

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DANIEL MENDEZ HERNANDEZ" CENTRO
MEDICO NACIONAL LA RAZA

CONCORDANCIA DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO CON EL DIAGNÓSTICO
MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH

TITULACION POR TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN INFECTOLOGIA

PRESENTA: DRA. CRISTINA GUADALUPE ROMAN LOPEZ

TUTOR

DR. DANIEL FERNANDO PEREZ LARIOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD, MX 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal:

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios, médico infectólogo adscrito al servicio de infectología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza. Avenida de las Jacarandas sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco CP 02990, Ciudad de México, México. Matricula 99062676. Teléfono celular 5584002003. Teléfono: (33) 1600 1574. Correo electrónico: danaztor@gmail.com

Investigadores asociados:

Dra. Cristina Guadalupe Roman Lopez, médico residente de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza. Avenida de las Jacarandas sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco CP 02990, Ciudad de México, México. Matricula 98076440 Teléfono celular: 962 1701573. Correo electrónico: Cristinagromanl@gmail.com

Dra. María del Carmen Silva Escamilla, médico adscrito al servicio de epidemiología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza. Avenida de las Jacarandas sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco CP 02990, Ciudad de México, México. Matricula 99094827. Correo electrónico: maria.silvae@imss.gob.mx

Índice

Resumen:.....	3
Antecedentes	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
RESULTADOS	23
Discusión:	29
Limitaciones:	32
Bibliografías.....	33

Resumen:

Título: Concordancia del diagnóstico clínico con diagnóstico microbiológico de tuberculosis en personas que viven con VIH

Antecedentes: Se estima que alrededor de 2 billones de personas tienen infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. De acuerdo con la OMS, de los 4.8 millones de personas diagnosticadas con tuberculosis pulmonar en 2020, solo 59% fueron confirmados. Debido a la dificultad del diagnóstico, que depende de la clínica y la experiencia del médico.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre diagnóstico clínico con diagnóstico microbiológico de tuberculosis en pacientes que viven con VIH que hayan sido atendidos en el Hospital de infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, del periodo del 1 de enero 2018 hasta el 31 de diciembre del 2022.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se revisó el registro de epidemiología de los pacientes con sospecha de tuberculosis, y se incluyeron a aquellos con reporte de GeneXpert MTB/RIF®, GeneXpert MTB Ultra®, cultivo o confirmación histopatología. Se aplicó el índice de Kappa para medir la concordancia entre el diagnóstico clínico vs diagnóstico microbiológico.

Resultados: De los 274 casos registrados, se incluyeron 123 casos. Se confirmó el diagnóstico de tuberculosis en el 52.6%, de los casos, el 13% fue pulmonar y el 38.2% extrapulmonar. El método diagnóstico más detectado fue el cultivo (30.1%) seguido del GeneXpert (26.8%), la tinción Ziehl-Neelsen (13%) y el estudio de histopatología (8.9%). Fallecieron 31 casos (25.2%), de los cuales 11 casos (17.18%) tenían diagnóstico confirmado. Se encontró un nivel de concordancia por índice de Kappa de 0.726, entre el diagnóstico clínico y microbiológico de la infección por *M tuberculosis*.

Conclusión: EL nivel de concordancia entre el diagnóstico clínico y microbiológico fue considerado satisfactorio.

Antecedentes

La infección por el complejo de *Mycobacterium tuberculosis* es una de las más frecuentes a nivel mundial, se estima que alrededor de 2 billones de personas se encuentran infectadas.¹ Anualmente 10.6 millones de personas adquieren la enfermedad y 1.6 millones fallecen.¹ Cabe destacar que a partir de la pandemia de COVID-19 hubo una disminución en los reportes de casos, particularmente de los países que más contribuyen a la carga global de tuberculosis, como lo son India, Indonesia y Filipinas.¹

Del 2019 al 2020 se pasó de 7.1 millones de casos registrados a 5.8 millones, con un incremento en el 2021 a 6.4 millones, además se observó un incremento en la mortalidad con un estimado de 1.4 millones en personas sin VIH y de 187,000 en personas que viven con VIH, colocándose como la segunda causa infecciosa de mortalidad, solo superado por la COVID-19 y la primera en personas que viven con VIH.¹

Cabe destacar que en las personas que viven con VIH, es 20 veces más probable que desarrollen la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.² Se estima que, en la región de Latinoamérica y el Caribe, viven 2.1 millones de personas con VIH, de las cuales 220,000 tienen tuberculosis (TB), incidencia TB/VIH de 4.6 por cada 100,000 habitantes.² El 11.2% de los pacientes con TB tiene una prueba de VIH positiva, de los cuales el 60% recibe tratamiento tanto antirretroviral como antituberculosis.² La mortalidad es del 19%, la cual es alta si se considera que tanto el VIH y la tuberculosis son enfermedades tratables.²

Con respecto a México, de acuerdo con cifras del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) de la Secretaría de Salud de México (SS), en 2019 se registraron 22,285 casos nuevos, de los cuales 80% fueron tuberculosis pulmonar; 28.2% se asoció a diabetes y 8.2% a VIH/SIDA.³ De todos los casos, se estima que el 80% recibió tratamiento; obteniendo un resultado exitoso en 76% de los casos nuevos y en 49% en los pacientes previamente tratados. Durante 2019 se investigó

resistencia a fármacos en sólo 2.9% de los casos nuevos y en el 16% de los casos tratados anteriormente.⁴

La región del país con la mayor prevalencia de tuberculosis es la frontera con Estados Unidos, en el estado de Baja California, siendo 3 veces más que el promedio nacional. Hay algunos grupos que corren un mayor riesgo de la coinfección TB/VIH como lo son las personas sin hogar y los usuarios de drogas no inyectables. En un estudio realizado en Tijuana, se encontró que ser una persona privada de la libertad (odds ratio [OR] 2.28), la edad (OR 1.03 por año) y los años vividos en Tijuana (OR 1,02 por año) se asoció de forma independiente con la infección por tuberculosis ($p < 0.05$).⁵

Es importante resaltar que el diagnóstico de tuberculosis continúa representando un reto. De acuerdo con la OMS, de los 4.8 millones de personas diagnosticadas con tuberculosis pulmonar en 2020, sólo el 59% fueron confirmados bacteriológicamente, esta cifra prácticamente no se ha modificado desde el 2005, a pesar de la implementación de métodos moleculares de diagnóstico. Esto también varía de acuerdo con el nivel socioeconómico de los países, siendo más alto el porcentaje en países de alto ingreso con el 81% de casos reportados.⁶

El pilar para el diagnóstico, durante mucho tiempo fue la microscopía de esputo, la cual detecta bacilos ácido-alcohol resistentes mediante la tinción de Ziehl Neelsen, aunque la proporción de falsos negativos es alta, debido a que se necesitan de 5,000 a 10,000 bacilos para realizar una detección. Una de las estrategias que se han implementado para incrementar la sensibilidad es aumentar el número de muestras, siendo el del primer espécimen en esputo de 53.8%, elevándose 11.1% con el segundo y 2-5% con el tercero.⁷ En el caso de los pacientes con VIH y TB pulmonar, se presentan un menor porcentaje de casos con tinción positiva en esputo.⁸

Además, independientemente del sitio de obtención de la muestra se debe de realizar cultivo, el cual es el estándar de oro, pero tiene como principal inconveniente el tiempo que toma en obtenerse el resultado.⁹ Los medios para cultivo se pueden dividir en dos: el sólido y el líquido. El medio líquido tiene una sensibilidad del 90%,

con un tiempo promedio de aislamiento de 14 días, mientras que el medio sólido (Lowenstein Jensen) tiene una sensibilidad del 76%, con un tiempo promedio de aislamiento de 25 días.⁹ En un estudio realizado en Uganda, se analizaron 268 muestras respiratorias de individuos con VIH y TB, de las cuales el 72.2% crecieron en medio sólido y 82.25% en medio líquido. Se vio que a un conteo mayor de CD4 incrementa la posibilidad de aislamiento (aOR) 1.14; 95% IC 1.03-1.25 por cada incremento de 50 cels/ μ L; P = 0.008 para el medio sólido; para el MGIT (aOR) 1.09; 95% IC 0.99-1.211; P = 0.094.¹⁰

Para el diagnóstico también se cuenta con estudios histopatológicos en donde se puede observar necrosis granulomatosa, pero no es un hallazgo único ni específico de esta infección. El rendimiento diagnóstico de la histopatología es muy variado, cambia de acuerdo con el tejido. La sensibilidad puede ir del 67% al 97% en tejido pleural, del 86% al 94% en tejido urológico, del 60% al 70% del curetaje endometrial, del 79% al 100% en biopsia peritoneal y del 73% al 100% en tejido pericárdico. En general se recomienda realizarlo, sin embargo, hay que tener en cuenta que el contexto clínico es importante para este tipo de método diagnóstico.¹¹

Agregado a los inconvenientes propios de las técnicas de diagnóstico, se estima que a nivel global, la microscopía de frotis y el cultivo solo están disponibles en 1.4 y 0.7 laboratorios por cada 100,000 habitantes, respectivamente. Muchos laboratorios adolecen de sistemas de suministro eficientes, tienen equipos anticuados, un control de calidad deficiente y una dotación de personal insuficiente.¹²

Con el advenimiento de técnicas moleculares, el diagnóstico se ha hecho relativamente más fácil y rápido, pero no está al alcance de todos.¹³ Hoy en día cada vez más se usan sistemas como el Xpert MTB/RIF® y el Xpert MTB/RIF® Ultra, a pesar de esto no ha habido un incremento en la proporción de casos notificados de tuberculosis confirmados microbiológicamente.¹⁴ El sistema Xpert MTB/RIF®, que es una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, presenta varias ventajas, la principal es una alta sensibilidad del 80%, y la especificidad de más del 99% en muestras de origen respiratorio en pacientes que viven con VIH.

También se puede realizar en otro tipo de muestras como lo son biopsia de ganglio y LCR.¹⁵

Es importante destacar que hay un desconocimiento del tipo de pruebas que se deben de realizar de acuerdo con el sitio de sospecha de la enfermedad. La sensibilidad del Xpert MTB/RIF® para líquido pleural es del 50%, por lo que no se recomienda su uso. En orina y heces existe la posibilidad de un falso positivo, al tener otro tipo de micobacterias. En sangre y en general en muestras con trazas sanguíneas, se corre el riesgo de falsos negativos.¹⁶ La mayoría de los métodos diagnósticos están estandarizados para tuberculosis pulmonar, pero en el caso de las personas que viven con VIH, se observa con mayor frecuencia, formas diseminadas y extrapulmonares.¹⁶

Ante la dificultad de llegar al diagnóstico definitivo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y la gravedad de la misma, en muchas ocasiones se opta por el inicio de tratamiento empírico antes de la confirmación bacteriológica. El porcentaje de tratamiento empírico varía de acuerdo con la región siendo la más elevada en África subsahariana hasta en un 40% de las veces.¹⁶

El objetivo de iniciar la terapia para tuberculosis lo más pronto posible, es reducir el número de bacilos en el paciente, disminuyendo la severidad de la infección, prevenir la muerte y evitar la transmisión de la infección.¹⁷

El tratamiento de primera línea de tuberculosis, es altamente efectivo, logrando una cura del 85%, siendo menor en pacientes con VIH con el 77%.¹⁷ Se estima que entre 2000 y 2020 se salvaron 66 millones de vidas gracias al diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis.¹⁷ Desafortunadamente la cobertura del tratamiento de tuberculosis en el año 2020 fue de 59% (95% IC 53-56%), lo cual es menor en comparación al año 2019 con el 72% (95%IC 65-80%).¹⁷

La guía de tratamiento para tuberculosis de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), recomienda, que en aquellos pacientes con alta sospecha clínica, se inicie el tratamiento de forma empírica, antes de obtener resultados microbiológicos confirmatorios.¹⁸ Para tomar la decisión de iniciar manejo

empírico se deben de tener en cuenta diversos factores del paciente, análisis de laboratorio e imagen, estado clínico y la accesibilidad al tratamiento.¹³ En una cohorte de 631 pacientes, de los cuales a 126 (20%) se inició tratamiento de forma empírica. Se encontró que las características que desencadenaron el inicio de un tratamiento empírico, fueron tos no productiva, (RR 2.1, 95% CI 1.5-3.0, $p < 0.001$), fiebre (RR 1.7, 95% CI 1.1-2.7, $p = 0.041$), y taquicardia (RR 1.6, 95% CI 1.2-2.3, $p = 0.003$). Otro punto importante para destacar es que solo en el 52% de los casos se confirmó la infección mediante cultivo.¹⁹

En otra cohorte realizada en África, en donde se dio seguimiento a pacientes tratados de forma empírica para TB y no empírica, se encontró que entre los principales factores para inicio de terapia fueron alteraciones radiológicas (50%), alteraciones en proteínas de líquido cefalorraquídeo (LCR), pleural o ascitis (22%) y características clínicas (28%). En esa misma cohorte solo se realizó estudio confirmatorio al 34% de los pacientes con terapia empírica, y sólo en el 11% se confirmó microbiológicamente. La mortalidad fue menor en aquellos con tuberculosis confirmada vs los de tratamiento empírico aHR 0.5 [95% IC, 0.3–0.9].²⁰

El tratamiento empírico puede correr el riesgo de la administración innecesaria de medicamentos contra la TB, los efectos adversos de los medicamentos y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, es una maniobra apropiada en un contexto donde la probabilidad previa a la prueba de TB es alta y los resultados del diagnóstico tienen una sensibilidad inadecuada o las consecuencias de negar el tratamiento de la TB son graves.²¹

Debido a esto se han implementado estrategias para aumentar el tratamiento oportuno de la manera más objetiva posible, una de las cuales es el algoritmo para pacientes con TB y VIH, con esputo negativo, enfocado en países de bajos ingresos. En un metaanálisis en donde se comparó el algoritmo, con Xpert MTB/RIF® y el método de susceptibilidad a drogas de *M. tuberculosis* mediante observación microscópica (MOPDS), se encontró una sensibilidad del 61% (95% IC 55-67%), y una especificidad de 69% (95% IC 66-72%). Aun así, en muchas ocasiones no se sigue ninguna guía y el tratamiento se basa en la decisión médica.²² También desde

el año 2011, la OMS recomienda que en aquellas personas que viven con VIH se realice tamizaje para tuberculosis con un sistema de 4 síntomas (tos recurrente, fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso). En un metaanálisis, en donde se comparó el sistema de 4 síntomas vs el Xpert MTB/RIF®, se encontró sensibilidad del 96% y especificidad del 12%.²³

Particularmente el inicio de terapia empírica en pacientes que viven con VIH tiene dificultades especiales como los son el retraso en el tratamiento antirretroviral, la polifarmacia y un incremento en la posibilidad de interacción farmacológica.²⁴ Debemos de recordar que el tratamiento de primera línea incluye 4 fármacos: Rifampicina/Pirazinamida/Etambutol/Isoniacida, en el caso de México se encuentra en una formulación conjunta llamada Dotbal, siendo complicado encontrar los componentes por separado.²⁵ De todos los medicamentos la rifampicina, del grupo de las rifamicinas, es un importante inductor de CYP3A4, así como de UGT1A1 y ABCB1, lo cual aumenta el metabolismo y la eliminación de varios fármacos antirretrovirales. Aunque esta situación se ha podido controlar a través de los inhibidores de integrasa, en diversos estudios se ha probado con éxito la doble dosis de Dolulitegravir y también se cuenta con la opción de usar Efavirenz.²⁶

El tratamiento antituberculosis puede generar diversos efectos adversos, entre los que destacan los problemas gastrointestinales, que pueden ocasionar una gran incomodidad al paciente. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es el efecto adverso más importante que podemos encontrar, con el potencial de llevar a la falla hepática y la muerte. La incidencia varía dependiendo del estudio y la población, pero puede ir del 9% al 30% en pacientes que viven con VIH.²⁷ Aunque en esta población hay varios factores que pueden incrementar el riesgo de DILI, entre estos se encuentran tener positivo el AgHBsg (HR, 1.79 IC 95%, 1.03-3.13 P=0.04) y la edad, con un incremento de riesgo cada 5 años, del 21% HR 1.19, 95%, 1.05-1.33 p=.005).²⁸

Otro de los problemas es que al iniciar tratamiento empírico puede ocasionar una demora en el diagnóstico y tratamiento oportuno de otras patologías, lo cual puede traer como consecuencia un incremento en la mortalidad.²⁹ En un estudio en

Sudáfrica se reportó que el 21% de las personas con diagnóstico de tuberculosis antes de su muerte, no tuvieron datos de la misma en la autopsia.³⁰ En un estudio realizado en Kenia, cuyo objetivo era comparar el desenlace en pacientes que recibieron tratamiento empírico para TB vs los que recibieron tratamiento dirigido, se encontró que, de los 12,856 pacientes, 6,472 se diagnosticaron de forma clínica inicial 50% (95% IC 49-51). El diagnóstico microbiológico se realizó en 6,472, de los cuales 4,119 fue mediante baciloscopia. La mortalidad fue de 234 por cada 1,000 personas/año en pacientes con terapia empírica vs 101 por cada 1,000 personas/año (aHR 2.21 (95% IC 1.91-2.54)).³¹

En México, el tratamiento antituberculosis es gratuito para la población, y en teoría está disponible en todas las instituciones.³² El costo estimado para los gobiernos de un tratamiento para tuberculosis en países con ingresos bajos/intermedio es de \$527.10 dólares (95% IC \$395.70-\$743.70) por régimen.³³ Esto es sin tener en cuenta tratamientos complementarios, como lo son medicamentos para molestias gastrointestinales y suplementos vitamínicos. Lo cual representa un impacto económico fuerte para el sistema de salud, además, a partir de la pandemia de Covid-19, muchos de los recursos se destinaron para su control dejando descuidadas otras áreas.³⁴

Ante este panorama existe la necesidad de incrementar los casos de tuberculosis confirmados, ya que esto permite determinar patrones de resistencia, y que las personas reciban el tratamiento más adecuado. Actualmente se desconoce en México, el nivel de certeza que se tiene a la hora de indicar un tratamiento empírico con respecto al diagnóstico microbiológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia anual de 10.6 Millones de casos y 1.6 millones de defunciones, siendo la segunda causa de muerte de tipo infecciosa por detrás de la COVID-19. Desafortunadamente la pandemia ocasionó un decremento en la notificación de casos, pasando de 7.1 millones de casos en el 2019 a 6.4 millones en el 2021, asociado a un incremento en la mortalidad con un estimado de 1.2 millones en personas que viven con VIH.¹ En México, de acuerdo con cifras del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) de la Secretaría de Salud de México (SS), en 2019 se registraron 22.285 casos nuevos, de los cuales 80% fueron TB pulmonar y el 8.2% se asoció a VIH/SIDA.³

Entre las dificultades que representa la tuberculosis, se encuentra el diagnóstico. Se estima que la microscopía de frotis y el cultivo están disponibles en sólo 1.4 y 0.7 laboratorios por cada 100,000 habitantes, respectivamente. Además, muchos laboratorios adolecen de sistemas de suministro eficientes, tienen equipos anticuados, un control de calidad deficiente y una dotación de personal insuficiente.¹² En el caso de las personas que viven con VIH y que tienen coinfección con TB, presentan un menor porcentaje de casos con tinción positiva, ya que en su mayoría son pacientes no bacilíferos, con una mayor frecuencia de formas no pulmonares.⁸ Actualmente las técnicas moleculares para el diagnóstico han ocupado un lugar importante para la detección de enfermedad activa, caracterizada por su alta sensibilidad y la obtención del resultado de forma rápida. Aun así, el impacto no ha sido el esperado, de acuerdo con la OMS, el número de casos confirmados de tuberculosis ha permanecido relativamente sin cambios desde el 2005.¹

Ante esta dificultad en el diagnóstico, está descrito el inicio del tratamiento empírico en aquellos pacientes con alta sospecha. Desafortunadamente no está exento de

complicaciones. Esto es particularmente importante en personas con VIH debido a los efectos adversos del tratamiento, la posible demora en el diagnóstico de otras patologías y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Además, se ha observado una mayor mortalidad en aquellos pacientes a los cuales se les inicia terapia empírica en comparación a aquellos con diagnóstico microbiológico.^{16,18}

Es por esto que conocer la precisión del diagnóstico clínico con respecto al diagnóstico microbiológico en pacientes que viven con VIH, nos llevaría a darnos cuenta si es una alternativa adecuada, o si por el contrario es necesario esperar a la confirmación microbiológica para iniciar el tratamiento antituberculosis.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la concordancia del diagnóstico clínico con respecto al diagnóstico microbiológico de tuberculosis en personas que viven con VIH?

JUSTIFICACIÓN

En la práctica médica habitual se inicia el tratamiento para tuberculosis antes de confirmarse mediante algún método diagnóstico. De toda la población, las personas que viven con VIH, tienen un riesgo incrementado de adquirir tuberculosis, así como otro tipo de infecciones oportunista que pueden causar los mismos síntomas que las infecciones por, lo cual representa un reto diagnóstico para los médicos. El tratamiento antituberculosis conlleva un riesgo, al ser medicamentos con múltiples interacciones farmacológicas y efectos adversos.

Conocer la concordancia entre el diagnóstico clínico y el microbiológico, permitirá establecer que tan certero es el inicio de tratamiento empírico. Además al documentar el sitio de infección facilitará, plantear las necesidades de recursos e infraestructura para el diagnóstico de tuberculosis en esta población, para con ello

ofrecer una terapia oportuna que reduzca la morbilidad y mortalidad asociadas a un diagnóstico erróneo.

Objetivo general

Evaluar la concordancia entre el diagnóstico clínico con el diagnóstico microbiológico de tuberculosis en pacientes que viven con VIH.

Objetivos específicos

- Describir variables demográficas e inmunoviológicas de los casos de personas que viven con VIH con sospecha de tuberculosis.
- Mencionar la localización de la infección por *M. tuberculosis*
- Describir el tipo de prueba diagnóstica detectada para *M. tuberculosis*
- Describir las comorbilidades en los casos con sospecha de tuberculosis

Hipótesis

a) Ha: Existe una concordancia mayor a 0.85 en la prueba kappa entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico microbiológico de tuberculosis activa en personas que viven con VIH

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Universo de estudio

Pacientes registrados en el censo de epidemiología con diagnóstico de probable tuberculosis, atendidos en el hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”

Temporalidad

Se inició la recolección de datos posterior a la obtención del número de registro del protocolo y se recabaron los datos correspondientes al periodo del 1 de enero 2018 hasta el 31 de diciembre del 2022

Tipo de estudio

Concordancia

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Casos registrados en el censo de epidemiología de personas con sospecha de infección por tuberculosis
- Casos con prueba confirmatoria de VIH (antígeno p24, anticuerpos, Western Blot o carga viral de VIH registrado en el expediente clínico)
- Mayores de 18 años
- Sexo indistinto
- Pacientes a los cuales se les haya realizado prueba diagnóstica para tuberculosis: Xpert MTB/RIF®, GeneXpert MTB Ultra®, cultivo para micobacterias o estudio histopatológico.

Criterios de exclusión:

- Casos con pruebas de detección o confirmación para VIH negativas
- Casos provenientes de otra unidad médica con diagnóstico confirmado de tuberculosis activa.
- Pacientes con tratamiento previo para tuberculosis activa.

Criterios de eliminación:

- Datos incompletos de variables de estudio.

Cálculo del tamaño la muestra

El tamaño de la muestra se determinó mediante la fórmula para tamaño de muestra para población finita, quedando de la siguiente manera:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra

Z= 1.96 (seguridad del 95%)

α = Nivel de confianza deseado: 0.05

p= Proporción esperada: 85%

q= 1-p: 0.15

d= Error máximo aceptado (4.5%)= 0.05

N=Tamaño de la población en estudio: 100

- Resultando: Tamaño de muestra = 70 pacientes

Tipo muestreo

- Tipo de muestra probabilística, sistematizada.

Variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y Escala de medición	Unidad de medición

Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento al momento del diagnóstico de probable tuberculosis	Años cumplidos al momento del diagnóstico de probable tuberculosis, registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta Razón	Años
Sexo	Grupo al que pertenecen los seres humanos de acuerdo con sus genitales y demás condicionantes biológicas.	Hombre o Mujer de acuerdo con lo documentado en base de datos de epidemiología o expediente clínico.	Cualitativa nominal	Hombre/ Mujer
Conteo de linfocitos T CD4	La determinación en el laboratorio del número de células CD4 por ml cúbico de sangre. al momento de la sospecha diagnóstica de tuberculosis.	Cantidad de CD4/ml reportado en el expediente clínico al momento de la sospecha diagnóstica de tuberculosis.	Cuantitativa continua Razón	Cel/UI
Carga viral de VIH	ARN viral del virus de la inmunodeficiencia humana por mililitros de sangre al momento de la sospecha diagnóstica de tuberculosis.	ARN viral del virus de la inmunodeficiencia humana reportada en el expediente clínico momento de la sospecha diagnóstica de tuberculosis.	Cuantitativa continua Razón	Copias/ml

Tratamiento antiretroviral	Consumo de fármacos para el tratamiento de VIH al momento de la sospecha diagnóstica de tuberculosis	Tratamiento antirretroviral consignado en el expediente clínico.	Cualitativa binomial	Si/No
Diagnóstico confirmado de tuberculosis	Diagnóstico de tuberculosis mediante prueba confirmatoria microbiológica o histopatológica del complejo de <i>M. tuberculosis</i> .	Identificación de bacilos del complejo de <i>M. tuberculosis</i> mediante Xpert MTB/RIF®, GeneXpert MTB Ultra®, cultivo o estudio histopatológico en algún tejido registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si/No
Cultivo positivo para el complejo de M. tuberculosis	Crecimiento de cultivo sólido Lowenstein-Jensen y líquido MGIT	Reporte de cultivo positivo en el expediente clínico.	Cualitativa binomial	Si/No
Xpert MTB /RIF®	Detección de PCR múltiple en sistema GeneXpert MTB/RIF ®	Reporte de detección positiva en expediente clínico y registro de laboratorio de micobacterias.	Cualitativa binomial	Si/No

Xpert Ultra®	Detección de PCR anidada en sistema Gene Xpert ULTRA®	Reporte de cultivo positivo en expediente clínico y registro de laboratorio de micobacterias.	Cualitativa binomial	Si/No
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico de tuberculosis mediante histopatología	Identificación de bacilos del complejo de <i>M. tuberculosis</i> por tinción ziehl neelsen en muestras de histopatología registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si/No
Tratamiento empírico de tuberculosis	Tratamiento de tuberculosis iniciado con sospecha clínica.	Tratamiento iniciado sin confirmación microbiológica registrado por servicio de epidemiología	Cualitativa Binomial	Si/No
Sitio de infección por M. tuberculosis	Sitio de infección por <i>M. tuberculosis</i> .	Sitio de infección por <i>M. tuberculosis</i> ., de acuerdo al tipo de muestra en donde se haya corroborado la infección por <i>M. tuberculosis</i> , Registrado en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Pulmonar, Diseminada, meníngea, ganglionar, intestinal, otros.

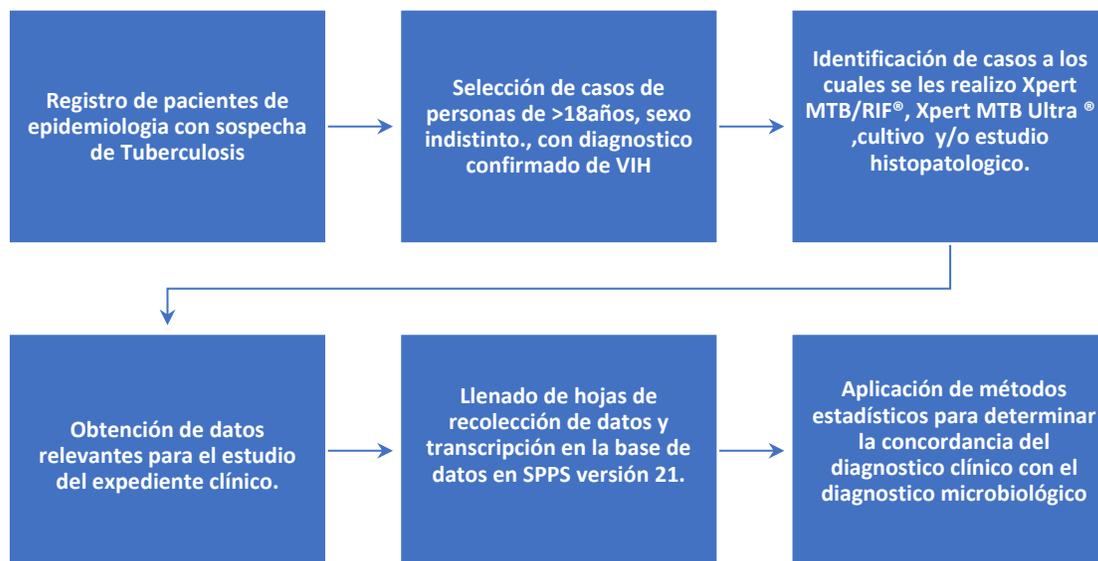
Comorbilidades:	Diagnósticos confirmados al momento de sospecha de infección por <i>M. tuberculosis</i>	Diagnósticos confirmados en pacientes con sospecha de infección por el complejo de <i>M. tuberculosis</i> registrados en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Histoplasmosis/ Micobacteriosis por el complejo de <i>M. avium</i> / / Infección por <i>Salmonella spp</i> / Neoplasias hematológicas/ Sarcoma de Kaposi/Criptococosis/ CMV/ Otros
------------------------	---	--	---------------------	--

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Previa aprobación del comité de ética y del comité de investigación, se revisó el registro de epidemiología de los pacientes con sospecha de tuberculosis que hayan sido atendidos en hospitalización del Hospital de infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, del periodo comprendido del 1 de enero 2018 hasta el 31 de diciembre del 2022. Se seleccionaron los casos de personas que tengan prueba confirmatoria de VIH, >18 años, de sexo indistinto. Se incluyeron a los que se les realizó alguna de las siguientes pruebas confirmatorias para infección por *M. tuberculosis*: GeneXpert MTB/RIF® GeneXpert MTB Ultra®, cultivo y/o estudio histopatológico. Se excluyeron a aquellos que tengan diagnóstico previo de *M. tuberculosis* o que se les inició tratamiento previo en otra unidad.

Posteriormente se recabaron los siguientes datos del expediente clínico: edad, sexo, conteo de linfocito T cd4, carga viral para VIH, uso de tratamiento antirretroviral al momento de la sospecha de infección por *M. tuberculosis*. Al igual, del expediente clínico, se recabaron los resultados de estudios confirmatorios para

M. tuberculosis: GeneXpert MTB/RIF® GeneXpert MTB Ultra®, cultivo y/o estudio histopatológico, así como el tipo de muestra de donde fueron obtenidos para poder determinar el sitio de la infección. Se llenaron las hojas de recolección de datos y serán transcribieron en la base de datos en SPSS versión 21. Se aplicaron los métodos estadísticos correspondientes para determinar la correlación clínica con el diagnóstico microbiológico.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó empleando el programa IBM SPSS v26 (USA). Las variables se describieron de acuerdo con el tipo, las cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de media y desviaciones estándar o mediana y rangos intercuartiles, dependiendo del

tipo de distribución que tenga la muestra, la cual se evaluará mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

La correlación de los dos métodos diagnósticos, el clínico y el de laboratorio se realizó mediante índice de Kappa. Los resultados se expresarán mediante tablas.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios

Dra. María del Carmen Silva Escamilla

Dra. Cristina Guadalupe Roman Lopez

Recursos físicos y materiales:

Censo de epidemiología de pacientes con sospecha de tuberculosis

Hojas de recolección de datos

Hojas blancas, bolígrafo

Financiamiento

Sin financiamiento externo

Factibilidad

Es factible realizar este protocolo debido a que se cuenta con la información necesaria y con los recursos físicos. No representan gastos adicionales para el instituto.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo cumple con las recomendaciones establecidas en el código de Núremberg y a las consideraciones emitidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en la 64ª Asamblea General, incluyendo la actualización realizada en Fortaleza Brasil en 2013; y las pautas internacionales para la investigación médica relacionada a seres humanos adoptada por la Organización Mundial de la Salud y el Consejo de Organizaciones Internacionales con Seres Humanos. Además cumple con lo establecido en México de acuerdo a la

Ley General en Salud y el IFAI en materia para la investigación de salud y protección de datos.

De acuerdo con la Ley General para la Salud en Materia de Investigación, Título segundo “de los aspectos éticos en investigación en seres humanos”, capítulo 1 Artículo 17, Al igual, se considera un estudio de categoría I es decir sin riesgo, ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

El protocolo se apega a “La Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010, en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales. Se mantendrá la confidencialidad de los participantes, al obtenerse los datos de la base de datos de epidemiología, se llenarán las hojas de recolección asignando un número de folio de acuerdo al proceso de recolección de datos, sin obtener datos que identifiquen al paciente como lo son nombre y número de seguridad social. Este proyecto será realizado por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad del IMSS que es una institución de atención a la salud que actúa bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación. Contará con el dictamen favorable del comité de ética en investigación del hospital sede del estudio, por su parte el investigador principal, quien será el encargado de recolectar las variables de los expedientes, procurará no capturar ningún dato que identifique al paciente; además resguardará en un equipo de cómputo y con contraseña personal e intransferible, la base de datos generadas, misma que solo será utilizada con propósito de este estudio.

Para este estudio, por el nivel de riesgo (Categoría I) y la manera en que se recolectaran los datos a través del registro de epidemiología del Hospital de Infectología CMN La Raza y del expediente clínico, no se incluirá carta de consentimiento informado por escritos, previa autorización por el comité local de

ética en investigación, mediante la carta de excepción de consentimiento informado firmado.

Este protocolo se considera una investigación sin riesgos para la población estudiada, ya que no se implementarán intervenciones y ni será necesaria la toma de estudio adicionales, así como se protegerán los datos personales de los pacientes.

Con respecto al beneficio, los resultados obtenidos, nos servirán para darnos cuenta de la certeza diagnóstica con respecto a una infección altamente prevalente en las personas que viven con VIH.

El balance riesgo beneficio de esta investigación está justificada, ya que: 1) No representa ningún riesgo para la población de estudio, siendo de gran importancia ya que se trata de una población de riesgo, al ser personas que viven con VIH. 2) Los beneficios potenciales se pueden utilizar en la población, 3) Los beneficios exceden a los riesgos.

Declaración de conflicto de interés

No existe conflicto de interés por parte de los investigadores principales e investigador asociado.

RESULTADOS

Se registraron 294 casos sospechosos de tuberculosis en el censo de epidemiología del Hospital de Infectología, CMN La Raza, de los cuales 179 tenían VIH, se excluyeron 30 casos por falta de pruebas confirmatorias para *M. tuberculosis*, 10 casos al ser menores de edad, 6 tenían diagnóstico previo, 2 con tratamiento previo y 8 con información incompleta. Se terminaron incluyendo 123 casos, de los cuales el 90.2% eran hombres y el 9.8% mujeres (Gráfico 1) con una mediana de edad de

36 años (RIC 27-44). El 39.8% tenían tratamiento antirretroviral al momento de la sospecha clínica, 87.8% tenían menos de 200 Linfocitos T cd4. Con respecto a la carga viral, se encontró que el 16.3% de los casos estaban indetectables y el 35% mas de 100, 000 copias/ml. (Gráfico 2) Se inició tratamiento empírico antituberculosis en el 64.2% y se realizó prueba terapéutica en el 52%. Fallecieron 31 casos (25.2%), de los cuales 11 casos (17.18%) tenían diagnóstico de tuberculosis confirmada. (Tabla 1)

Gráfico 1. Distribución por sexo de personas que viven con VIH y diagnóstico clínico de tuberculosis ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022

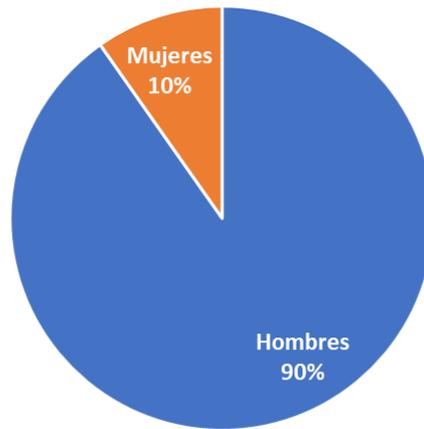
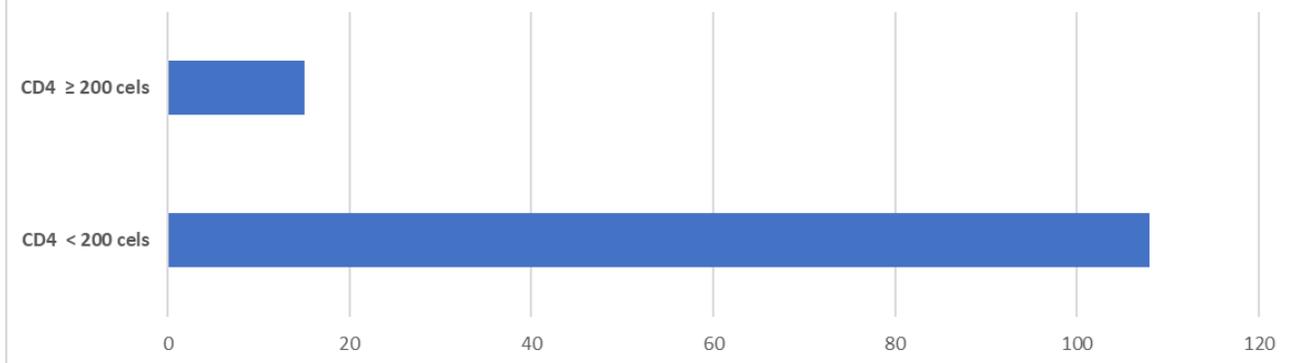


Tabla 1. Distribución de las características generales de personas que viven con VIH en protocolo diagnóstico por sospecha de tuberculosis en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022

VARIABLE	No.	%
SEXO		
Hombres	111	(90.2)
Mujeres	12	(9.8)
GRUPOS DE EDAD (años)		
	36.1	(RIC 51)*
19 a 29	43	(35.0)
30 a 39	45	(36.6)
40 a 49	19	(15.4)
50 a 59	10	(8.1)
≥ 60	6	(4.9)
TARV AL DIAGNOSTICO		
SI	49	(39.8)
NO	74	(60.2)
ESTADO INMUNOLOGICO		
Cuenta CD4 en 1a valoracion	52.1	(RIC 1063)*
CD4 < 200 cels	108	(87.8)
CD4 ≥ 200 cels	15	(12.2)
Carga viral confirmación de Tb	41,051	(RIC 10,000,000)*
Log al momento del diagnostico	4.61	(RIC 7.0)*
TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTITUBERCULOSIS		
Si	79	(64.2)
No	44	(35.8)
PRUEBA TERAPÉUTICA ANTITUBERCULOSIS (DIAGNÓSTICO CLÍNICO)		
Si	64	(52.0)
No	59	(48.0)
DIAGNOSTICO TUBERCULOSIS		
Confirmados	49	(39.8)
Descartados	74	(60.2)
DESCENLACE		
Defuncion	31	(25.2)

* mediana (Me) y rango intercuartil (RIC)

Gráfico 2. Distribución por estado inmunológico de personas que viven con VIH y diagnóstico clínico de tuberculosis ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022



Se confirmó el diagnóstico de tuberculosis en el 39.8% de los casos, de los cuales el 13% fue pulmonar y el 38.2% extrapulmonar, siendo la forma diseminada la más frecuente con el 23.6%, seguido de sistema nervioso central 23.6% y ganglionar 6.5%. El método diagnóstico más detectado fue el cultivo (30.1%) seguido del GeneXpert (26.8%), la tinción Ziehl-Neelsen (13%) y por último el estudio de histopatología (8.9%). La muestra en donde se detectó con mayor frecuencia la infección por *M. tuberculosis* fue a nivel respiratorio con el 42.18% de los casos confirmados. (Tabla 2)

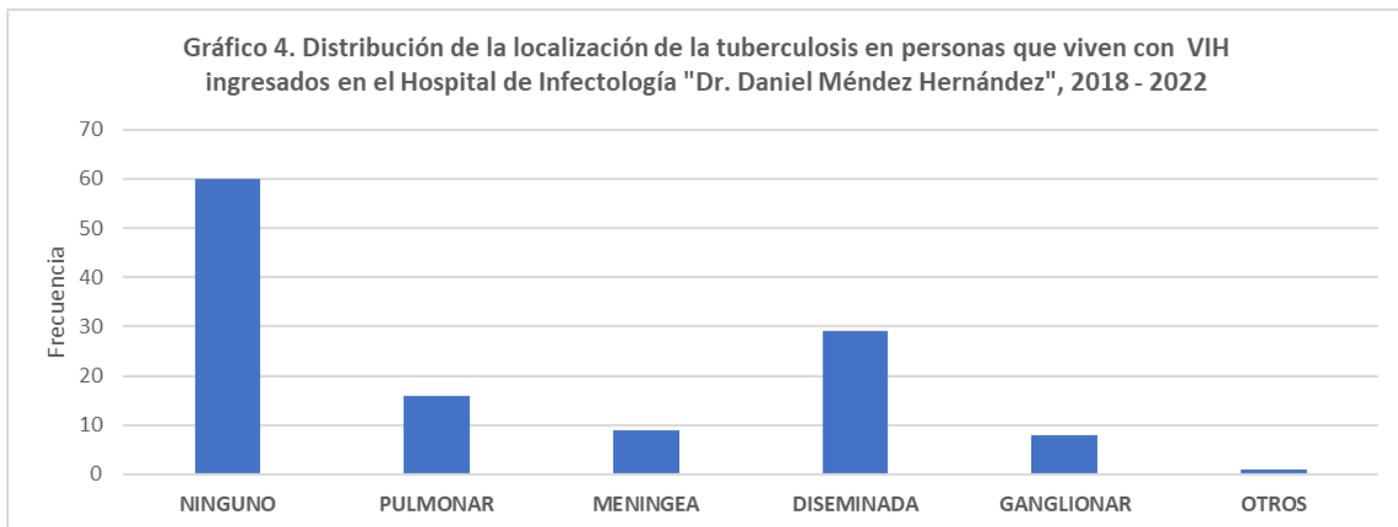
Tabla 2. Distribución del diagnóstico de tuberculosis en personas que viven con VIH internados en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022

	No. %
LOCALIZACION	
Pulmonar	16 (13.0)
Extrapulmonar	47 (38.2)
- Diseminada	29 (23.6)
- Sistema Nervioso Central	9 (7.3)
- Ganglionar	8 (6.5)
- Otros	1 (0.8)
MÉTODO DIAGNOSTICO[€]	
Cultivo	37 (30.1)
Genexpert	33 (26.8)
Baciloscopías	16 (13.0)
Histopatología	11 (8.9)
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	
MAC*	17 (13.8)
Neoplasias hematológicas	10 (8.1)
Histoplasmosis	6 (4.8)
Sarcoma de Kaposi	8 (6.5)
Criptococosis	5 (4.1)
Infección por CMV	4 (3.2)
Salmonelosis	2 (1.6)
Otros	22 (17.9)

* Complejo *Mycobacterium avium* / € la frecuencia es específica

Con respecto a las comorbilidades encontradas, la más frecuente fue la infección por el complejo de *M. avium* (13.8%), seguidas de las neoplasias hematológicas (8.1%) y sarcoma de Kaposi (6.5%). En el grupo de otros (17.9%), se englobaron infecciones por *P. jirovecii*, sífilis, infecciones nosocomiales. (Tabla 2)

Gráfico 4. Distribución de la localización de la tuberculosis en personas que viven con VIH ingresados en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022



Se encontró un nivel de concordancia por índice de Kappa de 0.726, lo cual significa un nivel de acuerdo satisfactorio entre el diagnóstico clínico y microbiológico de la infección por M tuberculosis. (Tabla 3)

Tabla 3. INDICE DE CONCORDANCIA KAPPA en personas que viven con VIH internados en el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández", 2018 - 2022

		DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE TB		TOTAL (%)
		SI (%)	NO (%)	
DIAGNÓSTICO CLÍNICO (Prueba terapéutica)	SI	48 (39.0)	16 (13.0)	64 (52.0)
	NO	1 (0.8)	58 (47.2)	59 (48.0)
TOTAL		49 (39.8)	72 (60.2)	123 (100)

Indice Kappa	0.726	(Acuerdo satisfactorio)
p	< 0.05	

Discusión:

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, con una incidencia anual de 10.6 Millones de casos y 1.6 millones de defunciones.¹ El 11.2% de los pacientes con TB tiene una prueba de VIH positiva, de los cuales el 60% recibe tratamiento tanto antirretroviral como antituberculosis.²

El diagnóstico de la infección por M tuberculosis continúa siendo un reto, particularmente en el caso de las personas que viven con VIH, presentan un menor porcentaje de casos con tinción positiva, ya que en su mayoría son pacientes no bacilíferos, con una mayor frecuencia de formas no pulmonares.⁸ Se han implementado técnicas moleculares para el diagnóstico pero por su falta de disponibilidad en el país, no han generado el impacto significativo en el porcentaje de infecciones confirmadas.¹

Ante esta dificultad en el diagnóstico, está descrito el inicio del tratamiento empírico en aquellos pacientes con alta sospecha, esta medida presenta varios problemas debido a los efectos adversos del tratamiento, la posible demora en el diagnóstico de otras patologías y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.^{16,18}

Es por esto que surge el objetivo de este estudio es cual es conocer la precisión del diagnóstico clínico con respecto al diagnóstico microbiológico en pacientes que viven con VIH. Se encontró una concordancia entre el diagnóstico clínico y el microbiológico de 0.75, mediante índice de Kappa, lo cual se considera un acuerdo satisfactorio. Este nivel tan alto de acuerdo puede deberse a varias causas, como por ejemplo el hecho de que es un Hospital de tercer nivel, en donde se reciben casos frecuentes de sx consuntivo en el contexto de personas con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral y al tratarse de médicos especialistas en infecciones.

Se confirmó el diagnóstico de tuberculosis en el 39.8% de los casos, lo cual es inferior al 59% reportado por la OMS en el 2020.⁶ El 38.2% de las infecciones fueron extrapulmonares, siendo la forma diseminada la más frecuente con el 23.6%, seguido de sistema nervioso central 23.6% y ganglionar 6.5%. En un estudio realizado en la India estudios se encontró que los sitios más comunes fueron

pulmonar (56.9%), SNC detectada (33,84%), seguida de la tuberculosis abdominal (26,15%).³⁵ Es importante mencionar que las manifestaciones también van a estar influenciadas por el nivel de CD4, a mayor cantidad de CD4, mayor la posibilidad de tener formas pulmonares cavitarias con alta carga bacilar y a menor CD4 menor posibilidad de tener forma no bacilíferas y/o diseminadas.³⁶ En este caso más del 80% de los pacientes tenía menos de 200 células CD4, lo cual explica que la forma de infección más frecuente haya sido la diseminada.

El método diagnóstico más detectado fue el cultivo (30.1%) seguido del GeneXpert (26.8%), la tinción Ziehl-Neelsen (13%) y por último el estudio de histopatología (8.9%). La muestra en donde se detectó con mayor frecuencia la infección por M. tuberculosis fue a nivel respiratorio con el 42.18% de los casos confirmados. El cultivo es el método diagnóstico con el menor umbral de detección, con un aproximado de 4-10 ufc/ML, por lo que no es extraño que haya sido el método con la mayor tasa de recuperación.⁷ Esto no significa que a los pacientes hayan tenido un diagnóstico oportuno. El medio líquido tiene una sensibilidad del 90%, con un tiempo promedio de aislamiento de 14 días, mientras que el medio sólido (Lowenstein Jensen) tiene una sensibilidad del 76%, con un tiempo promedio de aislamiento de 25 días.⁹ Esperar 14 días, que sería lo mínimo con un medio líquido, puede ser demasiado tiempo considerando el estado de gravedad de la persona.

El Gene Xpert, dependiendo de la versión ya sea MTB/RIF® y MTB Ultra® puede tener un umbral de detección de 16 UFC, también depende del tipo de muestra, siendo el de mejor rendimiento a nivel pulmonar, ya que fue ahí donde se validó por primera vez. Por último las tinciones y la histopatología, presentan los rendimientos más pobres, y probablemente sean los que se encuentran más sujetos a error humano, ya que las técnicas son operador dependiente. Además la sensibilidad varía de acuerdo al sitio. En el caso de la tinción, se necesitan de 4000-5000 a bacilos, tiene un mejor rendimiento en muestras de zonas con una alta carga bacilífera, como son lesiones cavitadas en pulmón, a diferencia del LCR, donde la cantidad de bacilos es muy baja. Por el otro lado la histopatología, presenta varios problemas, una son los hallazgos inespecíficos, la variabilidad de la

sensibilidad dependiendo del tejido estudiado puede ir del 67% al 97% en tejido pleural, del 86% al 94% en tejido urológico, del 60% al 70% del curetaje endometrial, del 79% al 100% en biopsia peritoneal y del 73% al 100% en tejido pericárdico¹¹

Se inició tratamiento empírico antituberculosis en el 64.2%. Para tomar la decisión de iniciar manejo empírico se deben tener en cuenta diversos factores del paciente, análisis de laboratorio e imagen, estado clínico y la accesibilidad al tratamiento.¹³ En una cohorte de 631 pacientes, de los cuales a 126 (20%) se inició tratamiento de forma empírica. Se encontró que las características que desencadenaron el inicio de un tratamiento empírico, fueron tos no productiva, (RR 2.1, 95% CI 1.5-3.0, $p < 0.001$), fiebre (RR 1.7, 95% CI 1.1-2.7, $p = 0.041$), y taquicardia (RR 1.6, 95% CI 1.2-2.3, $p = 0.003$).¹⁹

Fallecieron 31 casos (25.2%), de los cuales 11 casos (17.18%) tenían diagnóstico de tuberculosis confirmada. Esto es elevado si se considera que la mortalidad por tuberculosis en personas que viven con VIH es del 19%.¹ Las características de la población estudiada, afectan en gran parte este resultado, son en su mayoría pacientes con menos de 200 CD4 y el 60% no tenía TARV, lo cual nos habla de un estado de supresión inmunoviológico avanzado.

De los pacientes que fallecieron a 10 se les inició tratamiento de forma empírica. En una cohorte realizada en África, en donde se dio seguimiento a pacientes tratados de forma empírica para TB y no empírica, la mortalidad fue menor en aquellos con tuberculosis confirmada vs los de tratamiento empírico aHR 0.5 [95% IC, 0.3–0.9].²⁰ Hay que recordar que el tratamiento empírico puede correr el riesgo de la administración innecesaria de medicamentos contra la TB, eventos adversos de los medicamentos y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.²¹

Uno de los problemas es que al iniciar tratamiento empírico puede ocasionar una demora en el diagnóstico y tratamiento oportuno de otras patologías, lo cual puede traer como consecuencia un incremento en la mortalidad.²⁹ En un estudio en Sudáfrica se reportó que el 21% de las personas con diagnóstico de tuberculosis antes de su muerte, no tuvieron datos de la misma en la autopsia.³⁰ En un estudio realizado en Kenia, cuyo objetivo era comparar el desenlace en pacientes que

recibieron tratamiento empírico para TB y aquellos que recibieron tratamiento dirigido, se encontró que, de los 12,856 pacientes, 6,472 se diagnosticaron de forma clínica inicial 50% (95% IC 49-51). La mortalidad fue de 234 por cada 1,000 personas/año en pacientes con terapia empírica vs 101 por cada 1,000 personas/año (aHR 2.21 (95% IC 1.91-2.54)).³¹

Con respecto a las comorbilidades encontradas, la más frecuente fue la infección por el complejo de *M. avium* (13.8%), seguidas de las neoplasias hematológicas (7.8%) e histoplasmosis (4.8%) .Estas se caracterizan por dar cuadros clínicos similares a las infecciones por *M. tuberculosis*, en especial las infecciones por *M. avium*, pueden ser fácilmente confundidas, aunque se asocian a un conteo de CD4 menor. También es importante que no son mutuamente excluyentes, y puede haber personas con diferentes infecciones oportunistas y neoplasias, lo cual empeora el pronóstico.

Conclusión:

El nivel de concordancia entre el diagnóstico clínico y microbiológico fue considerado satisfactorio, esto puede deberse a que se trata de un hospital de referencia y en donde los médicos tratantes son especialistas en enfermedades infecciosas, los cuales han visto una cantidad considerable de personas con VIH, con un cuadro clínico compatible con la infección por micobacterias. De acuerdo a la evidencia, a las personas que se les inicia el tratamiento de forma empírica presenta una mayor mortalidad, es necesario hacer énfasis en la medida de lo posible, en esperar la confirmación diagnóstica para iniciar tratamiento mientras las condiciones clínicas lo permitan.

Limitaciones:

Al tratarse de un estudio retrospectivo y al estar involucrados varios médicos en la atención de los pacientes, no es posible unificar los criterios clínicos que hicieron sospechar del diagnóstico de tuberculosis, a pesar de que existen guías y algoritmos previamente diseñados, en la mayoría de las ocasiones el médico clínico se guía por su propio criterio.

Por otro lado en los primeros 3.5 años del seguimiento del estudio se usó Gene Xpert MTB RIF, y posteriormente se cambió a Gene Xpert Ultra, el cual tiene una mayor sensibilidad debido a su umbral de detección más bajo, lo cual podría condicionar una mayor cantidad de diagnósticos confirmados.

Bibliografías

1. Programa GT. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [citado el 31 de julio del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Moreno R, Ravasi G, Avedillo P, Lopez R. Tuberculosis and HIV coinfection and related collaborative activities in Latin America and the Caribbean. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2020;44:e43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2020.43>
3. Día Mundial de la Tuberculosis 2019 [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. [citado el 31 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/4904-tuberculosis-dia-mundial.html>
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Tuberculosis.[Internet] [Citado el 31 julio 2022]. Disponible en: https://insp.mx/assets/documents/webinars/2021/CISEI_Tuberculosis.pdf
5. Garfein RS, Laniado-Laborin R, Rodwell TC, Lozada R, Deiss R, Burgos JL, et al. Latent tuberculosis among persons at risk for infection with HIV, Tijuana, Mexico. Emerg Infect Dis [Internet]. 2010;16(5):757–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1605.091446>.
6. Programa GT. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2021 [citado el 31 de julio del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

7. David M. Lewinsohn, Michael K. Leonard, Philip A. LoBue, David L. Cohn, Charles L. Daley, Ed Desmond, Joseph Keane, Deborah A. Lewinsohn, Ann M. Loeffler, Gerald H. Mazurek, Richard J. O’rsquo, Brien, Madhukar Pai, Luca Richeldi, Max Salfinger, Thomas M. Shinnick, Timothy R. Sterling, David M. Warshauer, Gail L Official American thoracic society/infectious diseases society of America/centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children [Internet]. Idsociety.org. [citado el 20 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/diagnosis-of-tb-in-adults-and-children/>
8. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. Smear-negative pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(9):847–854
9. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-Analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without Solid Media, for Detection of Mycobacteria. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de mayo de 2004 [consultado el 2 de agosto de 2022];42(5):2321-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jcm.42.5.2321-2325.2004>
10. Hongler J, Musaaazi J, Ledergerber B, Eberhard N, Sekaggya-Wiltshire C, Keller PM, et al. Comparison of Löwenstein-Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for Mycobacterium tuberculosis in people living with HIV. *HIV Med* [Internet]. 3 de julio de 2018 [consultado el 2 de agosto de 2022];19(9):654-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hiv.12635>
11. No title. (s/f). Oup.com. [citado el 20 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/64/2/e1/2629583?login=false>
12. Humphrey JM, Mpofu P, Pettit AC, Musick B, Carter EJ, Messou E, Marcy O, Crabtree-Ramirez B, Yotebieng M, Anastos K, Sterling TR, Yiannoutsos C, Diero L, Wools-Kaloustian K. Mortality Among People With HIV Treated for Tuberculosis Based on Positive, Negative, or No Bacteriologic Test Results for Tuberculosis: The leDEA Consortium. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1

- de enero de 2020 [consultado el 2 de agosto de 2022];7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa006>
13. Sorsa A, Kaso M. Diagnostic performance of GeneXpert in tuberculosis-HIV co-infected patients at Asella Teaching and Referral Hospital, Southeastern Ethiopia: A cross sectional study. PLoS One [Internet]. 27 de enero de 2021 [consultado el 2 de junio de 2022];16(1):e0242205. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242205>
 14. Prakash AK, Datta B, Goyal P, Chatterjee P, Gupta G. GENE-XPRT gives early diagnosis in early tuberculosis. En: 102 Tuberculosis. European Respiratory Society; 2016.
 15. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, Drobniewski F, Lalvani A. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess [Internet]. Enero de 2007 [consultado el 2 de junio de 2022];11(3). Disponible en: <https://doi.org/10.3310/hta11030>
 16. Hermans SM, Babirye JA, Mbabazi O, Kakooza F, Colebunders R, Castelnuovo B, et al. Treatment decisions and mortality in HIV-positive presumptive smear-negative TB in the Xpert® MTB/RIF era: a cohort study. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2534-2>
 17. Programme, G. T. (2022, mayo 24). WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Who.int; World Health Organization. [citado el 20 de agosto de 2022];63(7):e147–95. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
 18. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American thoracic society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis [Internet]. 2016 [citado el 20 de agosto de 2022];63(7):e147–95. Disponible

en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/treatment-of-drug-susceptible-tb/>

19. Katagira W, Walter ND, Den Boon S, Kalema N, Ayakaka I, Vittinghoff E, Worodria W, Cattamanchi A, Huang L, Davis JL. Empiric TB Treatment of Severely Ill Patients With HIV and Presumed Pulmonary TB Improves Survival. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. Julio de 2016 [consultado el 9 de junio de 2022];72(3):297-303. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000000970>
20. Bresges C, Wilson D, Fielding K, Corbett EL, Del-Greco F, Grint D, Peters J, Gupta-Wright A. Early Empirical Tuberculosis Treatment in HIV-Positive Patients Admitted to Hospital in South Africa: An Observational Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 31 de marzo de 2021 [consultado el 25 de junio de 2022];8(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab162>
21. Houben RM, Lalli M, Kranzer K, Menzies NA, Schumacher SG, Dowdy DW. What if They Don't Have Tuberculosis? The Consequences and Trade-offs Involved in False-positive Diagnoses of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 5 de julio de 2018 [consultado el 10 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy544>
22. Walusimbi S, Bwanga F, De Costa A, Haile M, Joloba M, Hoffner S. Meta-analysis to compare the accuracy of GeneXpert, MODS and the WHO 2007 algorithm for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 30 de octubre de 2013 [consultado el 12 de septiembre de 2022];13(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-507>
23. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredo T, Baddeley A, Miller C, Singh S, Hanifa Y, Grant AD, Fielding K, Affolabi D, Merle CS, Wachinou AP, Yoon C, Cattamanchi A, Hoffmann CJ, Martinson N, Mbu ET, Sander MS, Balcha TT, Skogmar S, Reeve BW, Theron G, Ndlangalavu G, Modi S, Cavanaugh J, Swindells S, Chaisson RE, Ahmad Khan F, Howard AA, Wood R, Thit SS, Kyi MM, Hanson J, Drain PK, Shapiro AE, Kufa T, Churchyard G, Nguyen DT, Graviss EA, Bjerrum S, Johansen IS, Gersh JK, Horne DJ, LaCourse SM, Al-Darraji HA, Kamarulzaman A,

- Maartens G. Tuberculosis screening among ambulatory people living with HIV: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Abril de 2022 [consultado el 2 de junio de 2022];22(4):507-18. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00387-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00387-x)
24. Gra Grant AD, Charalambous S, Tlali M, Karat AS, Dorman SE, Hoffmann CJ, Johnson S, Vassall A, Churchyard GJ, Fielding KL. Algorithm-guided empirical tuberculosis treatment for people with advanced HIV (TB Fast Track): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet HIV* [Internet]. Enero de 2020 [consultado el 21 de junio de 2023];7(1):e27-e37. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(19\)30266-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(19)30266-8)
25. DOF - Diario Oficial de la Federación. (s/f). Gob.mx. [citado el 31 de julio del 2022]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5321934
26. Griesel R, Hill A, Meintjes G, Maartens G. Standard versus double dose dolutegravir in patients with HIV-associated tuberculosis: a phase 2 non-comparative randomised controlled (RADIANT-TB) trial. *Wellcome Open Res* [Internet]. 11 de enero de 2021 [consultado el 15 de julio de 2022];6:1. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16473.1>
27. Naidoo K, Hassan-Moosa R, Mlotshwa P, Yende-Zuma N, Govender D, Padayatchi N, Abdool-Karim SS. High Rates of Drug-induced Liver Injury in People Living With HIV Coinfected With Tuberculosis (TB) Irrespective of Antiretroviral Therapy Timing During Antituberculosis Treatment: Results From the Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in TB Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 17 de octubre de 2019 [consultado el 18 de julio de 2022];70(12):2675-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz732>
28. Jiang F, Yan H, Liang L, Du J, Jin S, Yang S, Wang H, Hu T, Zhu Y, Wang G, Hu Y, Cai T, Aithal GP. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients. *Liver Int* [Internet]. 3 de mayo de 2021 [consultado el 6

- de junio de 2022];41(7):1565-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/liv.14896>
29. Theron G, Peter J, Dowdy D, Langley I, Squire SB, Dheda K. Do high rates of empirical treatment undermine the potential effect of new diagnostic tests for tuberculosis in high-burden settings? *Lancet Infect Dis* [Internet]. Junio de 2014 [consultado el 2 de julio de 2022];14(6):527-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70360-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70360-8)
30. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings. *AIDS* [Internet]. Septiembre de 2015 [consultado el 18 de septiembre de 2022];29(15):1987-2002. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000802>
31. Osman A, Ngari M, Deche S, Willetts A. The effect of empirical and laboratory-confirmed tuberculosis on treatment outcomes. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):14854. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-94153-0>
32. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar [Internet]. [Citado el 20 de agosto del 2022] Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/070GER.pdf>
33. Siapka M, Vassall A, Cunnamo L, Pineda C, Cerecero D, Sweeney S, Bautista-Arredondo S, Bollinger L, Cameron D, Levin C, Gomez GB. Cost of tuberculosis treatment in low- and middle-income countries: systematic review and meta-regression. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [consultado el 2 de junio de 2022];24(8):802-10. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0694>
34. Morales Contreras BN, Palencia Sierra JJ. REFLEXIONES DEL CUIDADO ENFERMERO EN TIEMPOS DE COVID-19. *Enfermería Investig* [Internet]. 6 de julio de 2020 [consultado el 26 de junio de 2022];5(3):71. Disponible en: <https://doi.org/10.31243/ei.uta.v5i3.914.2020>

35. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1292-1297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902049>.
36. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1292-1297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7902049>.

ANEXO 1. DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Martes, 25 de julio de 2023**

Doctor (a) MARIA DEL CARMEN SILVA ESCAMILLA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CONCORDANCIA DEL DIAGNOSTICO CLINICO CON EL DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO DE TUBERCULOSIS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-083

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

ANEXO 2. CRONOGRAMA

	Marzo-Julio 2022	Julio- Octubre 2022	Noviembre 2022 – Junio 2023	Julio – Agosto 2023	Agosto- septiembre 2023
Revisión de la literatura	R				
Elaboración del proyecto		R			
Registro en SIRELCIS			R		
Recolección de información				R	
Procesamien o de la información y resultados					R
Informe técnico final					R

R: realizado

P: programado

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

 <p style="text-align: center;"> Dirección de Prestaciones Médicas Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr Gaudencio González Garza" C.M.N La Raza Unidad Médica Complementaria Hospital de Infectología "Dr Daniel Méndez Hernández" </p>	
CONCORDANCIA DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO CON EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH	
Folio <input type="text"/>	
I. INFORMACIÓN GENERAL	
_____ Fecha : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> d d m m a a	
DATOS	CÓDIGOS
1. Edad (años cumplidos) <input type="text"/> años	1 <input type="text"/>
2. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino	2 <input type="text"/>
II. CARACTERÍSTICAS GENERALES	
3. Conteo de Linfocitos T CD4: _____ cels/ UI	3 <input type="text"/>
4. Carga viral VIH: _____ copias / ml	4 <input type="text"/>
5. Tratamiento antiretroviral 1 Si 2. No	5 <input type="text"/>
III. TUBERCULOSIS	
6. Diagnóstico confirmado de tuberculosis: 1. ISi 2. No	6 <input type="text"/>
7. Cultivo positivo para <i>M. tuberculosis</i> 1. ISi 2. No	7 <input type="text"/>
8. Xpert MTB /RIF® detectado 1. ISi 2. No	8 <input type="text"/>
9. Xpert Ultra® detectado 1. ISi 2. No	9 <input type="text"/>
10. Diagnóstico histopatológico 1. ISi 2. No	10 <input type="text"/>
12. Sitio de infección por <i>M. tuberculosis</i> 1 Pulmonar 2. Diseminada 3. Meningea 4. Ganglionar 5. Intestinal 6. Otro	12 <input type="text"/>
13. Tratamiento empírico: 1. ISi 2. No	13 <input type="text"/>
IV. COMORBILIDADES	
14. Otros diagnosticos confirmados 1. Histoplasmosis 2. Micobacteriosis por el complejo <i>M. avium</i> 3. Infección por <i>Salmonella spp</i> 4. Neoplasias hematológicas 5. Sarcoma de Kaposi 6. Otros Especifique: _____	14 <input type="text"/>