



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Oftalmología

**Factores Asociados a Manifestaciones Oculares de
Tuberculosis en Población Mexicana del Hospital Central,
S.L.P., México**

Ana Cristina Díaz Hinojosa

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Claudia Karina Martínez Hernández
Oftalmología en Retina y Vítreo

DIRECTO METODOLÓGICO

Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño
Oftalmólogo Pediatra

COLABORADOR

Susanna Edith Medellín Garibay
Profesora Investigadora Nivel IV

Dr. Arturo Ortiz Álvarez
Médico Subespecialista en Infectología

Enero 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Oftalmología

Factores Asociados a Manifestaciones Oculares de Tuberculosis en Población Mexicana del Hospital Central, S.L.P., México

Ana Cristina Díaz Hinojosa
No. CVU 1195922

Dra. Claudia Karina Martínez Hernández
Oftalmología en Retina y Vítreo
No. de CVU 1190349

Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño
Oftalmólogo Pediatra
No. de CVU 250817

SINODALES

Dr. Miguel Adrián Delos Santos De Luna
Presidente

Dra. Carla Rocío Robles Gutiérrez
Sinodal

Dra. Araceli Martínez Castrellón
Sinodal

Enero 2023





Resumen

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa con alta mortalidad a nivel mundial, predominantemente de origen pulmonar, dada por *Mycobacterium Tuberculosis*, aunque puede presentar manifestaciones en cualquier parte del cuerpo como los ojos, reconocida como tuberculosis ocular. Aunque las manifestaciones oculares son raras pueden ser muy variables dependiendo del sitio ocular afectado. Según la literatura de población endémica, el sitio más frecuentemente afectado es la úvea manifestándose típicamente como uveítis anterior granulomatosas. Actualmente existen múltiples factores de riesgo externos para presentar infección por *Mycobacterium Tuberculosis*, la asociación de estos con las diferentes manifestaciones oculares puede facilitar el tratamiento adecuado y oportuno para estos pacientes.

Objetivo: identificar los factores que se asocian al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con tuberculosis activa.

Método: se trata un estudio transversal analítico, debido a la baja incidencia y prevalencia mundial de tuberculosis ocular se incluye a la totalidad de la muestra de pacientes diagnosticados con tuberculosis desde abril 2022 hasta diciembre 2022. Se realiza un análisis estadístico con las variables de tiempo de duración de tratamiento, sitio primario de infección, concentraciones séricas de fármaco y comorbilidades mediante un análisis de chi cuadrada, prueba exacta e Fisher y regresión logística.

Resultados: se encontró significancia estadística en las variables de sitio primario de infección, teniendo mayor significancia estadística para tuberculosis meníngea y miliar, tiempo de tratamiento y comorbilidades como inmunosupresión por VIH y enfermedades reumatológicas. No se obtienen resultados significativos para las concentraciones séricas de fármaco.



Conclusiones: debido a la baja prevalencia de la patología y a los resultados estadísticos, este protocolo sirve como base para un estudio prospectivo con el fin de analizar el resto de las variables y permite referir a los pacientes con los factores de riesgo encontrados a valoración por el servicio de oftalmología.



ÍNDICE

| | Página |
|--------------------------------------|--------|
| Resumen | 1 |
| Índice | 3 |
| Lista de cuadros y Figuras | 4 |
| Lista de abreviaturas | 5 |
| Lista de definiciones | 6 |
| Dedicatorias y agradecimientos | 9 |
| Antecedentes | 11 |
| Justificación | 21 |
| Pregunta de Investigación | 23 |
| Hipótesis | 23 |
| Objetivos | 23 |
| Metodología | 24 |
| Análisis estadístico | 25 |
| Ética | 26 |
| Resultados | 27 |
| Discusión | 35 |
| Limitaciones | 37 |
| Conclusiones | 38 |
| Bibliografía | 40 |
| Anexos | 44 |



LISTA DE CUADROS

| | Página |
|---------------------------------------------------------------------------|--------|
| Cuadro 1. Cuadro de manifestaciones oculares | 31 |
| Cuadro 2. Cuadro de Significancia estadística según la comorbilidad | 32 |
| Cuadro 3. Cuadro de datos para regresión logística | 33 |

LISTA DE FIGURAS

| | Página |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Figura 1. Presencia de Manifestaciones Oculares Según la Comorbilidad | 28 |
| Figura 2. Presencia de Manifestaciones Oculares Según el Sitio Primario de Infección | 29 |
| Figura 3. Presencia de Manifestaciones Oculares Según el Tiempo de Tratamiento | 30 |

LISTA DE DIAGRAMAS

| | Página |
|---------------------------------------|--------|
| Diagrama 1. Pacientes incluidos | 27 |



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

- **DM :** Diabetes Mellitus

- **ERC:** enfermedad Renal Crónica

- **HAS:** Hipertensión Arterial Sistémica

- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa

- **SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

- **Tb:** Tuberculosis

- **VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humano.



LISTA DE DEFINICIONES

- **Contacto:** Persona expuesta a un caso de tuberculosis activa.
- **Tuberculosis extra-pulmonar:** Tuberculosis activa localizada fuera del tórax.
- **DoTBal:** Fármaco indicado en el tratamiento de tuberculosis, compuesto por Rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida
- **Fase intensiva:** Fase del tratamiento que dura 2 meses, compuesto por rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida diaria en ayunas
- **Fase de sostén:** Tratamiento consistente en dosis intermitentes consistente de 30 dosis, las dosis varían en caso de tratarse de Tuberculosis extrapulmonar
- **Uveítis anterior:** Proceso inflamatorio localizado en el segmento anterior del globo ocular.
- **Uveítis intermedia:** Proceso inflamatorio en la cavidad vítrea y pars plana
- **Uveítis posterior:** Afecta la parte posterior de la úvea y compromete principalmente a la coroides, una capa de vasos sanguíneos y tejido conectivo en la parte media del ojo.
- **Panuveitis:** Se produce cuando todas las capas de la úvea se inflaman, desde el frente hasta la parte posterior del ojo.



- **Inmunosupresion:** Debilitamiento del sistema inmunitario y de su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades.
- **Sinequia posterior:** Denominadas también sinequias iridocristalinas, se trata de una adhesión entre el cristalino y el iris
- **Nódulos de Busacca:** Acúmulo de células inflamatorias sobre el estroma del iris.
- **Nódulos de Koeppe:** Acúmulo de células inflamatorias en el borde pupilar del iris, que sucede, normalmente, en el curso de una uveítis anterior
- **Precipitados queráticos:** Depósito sobre el endotelio corneal causado, generalmente, por células inflamatorias en el curso de una uveítis anterior.
- **Endoftalmitis:** Implica un desarrollo inflamatorio grave producido por una bacteria o un hongo que origina una infección de los fluidos intraoculares
- **Panofalmitis:** Panofalmitis es una inflamación generalmente de origen infeccioso que afecta a todas las estructuras del ojo. Típicamente se asocia a necrosis de la esclera y extensión a tejidos orbitarios.
- **Endemicidad/epidemia:** Persistencia en una región de una enfermedad particular, bien porque está presente constantemente o bien porque reaparece en épocas determinadas
- **Prueba de Mantoux o prueba de la tuberculina:** Es la prueba que consiste en inyectar antígenos a un organismo para comprobar si se ha producido



contacto con la bacteria *Mycobacterium* o con la vacuna BCG, pero sin dejar huella.

- **Fluorangiografía:** Técnica diagnóstica que se utiliza en medicina para el estudio de los vasos sanguíneos de la retina.

Consiste en la administración intravenosa de una sustancia colorante que se llama fluoresceína. Este colorante circula por el torrente sanguíneo y llega a los vasos de la retina, donde emite una fosforescencia característica que se puede captar mediante unas cámaras especiales



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Primero me gustaría agradecer a mis maestros que se preocuparon por mi enseñanza y aprendizaje en el transcurso de estos años, sin importar la situación de pandemia que tuvimos que vivir en nuestro primer año de residencia.

Específicamente me gustaría agradecer a la Dra. Martha Rangel Charqueño que desde un inicio creyó en mí y me apoyó durante la residencia y desde antes esperando mi aplicación a esta especialidad.

Me gustaría agradecer a mi asesora de tesis la Dra. Karina Martínez, al Dr. Arturo Ortiz y el servicio de medicina interna, así como el personal de enfermería y administrativo que me apoyó durante la realización y recolección de datos de esta tesis.

Agradezco a mis compañeros, especialmente a mis compañeros de generación Mariana Moctezuma Dávila y Ricardo Rocha Manzo que vivimos los primeros años de pandemia juntos, con los cambios y adaptaciones de lo que es una residencia, ello fueron no solo compañeros, son mi amigos y hermanos. Vivimos juntos altas y bajas, sin dejar a nadie atrás.

Me gustaría hacer mención especial a Mariana Moctezuma Dávila que estuvo ahí cada que dudé de mí, cada que los ánimos bajaron y cada que el camino se veía difícil para llamarme la atención y sacarme adelante, no solo en lo académico si no en las situaciones personales. Esta especialidad no hubiera sido lo mismo sin ti. Gracias por creer aun cuando yo lo hice.

Agradezco a mi novio, José Alejandro Magaña León, que a pesar de en ocasiones no saber de lo que hablaba; siempre estuvo para escucharme y darme su opinión, que siempre creyó en mi aun cuando todos dudaron y que siempre me ha instado a seguir



adelante. Dentro de las sorpresas de esta residencia, fuiste mi favorita. Gracias por estar presente.

Finalmente, está de más mencionar a mi familia, mi mamá, hermana, abuelos, mis tíos y claro que mis primas. De más de una manera han estado presentes durante este proceso, no solo durante la residencia, durante toda mi carrera. No puedo terminar de expresar mi agradecimiento por tanto apoyo, ánimos y motivación que me han dado en este tiempo.

De una u otra manera todas las personas que estuvieron presentes influyeron para que yo me encuentre aquí el día de hoy.

A todos ustedes y los que me falta mencionar.

Gracias.

Antecedentes

La tuberculosis es una enfermedad transmisible causada por el bacilo ácido alcohol resistente *Mycobacterium tuberculosis* y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial¹⁵.

La principal vía de transmisión es aérea, mediante microgotas aerolizadas producidas mediante el habla, canto estornudos o tos del paciente infectado, es una patología fácilmente transmisible y altamente contagiosa¹⁰.

El sitio primario de infección es pulmonar ya que hay una respuesta inmunológica inespecífica al encontrarse con tejido respiratorio. aunque puede presentarse en diferentes tejidos con diferentes manifestaciones mediante diseminación hematógica. El *Mycobacterium tuberculosis* se puede alojar en diferentes órganos como ojos, nódulos linfáticos, riñón, hígado, bazo, huesos y cerebro¹⁰.

Ante una respuesta celular sana ocurre la activación de macrófagos y células T que forman granulomas que limitan la multiplicación y dispersión del *Mycobacterium tuberculosis* en el organismo. La forma diseminada se debe a una respuesta inmune disminuida, factores de virulencia, carga bacteriana y la cantidad de microorganismos que logran entrar a torrente sanguíneo. Hasta el 50% de los pacientes con tuberculosis miliar se encuentran inmunosuprimidos^{15,10}.

Generalmente los síntomas de la tuberculosis activa incluyen fiebre, hiporexia, pérdida de peso, debilidad, malestar general, diaforesis nocturna¹⁰.

Epidemiología

Hasta antes de la presencia de la pandemia COVID-19 por SarsCoV 2 se consideraba que la tuberculosis era la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso a nivel mundial, aun mayor que VIH/SIDA. Aproximadamente un cuarto de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y pueden desarrollar la enfermedad³².

La tuberculosis es considerada una emergencia de salud pública desde hace más de 25 años¹⁵. Según la Organización Mundial de la Salud, en el 2019 se contaba con una incidencia de 7.1 millones de casos nuevos anuales y 1.2 millones de muertes en pacientes VIH negativos. Durante el año 2020 y 2021 hubo cambio en la incidencia, tratamiento y por ende la tasa de mortalidad de la patología, ya que, al encontrarnos en pandemia disminuyó el acceso para diagnóstico de tuberculosis encontrando una incidencia de 5.8 millones en el 2020. Al no tener acceso a tratamiento la tasa de mortalidad aumentó a 1.3 millones en el mismo año. Previamente se encontraba una disminución de 1.6% y de 4.1% en la incidencia y la mortalidad anual respectivamente, que, a pesar de encontrarse lejos de las metas de estrategia de la Organización Mundial de la Salud para erradicar la tuberculosis, era mejor que las que se presentaron durante esta reciente pandemia³².

Tuberculosis ocular

La tuberculosis ocular se clasifica en primaria o secundaria. En la tuberculosis ocular primaria, el ojo es el sitio de entrada al cuerpo mientras que en la tuberculosis ocular secundaria se debe a la diseminación por contigüidad o hematógena. Por lo tanto, en la tuberculosis secundaria se cuenta con una infección primaria en algún otro sitio¹⁶.

Las manifestaciones varían según la asociación de una respuesta inmunológica inflamatoria⁹.

Las manifestaciones oculares por tuberculosis pueden presentarse en cualquier parte del ojo y sus anexos, siendo el tracto uveal el más frecuentemente afectado⁹.

Las manifestaciones oculares son múltiples y se podrían dividir en las siguientes¹⁷

1. Uveítis anterior: típicamente se presenta como uveítis granulomatosa con presencia de precipitados queráticos de *mutton-fat*, nódulos de *Koeppe* y *Busacca*, tuberculomas de iris o angulares y sinequias posteriores^{9,18}. En la forma miliar se ha visto mayor asociación a los nódulos de *Busacca*. También se ha

encontrado cuadros leves a moderados de iridociclitis recurrentes con presencia de precipitados queráticos, sinequias posteriores y nódulos de iris o angulares¹⁸.

2. Uveítis posterior y panuveítis: hace referencia al involucro coroideo y pueden dividirse como:

a. Tubérculos coroideos: es la manifestación mas común entre las uveítis posteriores y suelen tener asociación con tuberculosis meníngea^{25,23}. Clínicamente se presentan como nódulos grises blancos o amarillos con bordes difusos típicamente se observan en polo posterior, con un diámetro menor a un cuarto de diámetro de disco, usualmente se observan en una cantidad de 5 por ojo. La mayoría de los ojos con tubérculos coroideos no suelen presentar manifestaciones en segmento anterior. Ocasionalmente los tubérculos pueden continuar creciendo hasta presentarse como un tuberculoma coroideo.

Al resolverse la infección primaria se puede ver pigmentación del tubérculo con bordes mas definidos o un anillo hiperpigmentado. Suelen tener buena respuesta a tratamiento antituberculoso con resolución a los 3-4 meses de tratamiento.

b. Tuberculoma coroideo: pueden presentarse en cualquier parte de la coroides. Se presentan como una masa solitaria que puede simular una tumoración. Pliegues retinianos y hemorragias pueden ser visualizados en la superficie de estas masas, en fases avanzadas se asocia a desprendimientos de retina. Usualmente se pueden observar con medidas desde 4-14mm y coloraciones amarillas¹⁸. Es raro encontrar la presencia de algún tuberculoma sin la asociación de infección sistémica⁸.

c. Absceso subretiniano: pacientes con tuberculosis diseminada pueden presentar abscesos subretiniano con poca respuesta inflamatoria vítrea^{8,13}. A diferencia de lesiones previas, esta puede encontrarse como lesión única sin asociación o evidencia de tuberculosis en alguna otra parte del cuerpo¹³.

presentan una coloración amarilla que indica licuefacción y necrosis del tejido subyacente. Suelen tener adecuada resolución con tratamiento antituberculoso y presentan hiperpigmentación, atrofia y neovascularización al resolver. Se asocia a buena recuperación visual ¹⁸.

- d. Coroiditis serpiginosa multifocal: inflamación crónica y recurrente de la coroides y coriocapilaris. Tiene inicio peripapilar con extensión y crecimiento centrifugo que progresa a pesar de tratamiento inmunosupresor y esteroideo por aproximadamente 4-6 meses antes de sanar. Pacientes con tuberculosis pueden presentar un cuadro de coroiditis multifocal con lesiones no contiguas que progresan a difusas y continuas con bordes activos, esto simula una coroiditis serpiginosa. Puede presentarse con un patrón de crecimiento ameboide al encontrarse inicialmente como lesiones en placas^{18,7}.

Según Reema Bansal en un estudio de cohortes retrospectivos del 2012 se encontró que esta patología usualmente tiene presentación bilateral con vitritis y múltiples lesiones no contiguas al disco óptico con diseminación serpiginoide, usualmente respetando fóvea con buena visión posterior a tratamiento⁷.

3. Uveítis intermedia: se manifiesta como una pars planitis con bancos de nieve, bolas de nieve, vitritis, envainamiento vascular periférico, y la formación de granulomas coroideos periféricos¹⁶.
4. Retinitis y vasculitis retinal: afección aislada de retina en tuberculosos es muy rara y usualmente se asocia a afección coroidea simultánea. Puede presentarse con afección vascular como vasculitis predominantemente con afección venosa y en menor frecuencia involucro arterial. Característicamente suele manifestarse con vitritis, hemorragias retinianas, neovascularización y neurorretinitis. Presenta similitud a la enfermedad de Eales al tener predilección por los vasos venosos retinianas sobre los vasos arteriales y los cierres capilares periféricos, pero a

diferencia de la retinitis y vasculitis por tuberculosis, suele presentarse sin datos de inflamación intraocular.

5. Neurorretinitis y neuropatía óptica: resulta de la diseminación por contigüidad a la coroides o diseminación hematógena desde el área de primoinfección. Es raro que la neurorretinitis se presente antes que un desprendimiento de retina secundario a coroiditis multifocal. La afección a nervio óptico puede manifestarse como neuritis óptica, papiledema, tubérculo de nervio óptico.
6. Endoftalmitis y panoftalmitis: presentación aguda con rápida progresión y lisis del tejido ocular. Presenta un cuadro inflamatorio intenso que puede generar hipopión y de esta manera dificultar la exploración de la cámara anterior en busca de manifestaciones granulomatosas típicas. Esta respuesta inflamatoria intensa se encuentra afectando el segmento posterior, principalmente a la coroides, lo que lleva a la destrucción de la membrana de Bruch, permitiendo la diseminación de la infección a retina y vítreo. La destrucción del tejido dependerá de la cantidad de bacilos y su multiplicación en este tejido al formar abscesos. En caso de presentar ruptura de un absceso es cuando se presenta este cuadro de endoftalmitis y panoftalmitis al tener involucro escleral¹⁷.

Demirci, et. al en el 2004 realizaron una revisión de 92 pacientes con tuberculosis ocular encontrando que el 34% de ellos presentaron una masa coroidea, la presencia de coroiditis o coriorretinitis en 27%, vitritis en 24%, uveítis anterior en 13%, panoftalmitis en 11% de los pacientes durante la revisión¹³.

En el 2018 en la india se realizó un estudio retrospectivo de 47 casos de pacientes diagnosticados con tuberculosis sistémica en los cuales se buscaron hallazgos sugestivos de uveítis de los cuales las uveítis anteriores fueron la presentación más frecuente (48.9%), seguido por uveítis posteriores (25.5%), panuveítis (10.6%) y uveítis intermedia (10.6%). Entre estos la presencia de corioidopatía serpinginosa multifocal solamente se presentó en un paciente, mientras que la coroiditis granulomatosa fue la manifestación de uveítis posterior más frecuente. Se encontró que la tuberculosis pulmonar fue la variante sistémica que mayor asociación a manifestaciones oculares

presentó, mientras que la linfadenitis y la tuberculosis ósea, solo presentaron un caso reportado durante este análisis¹⁶.

Factores de riesgo

En un estudio retrospectivo del 2009 en la India, las manifestaciones en segmento posterior fueron las más frecuentes asociadas a diseminación hematogena y se buscó en 47 pacientes hospitalizados con tuberculosis diseminada los factores de riesgo para manifestaciones oculares. Encontrando que la presencia de inmunosupresión preexistente fue un factor de riesgo significativo, permitiendo diseminación hematogena de mayor carga bacteriana. Otro factor reportado fue el tiempo en que se retrasó el diagnóstico y así el inicio de tratamiento²⁴.

Epidemiología

El diagnóstico de tuberculosis ocular es complejo al no contar con uniformidad en los criterios diagnósticos para este. Se considera que el involucro ocular dentro de la tuberculosis es raro¹⁷. En Boston Massachusetts, Donahue (1967) realizó una revisión de los expedientes de 10,524 pacientes con tuberculosis pulmonar primaria, que presentaron valoración oftalmológica en la clínica del sanatorio Mattapan. Se encontró que 154 (1.4%) de los pacientes presentaron involucro ocular¹⁴. En 1997 Bouza y asociados realizan un estudio en España en el cual se sugiere una incidencia un poco más elevada. El estudio consistió en seleccionar de manera aleatoria a 100 pacientes con diagnóstico de tuberculosis sistémica comprobada, y se realizó una exploración ocular encontrando 18 de ellos con lesiones oculares diversas¹¹. Durante mucho tiempo se consideró que la tuberculosis era la causa subyacente de las uveítis granulomatosas hasta en un 80% de los casos, pero en 1987 se realizó un análisis retrospectivo de 600 paciente con uveítis en un periodo de 3 años dentro de los cuales se trató de identificar la etiología, encontró que únicamente el 0.5% de los casos estaba asociado a tuberculosis¹⁹. En Japón se realizó un estudio retrospectivo en 2003 en el cual 189

pacientes presentaba alguna patología inflamatoria ocular dentro de los cuales 6.9% presentó tuberculosis ocular³¹.

Diagnóstico

Se ha reportado que 1/5 de pacientes positivos mediante cultivo de expectoración presentan tuberculosis ocular y puede ser el principal hallazgo en pacientes asintomáticos. Otros factores que dificultan el diagnóstico son las limitaciones para la toma de muestras (humor acuoso, fragmento endorretinal) y la poca frecuencia de aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en éstas²⁹.

El uso de la prueba de Mantoux o prueba de tuberculina en piel es un estudio comúnmente usado para identificar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en personas que no tienen tuberculosis activa. Consiste en la aplicación intradérmica de derivado proteico purificado de tuberculina en la superficie anterior del antebrazo y se valora a las 48-72 horas posterior a la aplicación para medir el diámetro de la induración en milímetros¹⁰. Según la CDC una induración mayor a 10 milímetros se considera como positiva en países que tienen alta incidencia de tuberculosis, como es México; y positiva con 5 milímetros o mas en pacientes con inmunosupresión, que tienen contacto con personas positivas a *Mycobacterium tuberculosis*, hallazgos sospechosos en radiografía, pacientes con trasplante de órgano, e inmunosupresión farmacológica.

El diagnóstico suele ser presuntivo, esto aumenta la posibilidad de infra y sobre diagnóstico dependiendo del protocolo de diagnóstico que se implemente en la institución y la endemidad local.

El uso de estudios complementarios no ayuda a un diagnóstico definitivo, pero pueden ser de ayuda para diferenciales diagnósticos.

La fluorangiografía, es un estudio mediante el cual se usa fluoresceína intravenosa que permite identificar lesiones coroideas activas, en fases tempranas se observa un patrón de hiperfluorescencia y fuga, en lesiones cicatriciales se percibe un patrón de hipofluorescencia por bloqueo y tinción tardía. En la fluorangiografía con verde de

indocianina se muestra un patrón de bloqueo temprano y tardío a nivel coroideo debido a tuberculomas.

Mediante la ultrasonografía en modo B podemos encontrar lesiones con baja reflectividad y base vascularizada. Presentando su mayor utilidad en casos de tuberculomas que aparentan ser neoplasias intraoculares.

En 1987, Henderley et al. propusieron criterios para la clasificación y diagnóstico de tuberculosis ocular¹⁹.

1. Detección de micobacteria en tejido o fluido ocular.
2. Lesión ocular consistente con tuberculosis y algún dato de tuberculosis sistémica
3. Prueba de tuberculina positiva con lesión ocular.
4. Respuesta inflamatoria compatible con hipersensibilidad asociado a tuberculosis sistémica activa o antigua.
5. Lesión ocular compatible con tuberculosis (clínica y laboratorialmente se descarta infección por otro patógeno) y respuesta a terapia positiva por 6 meses.

Tratamiento

Para lograr tener una adecuada resolución del cuadro ocular por tuberculosis es indispensable tratar la tuberculosis sistémica, por lo tanto, lo más importante en este caso es el tratamiento antituberculoso sistémico adecuado.

El tratamiento se basa en fármacos de primera línea, tales como isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (DoTBal) presentando buena respuesta ante tuberculosis sensible en aproximadamente 85% de los pacientes cuando hay buen apego al tratamiento por parte del paciente. El principal problema es el tiempo de duración de por lo menos 6 meses dividido en fase intensiva por 2 meses y sostén por 4 meses en los que se administran únicamente isoniacida y rifampicina. Los pacientes suelen tener mal apego y esto lleva a la formación de tuberculosis farmacorresistente definido como la resistencia a uno de los fármacos de primera línea. Debido a esto se ha buscado la manera de optimizar el tratamiento, ya sea con nuevas terapias farmacológicas u optimizando las dosis recibidas para evitar la resistencia³⁴.

Actualmente, se ha iniciado terapia enfocada al monitoreo farmacoterapéutico logrando maximizar las concentraciones terapéuticas y disminuyendo los efectos adversos y tóxicos. Un estudio retrospectivo canadiense de casos y controles de A. Babalik et al. (2011), realizado en 20 pacientes encontró que la mayoría de los pacientes (87%) presentaban niveles bajos de isoniazida o rifampicina, lo que se asociaba a falta de respuesta a tratamiento, riesgo aumentado de recaídas o resistencia farmacológica. En dicho estudio, se tomaba muestra a los pacientes a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y 2 horas después de la ingesta del medicamento buscando una concentración óptima en suero de isoniazida de 3-6 $\mu\text{g/ml}$ en dosis de 300mg y 9-15 $\mu\text{g/ml}$ en dosis de 900mg, considerando dosis subóptimas si las concentraciones se encontraban en 2 $\mu\text{g/ml}$ y 7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. En el caso de rifampicina, se buscan concentraciones séricas de 8-24 $\mu\text{g/ml}$ posterior a una dosis de 600mg y se recomienda aumento de la dosis en concentraciones menores a 6 $\mu\text{g/ml}$. En este estudio se observó un aumento de 50% de la dosis habitual para lograr las concentraciones terapéuticas⁵.

En un estudio prospectivo en población mexicana por Medellín Garibay SE, et al., en 2019, se realizó un análisis de las concentraciones de rifampicina tomando en cuenta la posibilidad de polimorfismos en los genes MDR1 que codifica para una proteína transportadora hepática y gastrointestinal y SLCO1B1 que codifica para OATP1B1, una proteína involucrada en la eliminación biliar de la rifampicina. Se incluyeron 71 pacientes de 18-72 años de edad para la cuantificación a las 0.3-12 h posterior a la dosis con lo que se logra realizar un modelo farmacocinético para la población mexicana en la que se pudo observar que no hay influencia significativa de los factores genéticos y se consideró concentraciones menores de 4 $\mu\text{g/ml}$ como factor de riesgo para falla terapéutica; sin embargo, se encontró que la formulación genérica influye en la biodisponibilidad del mismo, así mismo el peso del paciente se relacionó al volumen de distribución del



Universidad autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para Obtener el Diploma de la Especialidad de Oftalmología

fármaco y el tiempo de tratamiento disminuyó la biodisponibilidad de 90% a 70% a partir de las 3 semanas de tratamiento²².



Justificación.

La tuberculosis actualmente es la enfermedad infecciosa con mayor mortalidad por un solo patógeno, únicamente precedida por SarsCoV 2 a partir del 2019.

Según la Organización Mundial de la Salud en el 2020 se estimó una tasa de incidencia de 24/100000 personas al año, siendo más prevalente en el sexo masculino y con mayor incidencia en población mayor a 15 años. Ese mismo año se registró una tasa de mortalidad de 1.7/100000 personas al año en pacientes VIH negativos.

En México, la tuberculosis se considera una patología endémica, similar a lo que ocurre en la India, por lo que se utilizaron como referencia los estudios realizados en este sitio. Actualmente, no se encuentran estudios que reporten la incidencia de tuberculosis ocular en México; de igual forma, no hay reporte de incidencia de las diferentes formas de presentación ocular. Hoy en día hay varios estudios realizados en la India en los que la incidencia de la tuberculosis ocular es variable y con los cuales podemos suponer resultados similares en nuestra población.

Biswas et al. (1995), realizaron un estudio en 1005 pacientes del sur de la India con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar activa a los cuales se realizó exploración oftalmológica completa con lampara de hendidura, exploración de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta, prueba de Mantoux, exploración sistémica, evaluación radiológica y baciloscopía en expectoración. En dicho estudio, reportaron morbilidad ocular hasta en 1.39% de los pacientes siendo el hallazgo más común la coroiditis multifocal antigua hasta en el 50% de ellos y se describió que no había relación entre las manifestaciones oculares y la reacción de Mantoux. En otro estudio realizado en el mismo centro, se reportó que la tuberculosis constituyó 0.39% de los 1273 pacientes diagnosticados con uveítis. Sin embargo, en una clínica de tercer nivel del norte de la India, hasta 30% de los casos de uveítis se consideraron con etiología infecciosa; dos tercios de los casos de uveítis infecciosas se consideraron presuntas tuberculosis oculares. A diferencia de otros estudios previos, en este se realizaron técnicas biomoleculares como ensayo de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en fluidos



intraoculares, motivo por el cual se considera que este estudio presentó mayor incidencia para el diagnóstico de tuberculosis.

Actualmente, se sabe que la inmunosupresión juega un papel importante en las manifestaciones oculares así como el tiempo de evolución y tratamiento, sin embargo aun quedan dudas sobre otros factores de riesgo asociados.

La identificación de los factores que se asocian al desarrollo de manifestaciones oculares en pacientes con tuberculosis activa permitirá establecer un programa de vigilancia para diagnóstico y pronóstico visual en estos pacientes.



Pregunta de investigación.

En pacientes con tuberculosis activa ¿Cuales son los factores que mayor asociación tienen para presentar manifestaciones oculares por tuberculosis sistémica?

Hipótesis

En pacientes con tuberculosis activa, el principal factor asociado a manifestaciones oculares será el sitio primario de infección.

Objetivos.

- Objetivo general: Identificar los factores que se asocian al desarrollo de manifestaciones oculares por tuberculosis activa.

- Objetivos específicos:
 - Determinar el riesgo de manifestaciones oculares con el sitio de infección
 - Determinar el riesgo de manifestaciones oculares con el tiempo de tratamiento
 - Determinar el riesgo de manifestaciones oculares con las concentraciones séricas de fármaco
 - Determinar el riesgo de manifestaciones oculares con comorbilidades
 - Determinar el riesgo de manifestaciones oculares con tiempo de evolución

- Objetivos secundarios (si son necesarios):
 - Describir las manifestaciones oculares más prevalentes en pacientes con tuberculosis activa
 - Asociar el sitio de manifestación ocular dependiendo del sitio primario de infección tuberculosa



Metodología.

Lugar de realización Hospital Central Ignacio Morones Prieto.

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa que llevan su tratamiento en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México.

Criterios de selección:

- Inclusión: paciente adulto mayor de 18 años con diagnóstico de tuberculosis activa, referidos del servicio de infectología y que haya firmado consentimiento.
- No Inclusión: paciente con diagnóstico de tuberculosis resuelta, que ya haya terminado tratamiento. Pacientes con patología ocular ya conocida.
- Eliminación (si aplica): paciente que revoca consentimiento, presenta manifestaciones oculares debida a otra patología sistémica que pueda presentar lesiones oculares. Cualquier situación en que no sea posible la exploración física del paciente.

Variables en el estudio

- Variable Dependiente: (efecto)
 1. Presencia de manifestaciones oculares por tuberculosis
- Variable Independiente (causa)
 1. Edad
 2. Sexo
 3. Tiempo de evolución
 4. Lugar de procedencia
 5. Inmunosupresión farmacológica
 6. Patología agregada
 7. Inicio de tratamiento
 8. Concentraciones séricas del fármaco



9. Sitio primario de infección

- Variable confusora
 - Inicio de síntomas oculares (puede presentarlos antes de tener un diagnóstico por tuberculosis y tener o no relación a la patología).

Tipo de muestreo.

Se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo por conveniencia, en el que se incluyeron a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión previamente descritos

Cálculo del tamaño de la muestra

Debido a la baja incidencia y prevalencia mundial de tuberculosis ocular (14,15,16) se decide incluir la totalidad de la muestra de pacientes diagnosticados con tuberculosis a partir de la aprobación por el comité de ética hasta diciembre 2022.

En el 2021 hubo una incidencia de 68 pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto, tomando en cuenta un nivel de confianza de 95%, con un margen de error de 5% se espera un tamaño de muestra de 59 pacientes para tener validez y considerando una incidencia mundial de 1.8% de tuberculosis ocular secundaria a formas sistémicas.

Análisis estadístico

Se realizó una prueba de Fisher y Chi cuadrada para identificar variables cualitativas como factores asociados a la presencia de manifestaciones oculares secundarias a tuberculosis sistémica. Se utilizó el software para análisis de datos R versión 4.0.3 y se consideró un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Finalmente, se realizó una regresión logística multivariada para establecer la



relación de que el logaritmo natural de las posibilidades es una función lineal de la variable predictora (X).

En la regresión logística se incluyeron únicamente las variables:

- Tiempo de tratamiento
- Concentraciones de fármaco
- Comorbilidades
- Sitio primario de infección

El resto de la variables se consideraron como variables descriptivas.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos están en conformidad con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y estarán de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación con riesgo mínimo. Se anexa hoja de consentimiento informado.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí los datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesario por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Los datos clínicos de todas los participantes se presentarán de forma anónima de tal manera que no podrán ser identificados.

Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso y manejo de datos.

Resultados y Análisis de datos:

Durante este estudio se valoraron 72 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, de los cuales 12 no fueron incluidos y/o fueron eliminados, debido a manifestaciones oculares previas o concordantes con otra patología ajena a tuberculosis. Sin embargo, se logró obtener la muestra mínima esperada de pacientes con diagnóstico de tuberculosis sistémica (60 pacientes), sin importar el sitio primario de infección.

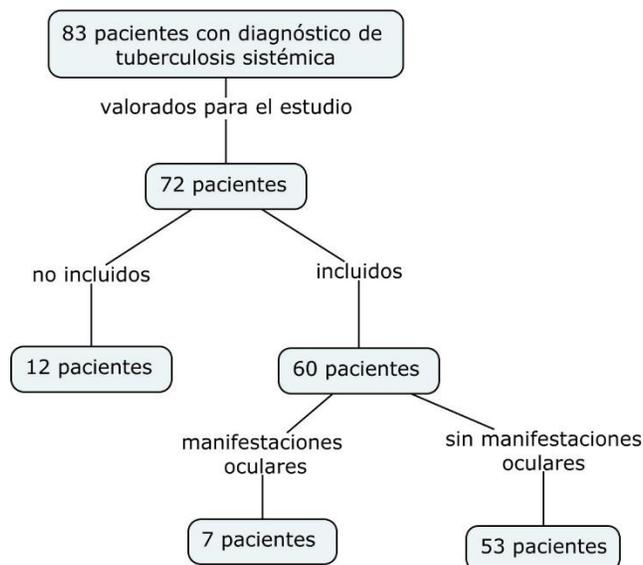


Diagrama 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos

Se evaluaron 32 hombres y 28 mujeres con media de edad de 36.7 (rango de 23-63) años y únicamente 7 pacientes eran originarios de la capital del estado, mientras que el resto de ellos eran originarios de diferentes comunidades. Ninguno de los pacientes valorados contaban con inmunosupresión farmacológica; 41.66% de los pacientes no contaban con alguna comorbilidad diagnosticada al momento de su valoración, 25% presentaron diagnóstico de diabetes mellitus (DM), 15% fueron diagnosticados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 10% tuvieron diagnóstico de alguna enfermedad de origen reumatológico como lupus eritematosos sistémico, 5% pacientes tuvieron

diagnóstico de hipertensión arterial (HAS), y 5% presentaron diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC), mientras que 11.66% de los pacientes se encontraron con diagnóstico de alguna otra enfermedad (Figura 2). Es importante mencionar que 13.33% de los 60 pacientes valorados presentaron más de 1 comorbilidad.

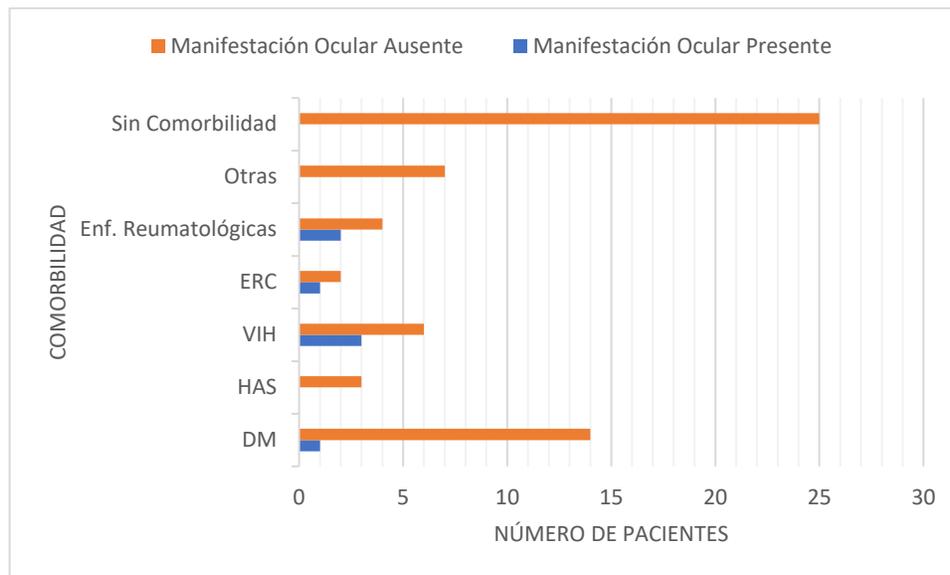


Figura 1. Presencia de Manifestaciones Oculares según la comorbilidad. Enfermedad renal crónica (ERC), Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM).

En cuanto al diagnóstico de tuberculosis sistémica, 31.66% de los pacientes valorados presentaron sitio primario de infección pulmonar, 26.66% con miliar, 13.33% con tuberculosis meníngea, 11.66% con tuberculosis ganglionar y el 16.66% con algún otro sitio de infección primario como abdominal, ósea, renal, ente otros (Figura 1).

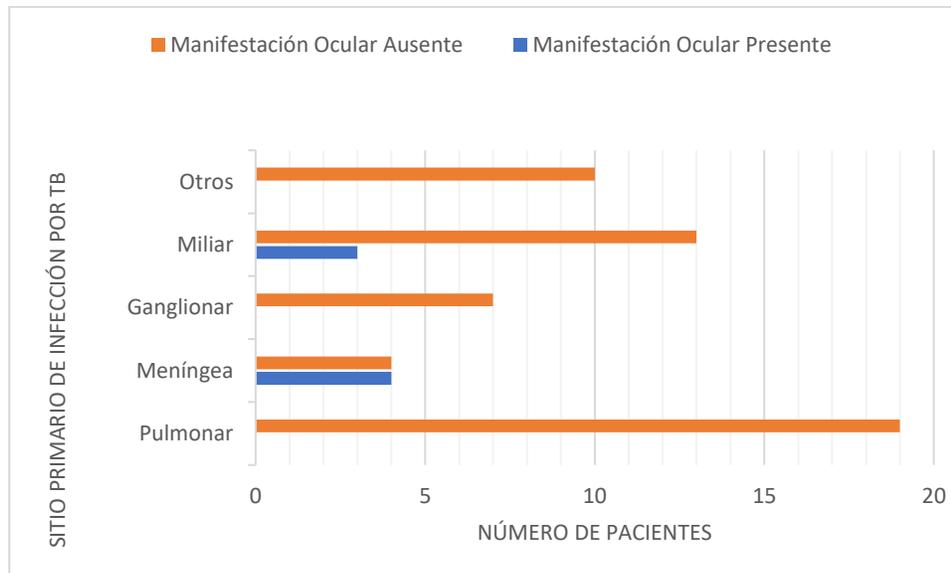


Figura 2. Presencia de manifestaciones oculares según el sitio de infección primario de tuberculosis.

El momento del diagnóstico microbiológico y el inicio de tratamiento, típicamente, ocurren con días de diferencia por lo que se tomó como un mismo valor; dentro de estos, 30 pacientes se valoraron durante la fase intensiva del tratamiento, de los cuales, 8 de ellos fueron valorados antes de cumplir el mes de inicio de tratamiento; del resto, 21 pacientes se valoraron en un lapso de 3-6 meses de tratamiento y únicamente 9 se valoraron posterior a los 6 meses de tratamiento (figura 3).

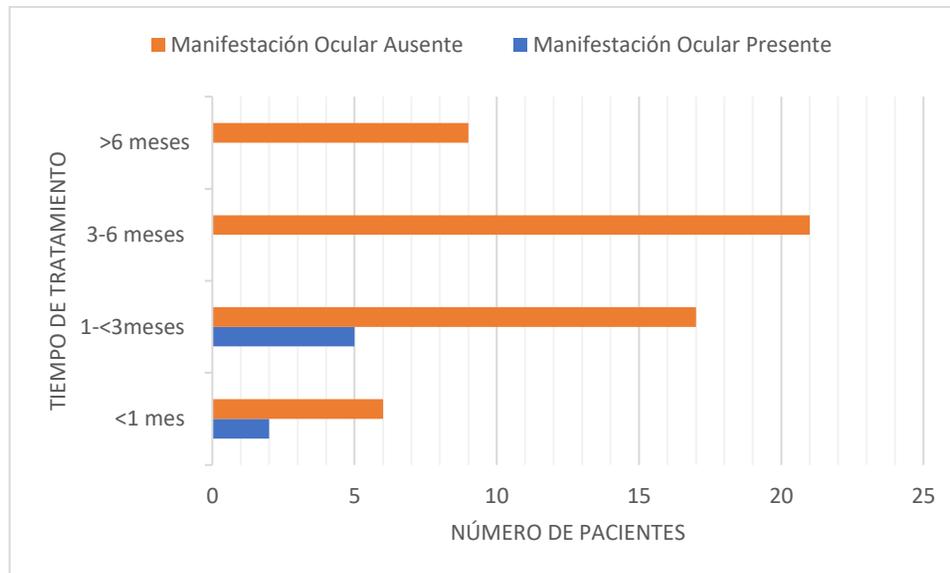


Figura 3. Manifestaciones de tuberculosis ocular según el tiempo en tratamiento estandarizado contra tuberculosis sistémica.

En cuanto a la concentración sérica de fármacos (isoniazida y rifampicina), se clasificó como variable dicotómica, clasificando las concentraciones en niveles óptimos y subóptimos. Sin embargo, únicamente 25 pacientes contaban con este resultado al momento de la valoración, 18 de estos pacientes se encontraron en concentraciones subóptimas, y únicamente 7 contaban con concentraciones óptimas, 35 pacientes no contaban con resultados al momento de su valoración, ya sea por recién diagnóstico o falta a consultas seguimiento por parte del paciente.

De las variables enlistadas, debido al limitado tamaño de muestra, únicamente se decidió analizar las comorbilidades, el sitio primario de infección, las concentraciones séricas de fármaco y el tiempo de evolución como variables de mayor relevancia clínica para el estudio.

De los 60 pacientes, únicamente se encontraron hallazgos oculares relacionados con tuberculosis en 7 (11.6%) de ellos; la manifestación ocular más frecuente fue el tuberculoma (42.8%), seguido del tubérculo y la coroiditis multifocal (28.57% para ambos

casos, Cuadro 1). Para fines de este protocolo únicamente se consideró como variable dicotómica de salida a la presencia o ausencia de manifestaciones oculares.

| Manifestación Ocular | Comorbilidades | | | |
|-----------------------|----------------|--------------------|----------|----------|
| | VIH | Enf. Reumatológica | DM | ERC |
| TUBERCULOMA | 1 | 2 | | |
| COROIDITIS MULTIFOCAL | 1 | | | 1 |
| TUBERCULO | 1 | | 1 | |
| Total general | 3 | 2 | 1 | 1 |

Cuadro 1. Cuadro de manifestaciones oculares según la comorbilidad. En este cuadro se describen las diferentes manifestaciones oculares presentadas durante el estudio en relación a las comorbilidades que presentó el paciente. Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Diabetes Mellitus (DM), Enfermedad Renal Crónica (ERC).

Dentro del estudio se obtuvieron 8 pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea, de los cuales el 50% presentaron manifestaciones oculares por tuberculosis. Mediante un análisis de Fisher entre los pacientes con tuberculosis meníngea y los pacientes con otro tipo de tuberculosis se obtiene un $p=$ de 0.0042 para tuberculosis meníngea; se realizó el mismo análisis para pacientes con tuberculosis miliar versus pacientes con otro tipo de tuberculosis a éste y se obtuvo una $p=$ 0.37.

Otro factor con el cual se encontró relación a la presentación de manifestaciones oculares fue el tiempo de tratamiento que presentaba el paciente al momento de la exploración, el 100% de los pacientes con manifestaciones oculares, se encontró dentro de los primeros 2 meses de inicio de tratamiento; estando aún en fase intensiva de tratamiento. Esta variable se consideró categórica (figura 3), por lo tanto, mediante un análisis de Chi cuadrada entre los pacientes dentro de los primeros dos meses de tratamiento y los que se encontraban en el tercer mes o más, se obtuvo un valor de $p=0.0049$.

La comorbilidad con la que se encontró mayor asociación con manifestaciones fue el VIH ya que 3 de los 7 pacientes con manifestaciones oculares contaban con esta comorbilidad (42.85%); sin embargo, 66.6% de los pacientes con tuberculosis y VIH, no presentaron manifestaciones oculares. Ninguno de los pacientes que presentó manifestaciones contó con dos comorbilidades asociadas. Mediante un análisis de Chi cuadrada entre los pacientes con alguna comorbilidad y los que no presentaron comorbilidades pudimos encontrar una p significativa de 0.0238. En el cuadro 2 se muestra un análisis exacto de Fisher entre los pacientes de cada una de las comorbilidades y el resto de los pacientes que no presentaban dicha comorbilidad.

| Comorbilidad | Valor de p |
|-----------------------------|--------------|
| DM | 0.67 |
| VIH | 0.060 |
| ERC | 0.32 |
| Enfermedades reumatológicas | 0.14 |

Cuadro 2. Cuadro de significancia estadística según las comorbilidades. Mediante un Análisis de Fisher entre los pacientes con cada comorbilidad y los que no presentaban esta comorbilidad, se obtuvieron los valores de p de las comorbilidades señaladas. Ninguna de las comorbilidades presentó significancia estadística. Diabetes Mellitus (DM), Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), Enfermedad Renal Crónica (ERC).

Se valoraron 25 pacientes que contaban con la concentración sérica al momento de su valoración, de los cuales únicamente 2 presentaron manifestaciones oculares, ambos encontrándose en dosis subóptimas de fármaco. En este caso se realizó una prueba exacta de Fisher entre los pacientes que contaban con concentraciones subóptimas y los que contaban con concentraciones óptimas de fármaco obteniendo un valor de $p > 0.05$.

Se realizó una regresión logística de las siguientes variables explicativas: sitio de infección, concentración plasmática de fármaco, tiempo de tratamiento, diabetes mellitus,

hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica y otras comorbilidades. Se eliminaron las variables de VIH y Enfermedades reumatológicas mediante un análisis colineal y se eliminan las variables de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y otras comorbilidades mediante el método de eliminación *backward* al no influir significativamente en la probabilidad de presentar manifestaciones oculares por tuberculosis sistémica; de esta manera se obtiene el siguiente modelo:

Predictor lineal = $b_0 + b_1$ Sitio de infección de Tb+ b_2 Tiempo del tratamiento + ξ

$$P(\text{Manifestaciones oculares de Tb}) = \frac{e^{\text{Predictor lineal}}}{1 + e^{\text{Predictor lineal}}}$$

Por lo tanto, las comorbilidades fueron eliminadas del análisis de regresión lineal y los parámetros utilizados en la regresión fueron los encontrados en el Cuadro 3. En el “sitio de infección”, se analizaron únicamente los casos de tuberculosis meníngea y miliar, al ser los sitios de infección activa que presentaron manifestaciones oculares.

La variable de “tiempo de tratamiento” se analizó como variable continua (0-17 meses, media de 3.3 meses, moda de 1 mes) únicamente para la realización de la regresión logística.

| Término | Coefficiente de regresión log (OR) (IC95%) | p | OR (IC95%) |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------|----------|-----------------------|
| Intercepto y | -1.80 (-4.74 a 0.01) | NA | NA |
| Sitio de infección (Miliar o meníngea) | 3.31 (1.12 a 6.6) | 0.0119 | 27.34 (3.06 - 731.84) |
| Tiempo de tratamiento (meses) | -1.44 (-3.2 a -0.45) | 0.0338 | NA |



Cuadro 3. Datos para regresión logística. Odds Ratio (OR), intervalo de confianza del 95% (IC95%), No Aplica (NA)

Para el “sitio de infección”, ya sea meníngeo o miliar, se obtuvo el OR= 27.34 (3.06 -731.84) siendo significativo con una $p= 0.0119$.

El coeficiente de regresión logística para “tiempo de tratamiento” (-1.44 (-3.2 a -0.45)) con una $p= 0.0338$.

Discusión:

La literatura mundial reporta una prevalencia de tuberculosis ocular en el 1.4-1.8%^{11, 14} de los pacientes con tuberculosis, mientras que la prevalencia en este protocolo fue de 11.6% en una muestra de 60 pacientes, resultando mayor a la ya reportada; probablemente influenciada endemidad de tuberculosis sistémica en nuestro estado. Secundario a la baja prevalencia de la tuberculosis ocular a nivel mundial, hay alta variabilidad en el reporte de la manifestación ocular más frecuente, así como el sitio primario de infección asociado a estas manifestaciones.

En este protocolo las manifestaciones oculares con mayor prevalencia se encontraron en segmento posterior con mayor asociación a tuberculosis meníngea y tuberculosis miliar similar a lo que se describe en el estudio de Demirci, et. Al en el 2004 en donde la lesión mas frecuente fue una masa coroidea seguido de la presencia de coroiditis multifocal¹³, la tuberculosis meníngea se ha reportado con mayor frecuencia asociada a tubérculos coroideos en los estudios de Tejada P. de 1994 y Mehta S. del 2004, ellos también reportan baja prevalencia de tuberculoma sin la presencia de manifestaciones sistémicas de tuberculosis^{23, 26}. Por otro lado en la revisión de Gupta del 2007 se reporta mayor asociación de manifestaciones en segmento anterior en casos de tuberculosis miliar¹⁷. En el estudio de Gogia V. (2019) se reporta que la tuberculosis pulmonar como sitio primario de infección tiene mayor asociación a presencia de manifestaciones oculares⁶.

Es posible que la prevalencia de manifestaciones oculares en pacientes con tuberculosis meníngea pudiera estar sesgada debido a la alta morbimortalidad de la patología y en muchas ocasiones pase infradiagnosticada por lo que no se hayan valorado e incluido algunos pacientes en este protocolo.

Según el estudio retrospectivo de Salil Mehta del 2009²⁴, se encontró una prevalencia superior a la reportada en otros estudios, llegando a 6.4%, por lo que al hacer

un análisis de los factores asociados, encontraron que la inmunosupresión previa al estado infeccioso por tuberculosis era el principal factor para la presencia de manifestaciones oculares ($p = 0.005$). Se englobó en la categoría de inmunosupresión al diagnóstico de VIH, inmunosupresión farmacológica por trasplante renal, ERC en hemodiálisis y DM, como inmunosupresión; sin embargo, no encontró relación estadística significativa con la presencia de DM. En nuestro protocolo se obtuvo $p = 0.67$ en pacientes con DM, $p = 0.060$ para VIH, $p = 0.32$ para ERC y $p = 0.14$ para enfermedades reumatológicas, al analizarse contra pacientes sin dicha comorbilidad.

Ninguno de los valores obtenidos fue significativo de manera individual, sin embargo, se obtuvo una $p = 0.0238$ al analizar a los pacientes que presentaron comorbilidades contra los pacientes sin comorbilidades.

Este mismo estudio menciona el diagnóstico temprano como factor asociado a la reducción de mortalidad, aunque no se realizó ninguna asociación con la presencia de manifestaciones oculares. Por otro lado el estudio de Gupta del 2007 hace mención a la resolución de manifestaciones oculares dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento, lo cual concuerda con nuestros hallazgos¹⁷; esto concuerda con los hallazgos en nuestro estudio, al no encontrar manifestaciones oculares posterior a los 2 meses de tratamiento.

Como bien es sabido el tratamiento definitivo para la tuberculosis ocular es el manejo sistémico con DoTBAL, siendo los fármacos de primera línea, cumpliendo un gran total de 6-18 meses; esto da un amplio rango de posibilidad para presentar manifestaciones oculares. Según el estudio retrospectivo de cohortes publicado por Tomkins-Netzer (2018)²⁷, el tratamiento sistémico exitoso de tuberculosis reduce el riesgo de recidivas de manifestaciones oculares, la dosis de tratamiento establecida no siempre logra ser efectiva en todos los pacientes por lo que en el estudio prospectivo en población mexicana realizado por Medellín Garibay SE et al. (2019) se realizó un análisis de concentraciones séricas de isoniazida para poder determinar la dosis necesaria de



fármaco en cada paciente para lograr un adecuado control de la tuberculosis. Se determinó que dosis menores a 4 µg/ml aumentan el riesgo de falla terapéutica²².

En este estudio no se logra tener una muestra poblacional significativa para lograr determinar una relación de las concentraciones y la presencia de manifestaciones oculares.

Limitaciones

La principal limitante de este estudio fue el tiempo, ya que con mayor tiempo se lograría captar mayor número de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, permitiendo aumentar la probabilidad de encontrar manifestaciones oculares por tuberculosis activa. De igual manera, se podría dar seguimiento a éstos para lograr analizar los efectos del tratamiento sistémico, con relación al tiempo y éxito de este, con las manifestaciones oculares.



Conclusiones:

En este estudio se logró denotar una marcada tendencia de manifestaciones oculares en pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea con una $p=$ de 0.0042, en el análisis de regresión logística se encuentra un OR 27.34 (3.06 -731.84) para el sitio de infección miliar o meníngea, asociándose a una probabilidad de presentar manifestaciones oculares de casi 30 veces más que otro sitio de infección; por lo que podemos concluir que todo paciente con este diagnóstico debe recibir una valoración oftalmológica en busca de manifestaciones oculares asociadas.

Los pacientes que se encontraron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento presentaron una $p=0.0049$ y en el análisis de regresión logística podemos observar un coeficiente de regresión logística negativo, lo que nos lleva a pensar que hay menor probabilidad de presentar manifestaciones oculares entre mayor tiempo de tratamiento tenga el paciente.

Al analizar los datos de las comorbilidades pudimos observar que ninguna de las comorbilidades, de manera aislada, presentó significancia estadística, sin embargo se pudo observar mayor tendencia a presentar manifestaciones oculares en pacientes con el diagnóstico de VIH, sobre otras comorbilidades. De igual forma se encontró una $p=0.0238$ al analizar a los pacientes con cualquier comorbilidad contra los pacientes sin alguna comorbilidad, por lo que la presencia de una comorbilidad aumenta el riesgo de presentar manifestaciones oculares.

En este estudio no se logró encontrar una relación con la concentración farmacológica al momento de la valoración oftalmológica.



Universidad autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para Obtener el Diploma de la Especialidad de Oftalmología

Este protocolo sirve como base para un estudio prospectivo de estos pacientes y valorar el efecto de las concentraciones séricas y sus cambios en estas para la prevalencia de manifestaciones oculares y el control de la patología base.

Referencias bibliográficas.

1. Agrawal R, Gunasekeran DV, Grant R, Agarwal A, Kon OM, Nguyen QD, et al. Clinical features and outcomes of patients with tubercular uveitis treated with antitubercular therapy in the collaborative ocular tuberculosis study (COTS)-1. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(12):1318–27.
2. Agrawal R, Testi I, Bodaghi B, Barisani-Asenbauer T, McCluskey P, Agarwal A, et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis—Report 2: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Anterior Uveitis, Intermediate Uveitis, Panuveitis, and Retinal Vasculitis. *Ophthalmology [Internet].* 2021;128(2):277–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.052>
3. Agrawal R, Testi I, Mahajan S, Yuen Y Sen, Agarwal A, Kon OM, et al. Collaborative Ocular Tuberculosis Study Consensus Guidelines on the Management of Tubercular Uveitis—Report 1: Guidelines for Initiating Antitubercular Therapy in Tubercular Choroiditis. *Ophthalmology [Internet].* 2021;128(2):266–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.008>
4. Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, Bhade SR, Kaul CL, Panchagnula R. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. *Int J Pharm.* 2004;276(1–2):41–9.
5. Babalik A, Mannix S, Francis D, Menzies D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J.* 2011;18(4):225–9.
6. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of Anti-Tubercular Therapy in Uveitis With Latent/Manifest Tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(5).
7. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bambery P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology [Internet].* 2012;119(11):2334–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.034>



8. Biswas J, Badrinath SS. Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. *Int Ophthalmol*. 1995;19(5):293–8.
9. Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol*. 1996;20(4):223–8.
10. Bonfioli AA, De Miranda SS, Campos WR, Orefice F. Tuberculosis. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(3):169–75.
11. Bouza E, Merino P, Munoz P, Sanchez-Carrillo C, Yanez J, tuberculosis CCO. A prospective study in a general hospital. Vol. 76, *Medicine (Baltimore)*. 1997. p. 53–61.
12. Dalvin LA, Smith WM. Orbital and external ocular manifestations of *Mycobacterium tuberculosis*: A review of the literature. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016;4:50–7.
13. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):78–89.
14. Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol*. 1967;64(4):742–8.
15. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642–56.
16. Gogia V, Venkatesh P, Garg SP, Takkar B, Sheemar A. Patterns of uveitis in patients with proven systemic (pulmonary and extrapulmonary) tuberculosis. *Int Ophthalmol [Internet]*. 2019;39(8):1665–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0989-9>
17. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular Tuberculosis-An Update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6):561–87.
18. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular Signs Predictive of Tubercular Uveitis. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 2010;149(4):562–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.11.020>
19. Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(2):131–6.
20. Jabs DA, Belfort R, Bodaghi B, Graham E, Gupta V, Holland GN, et al.

- Classification Criteria for Tubercular Uveitis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2021;228:142–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.040>
21. McIlleron H, Wash P, Burger A, Norman J, Folb PI, Smith P. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1170–7.
 22. Medellín-Garibay SE, Huerta-García AP, Rodríguez-Báez AS, Magaña-Aquino M, Ortiz-Álvarez A, Portales-Pérez DP, et al. A population approach of rifampicin pharmacogenetics and pharmacokinetics in Mexican patients with tuberculosis. *Tuberculosis* [Internet]. 2020;124:101982. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101982>
 23. Mehta S. Ocular lesions in acute disseminated tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(4):311–5.
 24. Mehta S. Risk factors for the development of ocular tuberculosis in patients with disseminated tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(5):319–21.
 25. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs*. 2002;62(15):2169–83.
 26. Tejada P, Mendez MJ, Negreira S. Choroidal tubercles with tuberculous meningitis. *Int Ophthalmol*. 1994;18(2):115–8.
 27. Tomkins-Netzer O, Leong BCS, Zhang X, Lightman S, McCluskey PJ, Lee AJ, et al. Effect of Antituberculous Therapy on Uveitis Associated With Latent Tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2018;190:164–70.
 28. Tripathy K, Chawla R. Choroidal tuberculoma. *Natl Med J India*. 2016;29(2):106.
 29. Tsui J, Ho M, Lui G, Li T, Chen L, Lu L, et al. The clinical presentation and treatment outcomes of ocular tuberculosis: a 5-year experience in an endemic area. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2021;41(9):3199–209. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01886-y>
 30. Vasconcelos-Santos D V., Zierhut M, Rao NA. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis diagnostic tools for tuberculous uveitis D. V. Vasconcelos-Santos, M. Zierhut, and N. A. Rao. *Ocul Immunol Inflamm*.



2009;17(5):351–5.

31. Wakabayashi T. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan Toshiko. *Ocul Immunol Inflammation*. 2003;11:277–86.
32. WHO. *Global Tuberculosis Report*. 2019.
33. Yu HG. *Inflammatory and Infectious Ocular Disorders*. Springer; 2019. 9–17 p.
34. Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, Cole ST, Abubakar I, et al. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: Needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):327–40.

ANEXO 1. CARTA DE CONCENTIMIENTO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO" DIVISIÓN DE OFTALMOLOGÍA

PACIENTE ADULTO

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN | |
| FACTORES ASOCIADOS A MANIFESTACIONES OCULARES DE TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN MEXICANA DEL HOSPITAL CENTRAL, SLP, MEXICO | |
| Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN | PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO |
| 27-22 | 20 Abril 2022 - 20 Abril 2023 |
| INVESTIGADOR PRINCIPAL | ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL |
| Claudia Karina Martínez Hernández | Departamento de Oftalmología División de Cirugía Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" |
| CO-INVESTIGADOR | ADSCRIPCIÓN DEL CO-INVESTIGADOR |
| Dra. Ana Cristina Diaz Hinojosa | Departamento de Oftalmología División de Cirugía Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí |



| | |
|-------------------------------------------------------|--|
| FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |
| Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE | |

Objetivos y justificación del estudio.

El Departamento Oftalmología de la División de Cirugía del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto está realizando una investigación con el objetivo de determinar factores asociados a presentación de manifestaciones oculares en pacientes con tuberculosis activa.

Este estudio busca encontrar factores que mayor riesgo presenten para presentar manifestaciones oculares y así poder identificarlos al momento del diagnóstico para evitar complicaciones oftalmológicas irreversibles

Selección de participantes para el estudio de investigación.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su condición de salud y la importancia de llevar un adecuado apego a su tratamiento antituberculoso y las posibles manifestaciones oculares asociadas a esta patología.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio porque fue diagnosticado con tuberculosis activa

Para realizar este estudio, se incluirá la totalidad de pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa durante un periodo de 7 meses iniciando el 1 de abril 2022 hasta el 1 noviembre 2022 y se realizará en el servicio de consulta externa de Oftalmología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". Los pacientes seleccionados tendrán una valoración oftalmológica completa en busca de manifestaciones oculares asociadas a esta patología.



Participación voluntaria o retiro del estudio.

Usted ha sido invitado a participar debido a las características de su condición médica, es decir, debido a las molestias, resultados de la revisión médica y de los análisis o estudios que se le han realizado para diagnosticar su condición que es tuberculosis activa.

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en libertad de no participar o de retirarse a participar en este estudio y esta decisión no afectará de ninguna forma el tratamiento médico que reciba en la institución para su condición. Si decide participar, usted puede retirar o anular el consentimiento que ahora firma, en cualquier momento y sin necesidad de justificación alguna. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo a la Dra. Claudia Karina Martínez Hernández o a la Dra. Ana Cristina Díaz Hinojosa, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio.

Información para el sujeto de investigación.

La tuberculosis es una infección que puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, usualmente se presenta en pulmón y puede extenderse fuera de éste. Podemos encontrar lesiones y manifestaciones oculares que pueden generar alteraciones visuales permanentes.



Debido a que esta infección puede viajar por sangre, podemos encontrar las lesiones oculares en cualquier parte del ojo y se pueden presentar como: aumento de la presión del ojo, visión borrosa, destellos o sombras, dolor ocular y ojo rojo entre otras cosas.

Para poder encontrar estas manifestaciones es necesario hacer un examen de los ojos por parte de un médico oftalmólogo. Este examen se realiza en el consultorio y no necesita instrumentalización a otra instalación u otros equipos. Es un examen no invasivo que únicamente utiliza medicamentos en la superficie del ojo para completar una adecuada y completa valoración.

Procedimientos a los que se someterá el sujeto de investigación.

Si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, la Dra. Claudia Karina Martínez Hernández, para que pueda resolver sus dudas.

Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, antecedentes personales patológicos, como el tiempo que tiene con síntomas, tiempo de tratamiento, alguna comorbilidad que presente y alteraciones visuales que haya notado; en una entrevista de aproximadamente 15 minutos, que realizará la Dra. Ana Cristina Díaz Hinojosa en el área de Consulta Externa de Oftalmología de éste hospital. Para mantener sus datos anónimos. Se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Además de la entrevista, le solicitaremos su autorización para realizar la valoración de agudeza visual al preguntar sobre unas figuras de diferentes tamaños y valorar cuantas de ellas puede ver, así mismo solicitamos su autorización para la valoración en una lámpara especial en la que se realiza una exploración de la superficie del ojo en busca de inflamación o lesiones también se usará colorante para medir la presión del ojo.

Por último, solicitamos su autorización para la aplicación de una gota de medicamento anestésico, colorante sobre el ojo y una gota para dilatar la pupila, el efecto de este último puede durar de 4-6 horas y es reversible con el paso del tiempo.

Procedimientos y tratamientos alternativos existentes.

Usted no tiene que participar en este estudio para recibir tratamiento contra la infección que tiene. Si decide no participar en este estudio, puede continuar su seguimiento y tratamiento como hasta el momento.

Compromisos por parte del participante durante el estudio.

Si usted accede a participar en este estudio, tiene las siguientes responsabilidades:

En relación con las citas/visitas y procedimientos del estudio:

- Seguir las instrucciones de los investigadores del estudio
- Asistir a todas las citas del estudio. Si es necesario faltar a una cita, debe contactar al investigador del estudio para reprogramar su cita.
- Realizar las actividades requeridas según lo indicado, por ejemplo, llenar cuestionarios y cooperar en la exploración.

Beneficios para el sujeto de investigación y/o sociedad.

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta valoración. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Oftalmología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Potenciales riesgos para el sujeto de investigación.

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómodo, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

No se han reportado efectos secundarios graves resultando de exploración ocular y el uso de estos medicamentos en gotas. Sin embargo, en el remoto caso de que sintiera alguna otra molestia generada por la investigación, es necesario notificarla inmediatamente a la Dra. Ana Cristina Díaz Hinojosa quien se encargará de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted.

Gastos y costos derivados de su participación en el estudio.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y su participación no generará ningún costo para usted y/o el hospital adicional al que requiera su atención habitual, ya que estos gastos serán cubiertos por el presupuesto de este estudio de investigación.

Consideraciones Éticas.

Este estudio se considera de riesgo mínimo debido ya que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán los autorice a realizar la exploración ocular y la aplicación de 3 fármacos en la superficie del ojo.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética



(CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás participantes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Confidencialidad de la información.

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan los factores que mayor asociación tengan de presentar manifestaciones oculares en pacientes con tuberculosis activa. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas los participantes se presentarán de forma anónima de tal manera que no podrán ser identificados.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesario por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados; siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y del beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.





Motivos para finalizar su participación en el estudio.

El investigador puede retirarlo de este estudio por cualquier motivo justificado de acuerdo con el protocolo. Los siguientes son ejemplos de motivos por los cuales usted podría tener que suspender algunas de las actividades relacionadas con el estudio o todas, incluyendo el tratamiento del estudio:

1. Usted desea salir del estudio
2. Usted no sigue las instrucciones.
3. El investigador decide detener el estudio o el desarrollo del tratamiento del estudio.

Compromiso de información sobre su participación en el estudio.

Usted tiene derecho a ser informado y a que sus preguntas sobre su participación en el estudio sean resueltas en todo momento.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre su participación en el estudio usted puede comunicarse con:

Dra. Claudia Karina Martínez Hernández
Departamento de Oftalmología
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel 444 834 2701, Ext. 1702

Dra. Ana Cristina Díaz Hinojosa
Departamento de Oftalmología
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. celular 4442044271



Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel 444 834 2701, Ext. 1710



Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.





Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, la Dra. Claudia Karina Martínez Hernández que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro 27-22 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos la exploración oftalmológica sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización.

___ No doy mi autorización.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado "FACTORES ASOCIADOS A MANIFESTACIONES OCULARES DE TUBERCULOSIS EN POBLACIÓN MEXICANA DEL HOSPITAL CENTRAL, SLP, MEXICO" de manera libre y voluntaria.

| | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|
| NOMBRE DEL PACIENTE | FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE |
| | |
| FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |

| | |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario) | FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL |
| | |
| FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | PARENTESCO |
| | |
| DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL REPRESENTANTE LEGAL | |
| | |





Universidad autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para Obtener el Diploma de la Especialidad de Oftalmología

| | | | |
|------------------------------------------------|------------|---------------------|--|
| NOMBRE DEL TESTIGO 1 | | FIRMA DEL TESTIGO 1 | |
| | | | |
| FECHA | PARENTESCO | | |
| | | | |
| DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1 | | | |
| | | | |

| | | | |
|------------------------------------------------|------------|---------------------|--|
| NOMBRE DEL TESTIGO 2 | | FIRMA DEL TESTIGO 2 | |
| | | | |
| FECHA | PARENTESCO | | |
| | | | |
| DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2 | | | |
| | | | |



(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO



| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dra. Claudia Karina Martínez Hernández INVESTIGADOR PRINCIPAL Departamento de Oftalmología División de Cirugía Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 6592353</p> | <p>Dra. Ana Cristina Díaz Hinojosa CO-INVESTIGADOR DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI CÉDULA PROFESIONAL: 10531069</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, la Dra. Claudia Karina Martínez Hernández que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado "Factores asociados a manifestaciones oculares de tuberculosis en población mexicana del Hospital Central, SLP, México". Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

| NOMBRE DEL PACIENTE | FIRMA DEL PACIENTE |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| | |
| FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |

| NOMBRE DEL TESTIGO 1 | FIRMA DEL TESTIGO 1 |
|-----------------------------------------------------|---------------------|
| | |
| FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |

| NOMBRE DEL TESTIGO 2 | FIRMA DEL TESTIGO 2 |
|-----------------------------------------------------|---------------------|
| | |
| FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO | |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dra. Claudia Karina Martínez Hernández INVESTIGADOR PRINCIPAL Departamento de Oftalmología División de Cirugía Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" CÉDULA PROFESIONAL: 6592353</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|





Universidad autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para Obtener el Diploma de la Especialidad de Oftalmología