



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Título:

Evaluación de la respuesta al tratamiento anti tuberculoso a través de un índice radiográfico de severidad en una cohorte de pacientes con tuberculosis pulmonar en Lima, Perú

Evaluation of tuberculosis treatment outcome through a radiographic severity index in a cohort of patients with pulmonary tuberculosis in Lima, Peru

Alumnos:

Juan Carlos Nario Ramírez

Pina Gabriela Gálvez Zavala

Asesores:

Larissa Otero Vegas

Carlos Rafael Seas Ramos

Lima - Perú

2020

JURADOS

Dr. Enrique Sergio Valdivia Nuñez

Dra. Dalila Yolinda Martínez Medina

Dra. Karla Beatriz Tafur Bances

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dra. Larissa Otero Vegas

Dr. Carlos Rafael Seas Ramos

DEDICATORIA

El presente estudio está dedicado a nuestras familias, quienes han mostrado su apoyo incondicional a lo largo de la carrera.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra asesora, la Dra. Larissa Otero Vegas, por su apoyo, paciencia, tiempo invertido y conocimientos proporcionados para la realización de este trabajo de investigación.

A nuestro asesor, el Dr. Carlos Rafael Seas Ramos, por brindarnos la oportunidad de realizar un trabajo de la Unidad de Investigación de Tuberculosis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores señalan que no hubo conflicto de intereses.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS	4
PLAN DE ANALISIS	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	22

RESUMEN

Antecedentes: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *M. tuberculosis*. En nuestro país, es una de las enfermedades que genera gran morbilidad y mortalidad tanto en jóvenes, como adultos. En el 2017, el 6.3% de los casos nuevos de tuberculosis, fueron multidrogorresistente. Uno de los métodos diagnósticos más utilizados es la radiografía de tórax, debido a su bajo costo y gran accesibilidad. **Objetivo:** Comparar los patrones radiográficos de tuberculosis MDR y tuberculosis sensible, y determinar su asociación con el resultado del tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio de casos y controles a partir de una cohorte prospectiva de pacientes con diagnóstico de TB pulmonar BK positivo pertenecientes a establecimientos del MINSA de San Juan de Lurigancho, Lima, Perú. Casos fueron definidos como pacientes con TB MDR; los controles pertenecieron a una muestra aleatoria de pacientes con TB sensible. Se realizó la lectura de 194 radiografías de tórax (31 casos y 140 controles) por dos investigadores de manera independiente. Se incluyeron 23 pacientes con resistencia a isoniacida para un sub análisis posterior. Se realizó una tercera lectura en conjunto por ambos investigadores para resolver las discrepancias. **Resultados:** Los patrones radiográficos fueron similares tanto en pacientes con TB sensible, como en pacientes con TB MDR en el primer nivel de atención, en un distrito de alta prevalencia de TB. Se halló, además, una baja concordancia inter-lector, según los coeficientes kappa. **Conclusiones:** Las características radiográficas incluidas en este estudio no son determinantes para identificar a un paciente con TB MDR, ni para definir el posible desenlace del tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, tuberculosis multidrogorresistente, severidad, radiografía.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is an infectious disease caused by a bacteria called *M. tuberculosis*. This disease is accountable for considerable morbidity and mortality among adults in our country. In 2017, 6.3% of new cases of tuberculosis were multi drug resistant. Chest X rays are one of the most well-known diagnostic tools for tuberculosis, because of their low cost and availability among primary care health centers. **Objective:** To compare the radiologic patterns among patients with drug sensitive tuberculosis and multi drug resistant tuberculosis and to determine its association with the treatment outcome. **Methods:** Case-control study based on a prospective cohort of patients with a diagnosis of positive BK pulmonary TB, who belonged to MINSA establishments in San Juan de Lurigancho, Lima, Peru. Cases were defined as patients with MDR TB. Controls belonged to a random sample of patients with drug sensitive TB. 194 chest X rays (31 cases and 140 controls) were read by two researchers independently. Subsequently, a third reading was carried out by both researchers to resolve the discrepancies. 23 chest X rays were read from patients with isoniazid-resistance in order to do a sub analysis comparing their radiographic characteristics. **Results:** The study showed that the radiographic patterns were similar both in patients with sensitive TB, as well as in patients with MDR TB in primary care centers of a district with high prevalence of TB. In addition, a low inter-reader agreement was found, according to the kappa values. **Conclusions:** Radiographic characteristics included in this study are not determining to identify a patient with MDR TB, nor to define the possible treatment outcome.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Multidrug resistant tuberculosis, severity, x ray

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. A nivel mundial, la tuberculosis (TB) es una de las 10 causas de muerte más prevalente. En el 2017, causó un estimado de 1.3 millones de muertes en población VIH-negativa y 300 000 muertes por TB en población VIH-positiva. En dicho año se registraron 558 000 nuevos casos de TB resistente a rifampicina; 82% de los cuáles fueron multidrogo-resistente (TB MDR). A nivel mundial, la incidencia de TB está disminuyendo en un 2% cada año, así como la tasa de mortalidad en población VIH-negativa en el periodo del 2013 al 2017.⁸ En el Perú, en el 2017 se reportaron 31 120 nuevos casos de TB. El 6.3% (1335 casos) de los casos nuevos de TB fueron TB MDR.⁸

Los programas de control de TB que diagnostican y tratan la mayoría de casos infecciosos, han logrado disminuir la prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial; no obstante, la aparición de la TB MDR y la TB extensamente resistente (TB XDR) suponen un nuevo desafío para este problema de salud. La TB MDR es causada por cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes, al menos, a isoniacida y rifampicina; mientras que la TB XDR es causada por cepas resistentes a rifampicina e isoniacida, alguna fluoroquinolona y una de las tres drogas inyectables.⁷

Aunque la prueba para confirmar el diagnóstico de TB es la búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis* en el esputo, el diagnóstico por imágenes utilizando radiografías de tórax es frecuente para diagnosticar TB, y puede definir el área en donde se encuentran las lesiones, así como su morfología.¹ La radiografía de tórax permite evaluar la respuesta al tratamiento al observar cambios en el patrón radiográfico luego

de empezada la terapia antituberculosa. Algunos estudios sugieren que los patrones radiológicos de pacientes con TB MDR y TB sensible son similares. Sin embargo, se reconoce también que la TB MDR generalmente se asocia a que la enfermedad sea bilateral, que afecte la pleura y a la presencia de bronquiectasias.³ Se reconoce que el único signo que podría ofrecer buena especificidad para el diagnóstico de tuberculosis es la presencia de múltiples cavidades de paredes gruesas, especialmente si el número de cavidades es mayor de 3, y que el tamaño de estas sea mayor de 30 mm. Múltiples estudios han encontrado mayor presencia de múltiples cavidades en TB MDR en comparación a TB sensible.^{3,12,13,14,15} En un caso control realizado por Chuchottaworn et al., en el que se enroló 145 pacientes con TB MDR (casos) y 145 pacientes con TB pulmonar sensible a las cuatro drogas del esquema uno (controles), se encontró que 92 (63.4%) pacientes con TB MDR tuvieron cavidades en la radiografía de tórax, en comparación a 34 (23.4%) en el grupo de TB sensible. El grupo de TB MDR presentó una mayor proporción de cavidades con un máximo diámetro de 30 mm, 77 (83.7%) vs 5 (14.7%) de grupo de TB sensible, con un ($p < 0.001$).⁹ En un estudio hospitalario en Persahabatan, Indonesia, se comparó las radiografías de tórax de 183 pacientes con TB sensible y TB MDR¹ y se encontró que compromiso radiográfico extenso en el 96% de los casos MDR, comparado con el 27% en el grupo de TB sensible. Las lesiones en el grupo MDR fueron: consolidaciones (57.4%), cavidades (57.9%) e infiltrados (36.6%); mientras que en el grupo de TB sensible: infiltrados (66.7%), consolidaciones (20.8%) y cavidades (6%). La mayoría de lesiones tanto en TB sensible como en TB MDR fueron encontradas en las regiones superiores de ambos pulmones.¹

Cabe resaltar, que determinados hallazgos radiológicos se podrían considerar predictores de recaídas (definido como pacientes con un segundo episodio de TB pulmonar, luego de haber sido curado). Huang et al. realizó un estudio caso-control con 68 pacientes que tuvieron una recaída (casos) y 233 que no tuvo recaídas (controles). El análisis univariado mostró que la presencia de cavidades en la radiografía de tórax al inicio de tratamiento sería un predictor para el retratamiento de TB pulmonar (Hazard ratio: 1.9; CI 95%, 1.2 – 3.8) y que la edad ≥ 60 años también podría ser considerado como un factor pronóstico para recaída (HR: 1.8, CI 95%, 1.1 – 2.9, $p = 0.02$).⁶

Si bien existen ciertos estudios, como el de Icksan, Chuchottaworn y Huang, que comparan los patrones radiográficos de pacientes con TB sensible vs TB MDR, esto no ha sido extensamente estudiado en el Perú, donde la prevalencia de MDR es una de las más altas de la región. Las radiografías de tórax, aunque no son el estándar de referencia para el diagnóstico de tuberculosis¹⁰ son importantes para conocer la extensión de la enfermedad, así como el riesgo de transmisión a otras personas. El objetivo principal del estudio es comparar los patrones radiográficos de TB MDR y TB sensible y determinar la asociación de dichos patrones con el resultado del tratamiento en ambos grupos. Los objetivos secundarios son describir la calidad de las radiografías tomadas en centros de salud periféricos y determinar la concordancia inter-lector en la lectura de radiografías de tórax.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio caso control, utilizando datos secundarios de una cohorte prospectiva, cuya población constó de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TB pulmonar BK positivo entre marzo del 2010 y diciembre del 2011 en uno de los 34 servicios de salud del MINSA de San Juan de Lurigancho y no haber tomado más de 3 días de tratamiento. En nuestro estudio se incluyó todo paciente con diagnóstico microbiológico de TB MDR como caso, y una muestra aleatoria de pacientes que tenían diagnóstico de TB sensible a isoniacida y rifampicina confirmada, como controles. Todos los pacientes contaban con un patrón de resistencia confirmado por cultivo microbiológico. Los pacientes que no contaron con una radiografía de tórax (RXT) postero anterior almacenada al momento del diagnóstico fueron excluidos del estudio.

Con respecto al muestreo elegido para este estudio, todos los pacientes con TB MDR de la cohorte prospectiva fueron seleccionados y se seleccionó una muestra al azar de los pacientes con TB sensible. Además, se seleccionó una muestra aleatoria de pacientes con TB monorresistente a isoniacida para realizar un sub análisis de los hallazgos radiológicos, en comparación con los casos y controles. Respecto al tamaño de la muestra utilizada, se consideró el estudio de Charoen Chuchottaworn en el que 63.4% de los pacientes con TB MDR tuvo cavidades en comparación con el 23.4% de pacientes con TB sensible, para seleccionar casos y controles. Para un poder de 80% y significancia de 95% y considerando 3 controles para cada caso, se estimó 18 casos y 53 controles, utilizando el programa OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health), según el método estadístico de Fleiss con corrección de continuidad.

Las radiografías originales no se encontraban en formato digital, se digitalizaron, como fotografías, para su introducción en la base de datos. Se diseñaron fichas estructuradas para determinar la calidad de la radiografía y para describir los hallazgos radiográficos. La ficha de lectura de hallazgos radiográficos se elaboró en base a estudios previos.^{20,21,22} Para estandarizar la lectura entre ambos investigadores, se utilizó el método del ABCDEFGHI. Las variables incluidas fueron: presencia/ausencia de nódulos, consolidaciones, cavitaciones, presencia/ausencia de linfadenopatías y efusión pleural, porcentaje de pulmón afectado, y tamaño de cavidades en milímetros. La ficha de calidad fue adaptada del “*Handbook for District Hospitals in Resource Constrained Settings on Quality Assurance of Chest Radiography: for better TB control and health system strengthening*” (Coalición de tuberculosis para asistencia técnica (TBCTA))² y se registró los siguientes parámetros: identificación del paciente, posición del paciente, densidad, contraste, nitidez y presencia de artefactos. En cuanto al análisis de las variables de calidad de la radiografía, la adecuada inspiración se evaluó al contar entre 9 y 11 espacios intercostales posteriores. Los campos pulmonares defectuosos hacen referencia a que estos no se visualicen por completo en la radiografía. En cuanto a la densidad, se tomó en cuenta el nivel de radiolucidez para los campos pulmonares, visibilidad de las apófisis espinosas para evaluación del mediastino, diferenciación entre campos pulmonares y parrilla costal para la periferia pulmonar, y la delimitación de la sombra cardiaca. Respecto al contraste, se tomó en cuenta la visibilidad de la trama vascular para la evaluación de campos pulmonares, delimitación de la tráquea y bronquios principales para el mediastino, delimitación de

bordes costales para periferia pulmonar y trama vascular en la sombra cardiaca para dicha variable.

La lectura de las radiografías fue hecha por dos investigadores de manera independiente. Una vez realizada la primera lectura, se procedió a realizar una tercera lectura de manera conjunta por los dos investigadores para resolver las discrepancias que se dieron tras analizar los resultados de las lecturas realizadas por separado. Para estandarizar la lectura de placas, las mediciones de las cavidades, nódulos y demás características radiográficas, se realizaron con un zoom al 100%, utilizando el brillo máximo de la pantalla. Además, se realizó a ciegas (sin conocer si el paciente pertenecía a los casos o controles) al resultado de tratamiento y a las características del paciente (antecedente de VIH, parámetros clínicos y bacteriológicos del mismo).

No se pudo evaluar el rol de otras variables clínicas y demográficas (estatus de VIH, la presencia de comorbilidades o uso de fármacos) debido a la falta de datos disponibles para la muestra de pacientes con la que se trabajó.

Las fichas de recolección de datos se digitaron en una base de datos Microsoft Access diseñada para el estudio, una vez hecho esto, se importó a Stata y se vinculó con los datos demográficos y clínicos del estudio de cohorte. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata/SE 16.0 para Windows (número de licencia: 401609226694).

PLAN DE ANALISIS

Una vez realizada la lectura independiente por los dos investigadores, se realizó la combinación de ambas bases de datos para evaluar el nivel de concordancia de ambas lecturas, mediante el programa Stata. Se calculó el coeficiente Kappa para evaluar la concordancia entre las dos lecturas independientes. Se consideró un coeficiente Kappa > 0.2 como leve concordancia, > 0.4 , moderada concordancia, > 0.7 buena concordancia y $> 0.8 - 1$, como casi perfecta concordancia.¹⁶

Se hizo una tercera lectura conjunta para algunas variables consideradas las más relevantes, tanto de la lectura de la radiografía, como de la calidad de la misma. Las variables escogidas para tercera lectura fueron: *presencia de cavidades, número de cavidades, presencia de nódulos, presencia de linfadenopatías hiliares y mediastinales, mala inspiración, densidad asimétrica y nitidez* de la radiografía. Se eligieron dichas variables debido a que su medición era posible de realizar con mayor objetividad que las demás variables en cuestión.

Se reportaron los resultados univariados de los hallazgos radiográficos incluyendo calidad, para las variables leídas por tercera vez y para las variables leídas una sola vez (escogiendo una sola de las dos lecturas al azar). Se realizó un análisis univariado de los patrones radiográficos: presencia, tamaño y número de cavidades, presencia y localización de consolidaciones, efusión pleural, presencia y tamaño de nódulos, presencia de patrón miliar, porcentaje de pulmón afectado (para ello se dividió la radiografía en cuatro cuadrantes), así como la presencia de linfadenopatías, tanto hiliares, como mediastinales, en los pacientes. Se realizó el análisis de la calidad de las

radiografías: vista de la radiografía, penetración, inspiración, posición, artefactos, nitidez, densidad y contraste.

Se calcularon frecuencias para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas, tales como número de cavidades o tamaño de nódulos, se categorizaron en grupos. El *tamaño de cavidades* se clasificó acorde al diámetro mayor de la cavidad en mm: pequeños (5 – 9), intermedios (10 – 14) y grandes (>15). El porcentaje de pulmón afectado se calculó dividiendo la radiografía en 4 cuadrantes y promediando el porcentaje de cada uno de estos. Así, se clasificó acorde a: leve (0% – 25%), moderado (26% – 50%), severo (51% – 75%) y muy severo ($\geq 76\%$). Finalmente, el tamaño de nódulos se clasificó acorde a su diámetro mayor, medido en mm: (0 – 3), (4 – 6) y (> 6).

Luego, se realizó el análisis bivariado de los patrones radiográficos y el patrón de sensibilidad de tuberculosis (MDR vs sensible). Como un segundo objetivo de investigación, se hizo un análisis bivariado de los patrones radiográficos y el desenlace del tratamiento, definido como no adverso (éxito) y adverso (transferencia, abandono, muerte, recaída y no datos). Se realizó un sub análisis considerando a los pacientes con monorresistencia a isoniacida, comparando los hallazgos radiológicos de casos y controles. Las pruebas estadísticas fueron de dos colas y con un valor de $p < 0.05$ lo que indica que es estadísticamente significativo. Se utilizará la prueba de chi cuadrado para asociación entre las variables clínicas, demográficas y la severidad radiográfica en los casos y en los controles.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se realizó la lectura de 194 placas de tórax de los cuáles 31 fueron casos y 140 controles. 23 pacientes monorresistentes a isoniacida, los cuales se incluyeron en un sub análisis posterior.

Respecto a la concordancia entre ambos lectores, se puede evidenciar que los valores kappa varían de manera significativa entre las variables, siendo el mayor 0.557 para “presencia de efusión pleural” y el menor 0.015 para la variable “porcentaje de pulmón afectado” (Tabla 1).

Se describieron las frecuencias de los hallazgos radiológicos en las tablas 2 y 3, luego, las frecuencias de las variables relacionadas a la calidad de la radiografía en las tablas 4 y 5.

Dentro de los hallazgos más relevantes, se encontró que la presencia de linfadenopatías hiliares fue el hallazgo radiológico más frecuente (64.9%), seguido de la presencia de nódulos (41.8%). Cabe señalar, que la presencia de cavidades solo se encontró en un 20.6% del total de radiografías de tórax leídas. Dentro de este grupo, se encontró, con mayor frecuencia, una única cavidad por cada radiografía (16.5%). Es importante destacar que, a diferencia de la presencia de linfadenopatías hiliares, la presencia de linfadenopatías mediastinales se encontró en una menor proporción (21.7%) (Tablas 2 y 3).

Respecto a la calidad de las radiografías, se evidenció que la gran mayoría de estas contaban con una buena inspiración y densidad bilateral. Respecto a la nitidez, se

encontró que la mayor proporción de radiografías contaba con una buena/moderada nitidez. Además, se puede observar que una gran parte de las radiografías cuenta con adecuada posición de clavículas (97.9%) y escápulas (100.0%), así como una posición centrada del paciente en la radiografía (88.1%). Cabe destacar, que se encontró una densidad pobre en el 10% aproximadamente, en promedio para cada ítem evaluado. Los resultados para contraste fueron similares a los encontrados en la variable densidad, con un promedio de 9.75% para cada ítem.

En la tabla 6, se puede observar, en cuanto a la presencia de cavidades, que en el grupo de TB MDR, el 22.6% (n=7) de pacientes las presentaron, mientras que, en el grupo de TB sensible, el 17.1% (n=24) las presentaron ($p=0.052$). Por otra parte, respecto al número de cavidades, podemos evidenciar que la mayoría de pacientes presentó una única cavidad; en el grupo de TB MDR se encontró esto en el 85.7% (n=6) y en un 79.2% (n=19) en el grupo de TB sensible ($p=0.824$). Respecto al tamaño de cavidades, en ambos grupos predominó un tamaño ≥ 10 mm, encontrándose esto en un 85.7% (n=6) en el grupo de TB MDR, y en un 83.3% (n=20) en el grupo de TB sensible ($p=0.666$). En cuanto a la presencia de linfadenopatías hiliares, es posible observar que en el grupo de TB MDR se encontraron en un 64.5% (n=20), mientras que esto se halló en un 66.4% (n=93) en TB sensible ($p=0.779$). En cuanto a la presencia de nódulos, se encontró en un 45.2% (n=14) en los casos, y en un 40.7% (n=57) en los controles ($p=0.649$).

En la tabla 7 se puede evidenciar que una menor proporción (42.9%, n=3) de pacientes con TB MDR que presentaron cavidades, se curaron, en comparación con los que

tenían TB MDR sin cavidades (58.5%, n=14), aunque este resultado no fue significativo. Por otro lado, en la tabla 8, la proporción de tratamiento exitoso entre los pacientes con TB sensible que presentaron cavidades fue muy similar a los que no presentaron cavidades (87.5 vs 86.2%, $p=0.866$).

En la tabla 9, se puede observar que la presencia de cavidades se encontró en mayor frecuencia en el grupo de monorresistentes a isoniacida (39.1%, n=9, $p=0.052$). La presencia de cavidades ≥ 15 mm, se observó en un 57.1% (n=4) en el grupo de TB MDR, seguido del grupo TB monorresistente, con un 55.6% (n=5); en el grupo de TB sensible esto se encontró en un 37.5% (n=9) ($p=0.190$).

DISCUSION

En este estudio de casos y controles, se encontró que los patrones radiográficos de los pacientes con TB MDR y TB sensible en el primer nivel de atención en un distrito de alta prevalencia de TB en Lima, Perú, parecerían ser similares. Se observó la presencia de cavidades en 22.6% de los casos (TB MDR) y 17% de los controles (TB sensible), la presencia de linfadenopatías hiliares en 64% y 66%, y la presencia de nódulos, en 45% y 40%, respectivamente. En cuanto a la calidad de las radiografías de tórax se pudo observar que 31% de estas tuvieron una buena nitidez, teniendo la mayoría una nitidez moderada/pobre. Si bien la nitidez no fue la óptima, al analizar otras variables podemos observar que el 72% y el 88% presentaron una buena inspiración y densidad simétrica en ambos hemitórax, respectivamente. La concordancia entre las dos lecturas realizadas inicialmente fue baja.

En una revisión sistemática, se encontró que la presencia de cavidades era marcadamente mayor en el grupo de TB MDR, que en el de TB sensible.³ La presencia de cavidades halladas en los estudios de la revisión que compararon TB sensible con MDR fueron: 63% y 23%⁹, 85% y 55%¹², 90% y 64%¹³, para TB MDR y TB sensible, respectivamente. Por otro lado, en un estudio realizado en centros de salud de Perú, se evidenció la presencia de cavidades estuvo presente en el 13.4% (n=964) de pacientes. Este hallazgo fue más frecuente en el grupo de TB MDR: 25%, mientras que se encontró en un 12% en los no MDR ($p=0.009$).⁴ En nuestro estudio, la presencia de cavidades en TB MDR fue mayor que en TB sensible, pero esto no fue estadísticamente significativo. Esta diferencia puede deberse a que la lectura de radiografías en el

estudio realizado por Martínez, et al. fue realizado por médicos especialistas con mayor experiencia en dicha lectura.

Por otra parte, en un estudio realizado en un hospital de Tailandia se señala que las características de las cavidades eran más severas (tamaño y número) en el grupo de TB MDR: se encontró una cavidad ≥ 30 mm en el 83% de los pacientes con TB MDR y 14% de los pertenecientes al grupo de TB sensible, mientras que se encontró ≥ 3 cavidades en el 45% en TB MDR vs en el 11% en el grupo de TB sensible.⁹ Esto es consistente con nuestro estudio en el que se encontró que dentro de casos (TB MDR) que presentaron cavidades, el 57% de los casos tuvo un tamaño de cavidad ≥ 15 mm, mientras que, en los controles (TB sensible), esta característica se encontró en el 37%. Sin embargo, el número de cavidades ≥ 2 fue similar en ambos grupos, (14% de los casos y 21% de controles).

Con respecto a la presencia de nódulos, en nuestro estudio se encontró que el 45% de los pacientes con TB MDR los presentaron, mientras que esto se dio en un 40% en el grupo de TB sensible. En un estudio realizado en centros de salud de Indonesia, a diferencia de lo hallado en nuestro estudio, se observó que el 45% de los pacientes MDR presentó nódulos, mientras que, en el grupo de TB sensible, esto se dio en un 19%.¹⁹

Además, en nuestro estudio, la presencia de linfadenopatías hiliares y mediastinales fueron similares en los casos y controles. Estos resultados sugieren que los nódulos y linfadenopatías no tendrían diferencias entre el grupo de TB MDR y sensible, mientras

que la presencia de cavidades y tamaño de cavidad sí podrían estar asociadas; no obstante, en nuestro estudio, las diferencias encontradas no fueron significativas.

Ahora bien, con respecto al resultado del tratamiento, se sabe que el patrón de resistencia es uno de los principales determinantes del resultado de tratamiento, como también se observó en nuestro estudio (55% vs 86%, de éxito en casos y controles, respectivamente). En cuanto al patrón radiográfico, se vio que la proporción de cura en los pacientes con TB sensible fue similar en los que tenían cavidades y los que no, mientras que en el grupo de TB MDR la cura fue más frecuente en lo que no tenían cavidades en comparación con los que sí; sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En un estudio realizado en un hospital de Pakistán, se encontró una asociación negativa estadísticamente significativa entre la presencia de cavidades y la falla a la negativización del esputo a los dos meses en pacientes con TB MDR.⁵ Añadiendo a lo anterior, en otro estudio realizado en un hospital de Seúl, Corea, señalan que la presencia de lesiones cavitarias al inicio del tratamiento, y la persistencia de estas hasta el final del tratamiento en pacientes con TB sensible, fue un factor de peor pronóstico en el resultado del tratamiento.¹⁷

En cuanto a la calidad de las radiografías de tórax observadas en este estudio, se ha podido evidenciar que la gran mayoría de características evaluadas según el “*Handbook for District Hospitals in Resource Constrained Settings on Quality Assurance of Chest Radiography: for better TB control and health system strengthening*”, tuvo una puntuación de bueno/moderado. En promedio, solo el 10% de las radiografías evaluadas fueron calificadas como de pobre calidad. Cabe destacar, que las variables

“sustancias extrañas” y “artefactos” se encontraron presentes en un 28% y 40%, respectivamente, probablemente debido a que las radiografías se encontraban en formato digital.

Se analizó la concordancia entre ambos lectores. Se vio que, para la mayoría de variables, los valores kappa fueron bajos (concordancia leve). La concordancia más alta fue en la variable “efusión pleural” (kappa=0.557, concordancia moderada). Consideramos que este hallazgo es relevante, ya que las lecturas podrían ser similares a las de un médico general y no especialista (neumólogo o radiólogo), siendo los médicos generales los que ven TB en el primer nivel. En un estudio realizado en un hospital de Zambia en el que se leyeron 571 radiografías de pacientes con tuberculosis (por médicos certificados), se mostró que la sensibilidad para detectar alguna anomalía en la radiografía fue de 50%-70% dependiendo del lector. Asimismo, se encontró un valor kappa de 0.29 para la variable “anormalidades radiológicas consistentes con TB” en pacientes VIH positivos, y 0.36 en pacientes VIH negativos.¹¹

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, las radiografías utilizadas fueron originalmente convencionales y almacenadas en formato digital como fotografías para finalidad de estudio. Asimismo, quienes realizaron la lectura no fueron médicos radiólogos ni neumólogos, por lo que es posible que se haya omitido o incluido algunos hallazgos radiográficos al momento de realizar la lectura de las radiografías, lo cual podría haber afectado los resultados del estudio. Tomándose esto en consideración, se decidió leer las radiografías por duplicado, y se realizó una tercera lectura para resolver las discrepancias en las variables más relevantes. La heterogeneidad en la calidad de

las radiografías pudo haber sido un factor relevante para la adecuada lectura de estas. Aunque se incluyó un número más grande de casos y controles que los calculados en el tamaño muestral, es posible que no hayamos tenido suficiente poder estadístico para determinar algunas diferencias, como la asociación entre la presencia de cavidades y la presencia de TB sensible o MDR.

CONCLUSIONES

Las características radiográficas evaluadas en este estudio parecerían ser similares en TB MDR y sensible. Por otro lado, las variables “presencia de cavidades” y “tamaño de cavidad ≥ 15 mm” fueron los hallazgos radiográficos que predominaron de manera no significativa en el grupo de los casos, respecto a los controles. Por lo que nuestros resultados sugieren que el patrón radiográfico no es determinante para identificar a un paciente con TB MDR. Si bien las radiografías de tórax son herramientas de fácil acceso y de bajo costo para realizar un posible diagnóstico de tuberculosis pulmonar, es fundamental la realización de pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos para asegurar un óptimo desenlace al tratamiento. Finalmente, la baja concordancia en las lecturas, sugieren que las lecturas hechas por no especialistas podrían no ser de tan buena calidad. Aunque estas lecturas fueron hechas por estudiantes de medicina de los últimos años, esto podría ser similar a las lecturas de médicos generales de los centros de atención del primer nivel, donde se ven la mayoría de casos de TB. Se recomienda hacer estudios sobre concordancia en lecturas radiográficas por médicos generales y, de confirmar la presencia de discordancias importantes, capacitar en las lecturas o usar técnicas que reducen la subjetividad tales como la inteligencia artificial. Se han realizado estudios en Nepal y Camerún, en donde han utilizado algoritmos de inteligencia artificial (Lunit INISIGHT, qXR y CAD4TB) para detectar pacientes con tuberculosis, comparándolo con radiólogos, y se encontró un mejor resultado utilizando la inteligencia artificial (Precisión diagnóstica: 0.74 vs 0.57).¹⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Icksan AG, et al. Chest X-ray findings comparison between multi-drug-resistant tuberculosis and drug-sensitive tuberculosis. *J Nat Sc Biol Med.* 2018;9:42-46.
2. TBCTA. Handbook for District Hospitals in Resource Constrained Settings on Quality Assurance of Chest Radiography: for better TB control and health system strengthening. 2008.
3. Wáng YX, et al. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(2):161-173.
4. Martinez, D, et al. Clinical Prediction Rule For Stratifying Risk of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS ONE.* 5(8): e12082.
5. Basit A, et al. Predictors of Two Months Culture Conversion in Multidrug-Resistant Tuberculosis: Findings from a Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 9(4): e93206.
6. Huang Q, et al. The value of initial cavitation to predict re-treatment with pulmonary tuberculosis. *Eur J Med Res.* 2016. 21(20):1-6.
7. Gandhi N, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375(1):1380-43.
8. Organización Mundial de la Salud. Chest Radiography in Tuberculosis Detection. The End TB Strategy. 2018

9. Chuchottaworn C, et al. (2015) Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. *PLoS ONE* 10(10): e0139986.
10. Kumar N, et al. Chest radiographs and their reliability in the diagnosis of tuberculosis. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2005 Dec; 44(160):138–42.
11. Henostroza G, et al. Chest radiograph reading and recording system: evaluation in frontline clinicians in Zambia. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 1-8.
12. Kim SH, et al. Radiological Findings of Primary Multidrug-resistant Pulmonary Tuberculosis in HIV-seronegative Patients. *Hong Kong J Radiol* 2014;17:4-8.
13. Yeom JA, et al. Imaging findings of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:956-60.
14. Kim W, et al. CT and microbiologic follow-up in primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol* 2016;57:197-204.28.
15. Cha J, et al. Radiological findings of extensively drugresistant pulmonary tuberculosis in non-AIDS adults: Comparisons with findings of multidrug-resistant and drugsensitive tuberculosis. *Korean J Radiol* 2009;10:207-16.
16. Landis R. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *International Biometric Society.* 1977; 33(1): 159-174.
17. Heo EY, et al. Radiographic improvement and its predictors in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(1): 371-376.

18. Qin Z, et al. Using artificial intelligence to read chest radiographs for tuberculosis detection: A multi-site evaluation of the diagnostic accuracy of three deep learning systems. *Scientific Reports*. 2019; 9(15000): 1-10.
19. Sulistijawati RS, et al. Thoracic Radiography Characteristics of Drug Sensitive Tuberculosis and Multi Drug Resistant Tuberculosis: a Study of Indonesian National Tuberculosis Prevalence Survey. *Hradec Králové*. 2019; 62(1): 24-29.
20. Ralph A, et al. A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010; 65(10):863–9.
21. Linh N, et al. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(10):1136–42.
22. Yatin N, et al. Chest X-rays and associated clinical parameters in pulmonary tuberculosis cases from the National Tuberculosis Programme, Mumbai. *Infect Dis Rep*. 2012; 4(1): 30-34.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Concordancia inter-lector de hallazgos radiológicos (lecturas independientes
1 y 2)

Característica radiográfica	Kappa
Número de cavidades	0.2465
Tamaño de cavidad más grande	0.1703
Tamaño de nódulo más grande	0.2437
Porcentaje de pulmón afectado	0.0156
Presencia de cavidades	0.3134
Presencia de nódulos	0.3044
Presencia de patrón miliar	0.2759
Presencia de efusión pleural	0.5572
Presencia de consolidaciones	0.2453
Presencia de linfadenopatías hiliares	0.2190
Presencia de linfadenopatías mediastinales	0.0874

Tabla 2. Frecuencia de los hallazgos en las radiografías de tórax, leídas por tercera vez

Característica	n (%)
Presencia de cavidades	
	Si 40 (20.6)
	No 154 (79.4)
Número de cavidades	
	0 154 (79.4)
	1 32 (16.5)
	2 7 (3.6)
	3 1 (0.5)
Presencia de nódulos	
	Si 81 (41.8)
	No 113 (58.2)
Presencia de linfadenopatías hiliares	
	Si 126 (64.9)
	No 68 (35.01)
Presencia de linfadenopatías mediastinales	
	Si 42 (21.7)
	No 152 (78.3)

Tabla 3. Frecuencia de los hallazgos en las radiografías de tórax

Característica	n (%)
Tamaño de cavidad más grande (mm)	
Pequeños: 1 – 4	0 (0.0)
Intermedios: 5 – 9	7 (17.5)
Grandes: 10 - 14	15 (37.5)
Gigantes: 15 >	18 (45.0)
Presencia de consolidaciones	
1 campo pulmonar	119 (61.3)
2 campos pulmonares	22 (11.3)
Ninguno	53 (27.3)
Presencia de efusión pleural	
Si	29 (15.0)
No	165 (85.0)
Localización de efusión en pulmón	
Izquierdo	11 (5.7)
Derecho	12 (6.2)
Ambos	6 (3.1)
Ninguno	165 (85.1)
Presencia de patrón miliar	
Si	9 (4.6)
No	185 (95.4)
Porcentaje de pulmón afectado (%)	
Leve: 0 – 25	64 (33.5)
Moderado: 26 – 50	81 (42.4)
Severo: 51 – 75	19 (9.9)
Muy severo: 76 >	27 (14.1)
Tamaño del nódulo más grande (mm)	
Pequeños: 1 – 3	47 (58.0)
Intermedios: 4 – 6	34 (42.0)

Tabla 4. Frecuencia de los hallazgos de calidad de las radiografías de tórax, leídas por tercera vez

Característica de calidad	n (%)
Inspiración adecuada	
Si	139 (71.7)
No	55 (28.3)
Densidad simétrica de pulmones	
Si	170 (87.6)
No	24 (12.4)
Nitidez	
Bueno	61 (31.4)
Moderado	93 (47.9)
Pobre	40 (20.6)

Tabla 5. Frecuencia de los hallazgos en la evaluación de la calidad de las radiografías

Característica de calidad	n (%)
Vista de la RXT	
	PA 194 (100.0)
	AP 0 (0.0)
Campos pulmonares deficientes	
	No 180 (92.8)
	Si 14 (7.2)
Posición oblicua	
	No 171 (88.1)
	Si 23 (11.9)
Adecuada posición de clavículas	
	No 4 (2.1)
	Si 190 (97.9)
Adecuada posición de escápulas	
	No 0 (0.0)
	Si 194 (100.0)
Sustancias extrañas	
	No 139 (71.7)
	Si 55 (28.3)
DENSIDAD	
Campos pulmonares	
	Bueno 103 (53.1)
	Moderado 71 (36.6)
	Pobre 20 (10.3)
Mediastino	
	Bueno 82 (42.3)
	Moderado 90 (46.4)
	Pobre 22 (11.3)
Periferia pulmonar	
	Bueno 96 (49.5)
	Moderado 77 (39.7)
	Pobre 21 (10.8)
Sombra cardiaca	
	Bueno 107 (55.2)
	Moderado 68 (35.1)
	Pobre 19 (9.7)
CONTRASTE	
Campos pulmonares	
	Bueno 98 (50.5)
	Moderado 77 (39.7)
	Pobre 19 (9.8)
Mediastino	
	Bueno 87 (44.9)
	Moderado 87 (44.9)
	Pobre 20 (10.3)
Periferia pulmonar	
	Bueno 97 (50.0)
	Moderado 77 (39.7)
	Pobre 20 (10.3)

Sombra cardiaca	Bueno	99 (51.0)
	Moderado	75 (38.7)
	Pobre	20 (10.3)
Artefactos	Ausentes	115 (59.3)
	Presentes	79 (40.7)

Tabla 6. Análisis bivariado de los hallazgos radiográficos y el patrón de sensibilidad de TB de los pacientes con TB MDR vs TB sensible

Hallazgos radiológicos	Patrón de sensibilidad de TB		<i>p</i>
	TB MDR n(%)	TB sensible n(%)	
Presencia de cavidades			0.477
Si	7 (22.6)	24 (17.1)	
No	24 (77.4)	116 (82.9)	
Número de cavidades			0.824
0	24 (77.4)	116 (82.8)	
1	6 (19.4)	19 (13.5)	
2	1 (3.2)	4 (2.9)	
3	0 (0.0)	1 (0.7)	
Tamaño de cavidad más grande (mm)			0.666
Pequeños: 5 – 9	1 (14.3)	4 (16.7)	
Intermedios: 10 - 14	2 (28.6)	11 (45.8)	
Grandes: 15 >	4 (57.1)	9 (37.50)	
Presencia de consolidaciones			0.131
1 campo pulmonar	14 (45.2)	89 (63.6)	
2 campos pulmonares	4 (12.9)	16 (11.4)	
Ninguno	13 (41.9)	35 (25.0)	
Presencia de patrón miliar			0.145
Si	3 (9.7)	5 (3.6)	
No	28 (90.3)	135 (96.4)	
Presencia de linfadenopatías mediastinales			0.671
Si	6 (19.4)	32 (22.9)	
No	25 (80.6)	108 (77.1)	
Presencia de linfadenopatías hiliares			0.779
Si	20 (64.5)	94 (67.1)	
No	11 (35.5)	46 (32.9)	
Presencia de nódulos			0.649
Si	14 (45.2)	57 (40.7)	
No	17 (54.8)	83 (59.3)	
Tamaño del nódulo más grande (mm)			0.823
Pequeños: 1 – 3	7 (50.0)	32 (56.1)	

Presencia de efusión pleural	Intermedios: 4 – 6	7 (50.0)	25 (43.9)	0.344
	Sí	3 (9.7)	23 (16.4)	
	No	28 (90.3)	117 (83.6)	

Tabla 7. Análisis bivariado de los hallazgos radiográficos y el resultado del tratamiento en TB MDR

Hallazgos radiológicos		Éxito n(%)	Resultado de tratamiento		<i>p</i>
			Adversos n(%)	OR crudo (IC95%)	
Presencia de cavidades	Si	3 (42.9)	4 (57.1)	0.53 (0.09-2.9)	0.472
	No	14 (58.3)	10 (41.7)	1	
Tamaño de cavidad más grande (mm)	Pequeños: 5 – 9	1 (100.0)	0 (0.00)	1	
	Intermedios: 10 – 14	0 (0.00)	2 (100.0)	1	
	Grandes: 15 >	2 (50.0)	2 (50.0)	1	
Número de cavidades	0	14 (58.3)	10 (41.7)	1	0.713
	1	3 (50.0)	3 (50.0)	1.4 (0.23-8.42)	
	2	0 (0.00)	1 (100.0)	1	
Presencia de consolidaciones	1 campo pulmonar	8 (57.1)	6 (42.9)	1	0.569
	2 campos pulmonares	3 (75.0)	1 (25.0)	0.64 (0.14-2.93)	
	Ninguno	6 (46.2)	7 (53.8)	0.29 (0.02-3.52)	
Presencia de patrón miliar	Si	2 (66.7)	1 (33.3)	0.58 (0.05-7.12)	0.668
	No	15 (53.6)	13 (46.4)	1	
Presencia de linfadenopatías mediastinales	Si	3 (50.0)	3 (50.0)	1.27 (0.21-7.58)	0.791
	No	14 (56.0)	11 (44.0)	1	
Presencia de linfadenopatías hiliares	Si	9 (45.0)	11 (55.0)	3.26 (0.66-16.03)	0.146
	No	8 (72.7)	3 (27.3)	1	
Presencia de nódulos	Si	7 (50.0)	7 (50.0)	1.42 (0.34-5.94)	0.624
	No	10 (58.8)	7 (41.2)	1	
Tamaño del nódulo más grande	Pequeños: 1 – 3	4 (57.1)	3 (42.9)	1	0.594
	Intermedios: 4 – 6	3 (42.9)	4 (57.1)	1.78 (0.21-14.77)	
Presencia de efusión pleural	Sí	2 (66.7)	1 (33.3)	0.58 (0.05-7.12)	0.668
	No	15 (53.6)	13 (46.4)	1	

Tabla 8. Análisis bivariado de los hallazgos radiográficos y el resultado del tratamiento en TB sensible

Hallazgos radiológicos	Resultado de tratamiento			<i>p</i>
	Éxito n(%)	Adverso n(%)	OR crudo (IC95%)	
Presencia de cavidades				
Si	21 (87.5)	3 (12.5)	0.89 (0.24-3.34)	0.866
No	100 (86.2)	16 (13.8)	1	
Tamaño de cavidad más grande (mm)				
Pequeños: 5 – 9	3 (75.0)	1 (25.0)	1	0.771
Intermedios: 10 - 14	9 (81.8)	2 (18.2)	0.66 (0.04-10.2)	
Grandes: 15 >	9 (100.0)	0 (0.0)	1	
Número de cavidades				
0	100 (86.2)	16 (13.8)	1	0.699
1	17 (89.5)	2 (10.5)	0.73 (0.15-3.48)	
2	3 (75.0)	1 (25.0)	2.08 (0.2-21.2)	
3	1 (100.0)	0 (0.0)	1	
Presencia de consolidaciones				
1 campo pulmonar	77 (82.5)	12 (13.5)	1.2 (0.36-4.03)	0.759
2 campos pulmonares	13 (81.3)	3 (18.8)	1.78 (0.35-9.13)	0.485
Ninguno	31 (88.6)	4 (11.4)		
Presencia de patrón miliar				
Si	5 (100.00)	0 (0.0)	1	0.082
No	116 (85.9)	19 (14.1)	1	
Presencia de linfadenopatías mediastinales				
Si	31 (96.9)	1 (3.1)	0.16 (0.02-1.26)	0.359
No	90 (83.3)	18 (16.7)	1	
Presencia de linfadenopatías hiliares				
Si	83 (88.3)	11 (11.7)	0.63 (0.23-1.69)	0.894
No	38 (82.6)	8 (17.4)	1	
Presencia de nódulos				
Si	49 (85.9)	8 (14.1)	1.06 (0.4-2.84)	0.706
No	72 (86.8)	11 (13.2)	1	
Tamaño del nódulo más grande				
Pequeños: 1 – 3	28 (87.5)	4 (12.5)	1.33 (0.29-5.95)	0.188
Intermedios: 4 – 6	21 (84.0)	4 (16.0)	1	
Presencia de efusión pleural				
Sí	22 (95.7)	1 (4.3)	0.25 (0.03-1.97)	0.188
No	99 (84.6)	18 (15.4)	1	

Tabla 9. Análisis bivariado de los hallazgos radiográficos y el patrón de sensibilidad de TB de todos los pacientes incluidos en el estudio

Hallazgos radiológicos	Patrón de sensibilidad de TB			<i>p</i>
	TB MDR n(%)	TB Monorresistente n(%)	TB sensible n(%)	
Presencia de cavidades				0.052
Si	7 (22.6)	9 (39.1)	24 (17.1)	
No	24 (77.4)	14 (60.9)	116 (82.9)	
Número de cavidades				0.314
0	24 (77.4)	14 (60.8)	116 (82.8)	
1	6 (19.4)	7 (30.4)	19 (13.5)	
2	1 (3.2)	2 (8.7)	4 (2.9)	
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	
Tamaño de cavidad más grande (mm)				0.190
Pequeños: 5 – 9	1 (14.3)	2 (22.2)	4 (16.7)	
Intermedios: 10 - 14	2 (28.6)	2 (22.2)	11 (45.8)	
Grandes: 15 >	4 (57.1)	5 (55.6)	9 (37.50)	
Presencia de consolidaciones				0.159
1 campo pulmonar	14 (45.2)	17 (73.9)	89 (63.6)	
2 campos pulmonares	4 (12.9)	3 (13.0)	16 (11.4)	
Ninguno	13 (41.9)	3 (13.0)	35 (25.0)	
Presencia de patrón miliar				0.342
Si	3 (9.7)	1 (4.4)	5 (3.6)	
No	28 (90.3)	22 (95.6)	135 (96.4)	
Presencia de linfadenopatías mediastinales				0.912
Si	6 (19.4)	5 (21.7)	32 (22.9)	
No	25 (80.6)	18 (78.3)	108 (77.1)	
Presencia de linfadenopatías hiliares				0.606
Si	20 (64.5)	13 (56.5)	94 (67.1)	

	No	11 (35.5)	10 (43.5)	46 (32.9)	
Presencia de nódulos					0.888
	Si	14 (45.2)	10 (43.5)	57 (40.7)	
	No	17 (54.8)	13 (56.5)	83 (59.3)	
Tamaño del nódulo más grande (mm)					0.595
	Pequeños: 1 – 3	7 (50.0)	8 (80.0)	32 (56.1)	
	Intermedios: 4 – 6	7 (50.0)	2 (20.0)	25 (43.9)	
Presencia de efusión pleural					0.619
	Sí	3 (9.7)	4 (17.4)	23 (16.4)	
	No	28 (90.3)	19 (82.6)	117 (83.6)	