
10. Grønberg HL, Jespersen S, Hønge BL, Jensen-Fangel S, Wejse C. Review of cytomegalovirus coinfection in HIV-infected individuals in Africa. *Rev Med Virol.* 2017;27(1). doi:10.1002/rmv.1907
11. GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021.; 2021. <http://apps.who.int/bookorders>.
12. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfecting with HIV. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr7285610474493>. 2014;72(APR.):339-344. doi:10.1259/BJR.72.856.10474493
13. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic-when will we act? *The Lancet.* 2010;375:1906-1919. doi:10.1016/S0140

14. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AIBM. Meta-analysis: The association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191(1):27-34. doi:10.1007/s00408-012-9440-6
15. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, et al. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in uganda—high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. *PLoS One*. 2013;8(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0070305
16. Sandler NG, Bosinger SE, Estes JD, et al. Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*. 2014;511(7511):601-605. doi:10.1038/NATURE13554
17. Telenti A. HIV: The mixed blessing of interferon. *Nature*. 2014;511(7511):537-538. doi:10.1038/nature13517
18. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(2):80-90. doi:10.1038/nrmicro.2017.128
19. Bell LCK, Breen R, Miller RF, Noursadeghi M, Lipman M. Paradoxical reactions and immune reconstitution inflammatory syndrome in tuberculosis. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.030
20. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261. doi:10.1016/S1473-3099(10)70026-8
21. Albasanz-Puig A, Suanzes P, Esperalba J, et al. Low frequency of cytomegalovirus (CMV) disease despite high prevalence of CMV viraemia in patients with advanced HIV infection: a clinical and immunological 48-week follow-up study. *HIV Med*. 2021;22(8):682-689. doi:10.1111/hiv.13115
22. Skipper C, Schleiss MR, Bangdiwala AS, et al. Cytomegalovirus viremia associated with increased mortality in cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(3):525-531. doi:10.1093/cid/ciz864
23. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, et al. Cytomegalovirus Viremia in Thai HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Prevalence and Associated Mortality. Published online 2013. doi:10.1093/cid/cit173
24. Micol R, Buchy P, Guerrier G, et al. *Prevalence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Cytomegalovirus Replication in Serum of Cambodian HIV-Infected Patients (2004-2007)*. www.jaids.com
25. Spector SA, Wong R, Hsia K, Pilcher M, Stempien MJ. *Plasma CMV DNA Load Predicts CMV Disease and Survival in AIDS Patients Plasma Cytomegalovirus (CMV) DNA Load Predicts CMV Disease and Survival in AIDS Patients CMV in AIDS • Markers for Pre-Vention of CMV Disease in AIDS • Quantitative CMV PCR • CMV Load and Survival in AIDS • CMV Retinitis*. Vol 101.; 1998. <http://www.jci.org>
26. Oral abstracts of the 21st International AIDS Conference 18-22 July 2016, Durban, South Africa. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:21264. doi:10.7448/ias.19.6.21264

