

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

ANÁLISIS CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE LOS PACIENTES
COINFECTADOS CON TUBERCULOSIS Y EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON
1986-2000

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Carlos Julio Azuaje Tovar

DIRIGIDA POR:

Doctor Albert Pahissa i Berga

BARCELONA, 2003

Dedico este trabajo a mis padres, mi tía, mis hermanos Pablo, Juan Carlos, Miguel Alejandro, Jesús Antonio, María Teresa y Carlos José; y a la generación de relevo Pablo Enrique, Carlitos, Cecilio y Sophia.

AGRADECIMIENTOS

En un trabajo de esta magnitud son muchas las personas que han contribuido directa o indirectamente y es aquí donde dejo impreso mi gratitud hacia ellas.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Albert Pahissa i Berga, tutor de esta tesis, por acogerme y confiar en mí desde mi llegada al Servicio de Infecciosas. Además de ser un promotor, orientador y estímulo continuo de este proyecto. Sobre todo por ser maestro y guía, ejemplo a seguir.

Al Dr. Joan Gavalda i Santapau por su apoyo incondicional y buenos consejos durante los momentos difíciles. Por ser el hermano mayor de mi carrera.

Al personal administrativo del archivo, en especialmente a Isabel, Amalia y Mary Luz, que con mucha paciencia y buena voluntad, buscaron historias médicas hasta encontrarlas.

A Ana Botia del Instituto Municipal de la Salud por su apoyo en la búsqueda de datos e historias clínicas.

Al Dr. Roberto López Nouel y Lic. Dollys Hurtado Warrick del Centro Médico Docente “La Trinidad” por su amistad, confianza y por ser los responsables de mi aventura por tierras catalanas.

A Maite, José Luis, Honorio y a las enfermeras de consulta externa de Medicina en especial a Antonia y Maribi por guardar, pedir y buscar historias clínicas durante toda la recolección de datos.

A Rosa Violeta Labrador y Montserrat por su asesoramiento en la realización del manuscrito, amigas incondicionales, confidentes y paño de lágrimas.

A la Dra. Nuria Casabona Martinez y Dra. Teresa Español por haber compartidos sus archivos y de esta manera recabar los datos de cultivos, antibiogramas y poblaciones linfocitarias.

A mis compañeras de Hospital de Día, Dra. Marjorie Díaz Ponce y Emilia Mur por su soporte y apoyo durante la realización del estudio.

A María Feijo, Carlos Estañol y las chicas por animarme y escucharme. En especial a María y Carlos por su ayuda en la elaboración y corrección de éste manuscrito.

A Xavi Clusella y Nuria Belvis, amigos y compañeros nocturnos durante las horas de trabajo, estímulos continuos para la culminación de este proyecto.

Al Dr. Benito Almirante y Dr. Vicenç Falco por su apoyo y consejos en la estructuración de este trabajo.

A Lori Hansen por su paciencia y apoyo durante el desarrollo de este proyecto.

A Xavi, Pedro y Maite, compañeros del Laboratorio de Enfermedades Infecciosas, por el apoyo incondicional y estímulo continuo en la elaboración de este trabajo de investigación.

A mi primo Omar por su apoyo y consejos en el desarrollo de este proyecto.

A los amigos y amigas que han escuchado de la “TESIS” y que por fin ven culminado este largo camino.

ÍNDICE

Parte I

INTRODUCCIÓN

1.- Epidemiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	2
1.1.- Epidemiología del VIH en el ámbito mundial	2
1.2.- Epidemiología del VIH en los Estados Unidos de Norteamérica	9
1.3.- Epidemiología del VIH en España	10
2.- Epidemiología de la Enfermedad Tuberculosa	11
2.1.- Epidemiología de la tuberculosis en el ámbito mundial	11
2.2.- Epidemiología de la tuberculosis en los Estados Unidos de Norteamérica	15
2.3.- Epidemiología de la tuberculosis en España	17
2.4.- Epidemiología de la tuberculosis en Catalunya	19
3.- Microbiología y patogénesis de la tuberculosis	20
4.- Co-patogenesis de la tuberculosis y el VIH	23
4.1.- Correlación tuberculosis/VIH	23
4.2.- Dinámica de la transmisión de la tuberculosis	26
4.3.- Progresión de la Infección latente	26
4.4.- Infectividad de la tuberculosis	27
4.5.- Infección reciente con progresión rápida.	28
5.- Manifestaciones clínicas de la tuberculosis en pacientes VIH	29
5.1.- Generalidades	29
5.2.- Parámetros analíticos	30
5.3.- Tuberculosis Pulmonar	31
5.4.- Tuberculosis Extrapulmonar	31
5.4.1.- Enfermedad Linfática	32

	Índice
5.4.2.- Enfermedad Pleural	33
5.4.3.- Enfermedad del Sistema Nervioso Central	35
5.4.4.- Enfermedad Genitourinaria	37
5.5.- Tuberculosis Diseminada	38
6.- Tuberculosis resistente a los fármacos	40
7.- Reinfeción vs. Reactivación	45
8.- Radiología torácica en la tuberculosis	46
8.1.- Patrón radiológico primario	47
8.1.1.- Linfadenopatías	47
8.1.2.- Alteraciones del parenquima pulmonar	48
8.1.3.- Atelectasias	49
8.1.4.- Derrame pleural	49
8.1.5.- Patrón Miliar	50
8.2.- Patrón radiológico post-primario	50
8.2.1.- Infiltrado del Lóbulo superior	51
8.2.2.- Cavitación	51
8.2.3.- Fibronodular	51
8.2.4.- Bronquiectasias y estenosis bronquial	52
8.2.5.- Engrosamiento pleural	52
8.2.6.- Retracción hiliar	52
8.3.- Imágenes radiológicas en pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH	52
9.- Métodos Diagnósticos	54
9.1.- Métodos diagnósticos convencionales	54
9.2.- Procedimientos diagnósticos invasivos	57
9.3.- Tuberculosis con bacteriología negativa en el paciente VIH	59

10.- Fármacos antituberculosos	60
10.1.- Pautas de tratamiento	61
10.2.- Interacción farmacológica entre las rifamicinas y los Inhibidores de la Proteasa	65
10.3.- Interacción farmacológica entre las rifamicinas y los No análogos de Nucleosidos	67
10.4.- Interacción farmacológica entre las rifamicinas y los Análogos de Nucleosidos	68
10.5.- Interacción farmacológica entre otros fármacos antituberculosos y los antirretrovirales.	68
10.6.- Tratamiento directamente observado	69
11.- Profilaxis	70
11.1.- Pautas Profilacticas	70
11.2.- Vacuna B.C.G.	73
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:	75
12.- Justificación	76
13.- Objetivos	77
13.1.- Objetivo general	77
13.2.- Objetivos específicos	77
PACIENTES Y METODOLOGÍA DE ESTUDIO:	78
14.- Pacientes del estudio	79
15.- Datos recabados y definiciones	79
15.1.- Epidemiología de la Tuberculosis	79

15.1.1.- Prueba del PPD	79
15.1.2.- Profilaxis	80
15.1.3.- Clasificación de la tuberculosis	80
15.2.- Patologías asociadas	80
15.3.- Patología Hepática	80
15.4.- Epidemiología de la infección por el VIH	82
15.4.1.- Estadío Clínico – Historia Natural	82
15.4.2.- Enfermedades Oportunistas	83
15.4.3.- Tratamiento Antirretroviral	83
15.5.- Tuberculosis Actual	83
15.5.1.- Fecha de inicio, ingreso y de diagnóstico	83
15.5.2.- Síntomas y signos	83
15.5.3.- Organos afectados	84
15.5.4.- Radiología	84
15.5.5.- Microbiología	84
15.5.5.1.- Citología	85
15.5.5.2.- Sensibilidad y Resistencia	85
15.6.- Tratamiento	85
15.7.- Evolución	85
15.8.- Nuevo Episodio de Tuberculosis	86
16.- Acontecimientos Adversos	86
16.1.- Causalidad	87
16.2.- Intensidad	88
17.- Estudio Estadístico	88

Parte II

RESULTADOS:	89
1.- Características de los pacientes con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	90
1.1.- Datos demográficos	90
1.2.- Factores de riesgo	90
1.3.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta y estadios de la historia natural de la enfermedad	92
1.4.- Parámetros Inmuno-virológicos	94
1.5.- Antecedentes o coinfección con enfermedades oportunistas	95
1.5.1.- Tratamiento profiláctico	97
1.6.- Tratamiento antirretroviral	98
1.7.- Patologías y antecedentes asociados	99
2.- Características Generales de la Tuberculosis	100
2.1.- Presentación clínica	100
2.1.1.- Tiempo de evolución de la infección por VIH y de la tuberculosis	100
2.1.2.- Síntomas y signos	100
2.1.3.- Órganos afectados por la enfermedad tuberculosa	101
2.1.4.- Diagnóstico clínico-anatómico de la tuberculosis	102
2.2.- Pruebas complementarias	103
2.2.1.- Parámetros analíticos	103
2.2.2.- Características de la radiología de tórax	105
2.2.2.1.- Patrón radiológico torácico con afectación pulmonar	106
2.2.2.1.1.- Patrón radiológico primario	107
2.2.2.1.2.- Patrón radiológico post-primario	107
2.3.- Tratamiento antituberculoso	108

2.4.- Evolución	108
2.5.- Epidemiología	109
2.5.1.- Prueba del PPD, previa y actual	109
2.5.2.- Riesgo familiar y de contactos	110
2.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis	111
2.5.4.- Tratamiento profiláctico antituberculoso	111
3.- Características de la tuberculosis desglosada por diagnóstico clínico-anatómico.	112
3.1.- Tuberculosis pulmonar	112
3.1.1.- Presentación clínica	112
3.1.1.1.- Tiempo de evolución de la infección por el VIH y de la tuberculosis	112
3.1.1.2.- Síntomas y signos	113
3.1.2.- Pruebas complementarias	113
3.1.2.1.- Analíticas	113
3.1.2.2.- Características de la radiología de tórax en la tuberculosis pulmonar	114
3.1.2.3.- Diagnóstico microbiológico	117
3.1.3.- Tratamiento antituberculoso en la tuberculosis pulmonar.	117
3.1.4.- Evolución de la tuberculosis pulmonar	118
3.1.5.- Epidemiología de la tuberculosis pulmonar	118
3.1.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis pulmonar	118
3.1.5.2.- Riesgo familiar y de contacto en la tuberculosis pulmonar	119
3.1.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis	119
3.1.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis pulmonar	120
3.1.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis pulmonar	121
3.1.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad	121

3.1.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis pulmonar	122
3.1.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios de tuberculosis pulmonar	123
3.2.- Tuberculosis extrapulmonar	123
3.2.1.- Presentación clínica	123
3.2.1.1.- Tiempo de la evolución de la infección por el VIH y la tuberculosis	123
3.2.1.2.- Síntomas y signos de la tuberculosis extrapulmonar	124
3.2.1.3.- Órganos afectados en la tuberculosis extrapulmonar	124
3.2.2.- Pruebas complementarias	124
3.2.2.1.- Parámetros analíticos	124
3.2.2.2.- Características de la radiología de tórax en la tuberculosis extrapulmonar	125
3.2.2.3.- Diagnóstico microbiológico	128
3.2.3.- Tratamiento antituberculoso	128
3.2.4.- Evolución de la tuberculosis extrapulmonar	129
3.2.5.- Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar	129
3.2.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis extrapulmonar	129
3.2.5.2.- Riesgo familiar y de contacto en la tuberculosis pulmonar	129
3.2.5.3.- Clasificación Internacional de la Tuberculosis	132
3.2.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis extrapulmonar	132
3.2.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis extrapulmonar	133
3.2.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad	133
3.2.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis extrapulmonar	133
3.2.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis extrapulmonar	135

3.3.- Tuberculosis diseminada	136
3.3.1.- Presentación Clínica	136
3.3.1.1.- Tiempo de la evolución de la infección por el VIH y la tuberculosis	136
3.3.1.2.- Síntomas y signos de la tuberculosis diseminada	136
3.3.1.3.- Órganos afectados en la tuberculosis diseminada	136
3.3.2.- Pruebas complementarias	138
3.3.2.1.- Parámetros analíticos	138
3.3.2.2.- Características de la radiología de tórax en la tuberculosis diseminada	138
3.3.2.3.- Diagnóstico microbiológico	140
3.3.3.- Tratamiento antituberculoso	142
3.3.4.- Evolución de la tuberculosis diseminada	142
3.3.5.- Epidemiología de la tuberculosis diseminada	143
3.3.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis diseminada	143
3.3.5.2.- Riesgo familiar y de contacto en la tuberculosis diseminada	143
3.3.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis	144
3.3.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis diseminada	145
3.3.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis diseminada	145
3.3.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad	145
3.3.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis diseminada	146
3.3.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis diseminada	147
3.4.- Comparación de las diferentes variables entre en los diagnósticos clínico-anatómico	148
3.4.1.- Presentación clínica	148
3.4.1.1.- Tiempo de evolución de la infección por el VIH y	

la tuberculosis	148
3.4.1.2.- Síntomas y signos	149
3.4.1.3.- Órganos afectos	149
3.4.2.- Pruebas complementarias	149
3.4.2.1.- Parámetros analíticos	149
3.4.2.2.- Características de la radiología de tórax	150
3.4.2.3.- Diagnóstico microbiológico	151
3.4.3.- Tratamiento antituberculoso	154
3.4.4.- Evolución de la tuberculosis	154
3.4.5.- Epidemiología de la tuberculosis	155
3.4.5.1.- PPD previo y actual en los diferentes diagnósticos clínico anatómicos	155
3.4.5.2.- Riesgo familiar y de contacto en los diferentes diagnósticos clínico-anatómicos.	155
3.4.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis	156
3.4.5.4.- Tratamiento profiláctico de la tuberculosis	156
3.4.6.- Características de la infección por el VIH con tuberculosis	156
3.4.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad	156
3.4.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en la tuberculosis	157
3.4.6.3.- Tratamiento antirretroviral	157
4.- Características de la recaída y de la reinfección de la enfermedad tuberculosa	157
4.1.- Recaída de la enfermedad tuberculosa	157
4.1.1.- Datos demográficos	157
4.1.2.- Presentación clínica	158
4.1.2.1.- Tiempo de evolución de la recaída de la enfermedad tuberculosa	158
4.1.2.2.- Síntomas y signos clínicos	158
4.1.2.3.- Diagnóstico clínico-anatómico	158

4.1.3.- Pruebas complementarias	159
4.1.3.1.- Parámetros analíticos	159
4.1.3.2.- Características de la radiología de tórax en la recaída de la enfermedad tuberculosa	159
4.1.3.3.- Diagnóstico microbiológico	162
4.1.4.- Tratamiento antituberculoso	162
4.1.5.- Evolución de las recaídas de la enfermedad tuberculosa	163
4.1.6.- Características epidemiológicas de la recaída de la enfermedad tuberculosa y la infección por el VIH	163
4.2.- Reinfeción de la enfermedad tuberculosa	164
4.2.1.- Datos demográficos	164
4.2.2.- Presentación clínica	164
4.2.2.1.- Tiempo de la evolución de la reinfeción de la enfermedad tuberculosa	164
4.2.2.2.- Síntomas y signos clínicos	165
4.2.2.3.- Diagnóstico clínico-anatómico	165
4.2.3.- Pruebas complementarias	166
4.2.3.1.- Parámetros analíticos	166
4.2.3.2.- Características de la radiología de tórax en la reinfeción de la enfermedad tuberculosa	167
4.2.3.3.- Diagnóstico microbiológico	169
4.2.4.- Tratamiento antituberculoso	169
4.2.5.- Evolución de la reinfeción de la enfermedad tuberculosa	169
4.2.6.- Características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa y la infección por el VIH	170
5.- Características de la tuberculosis basado en el estado inmunológico	171
5.1.- Datos demográficos	171
5.2.- Presentación clínica	172
5.2.1.- Tiempo de evolución de la infección por el VIH y de la enfermedad tuberculosa	172

5.2.2.- Síntomas y signos clínicos	173
5.2.3.- Órganos afectos	173
5.2.4.- Diagnóstico clínico-anatómico	175
5.3.- Pruebas complementarias	176
5.3.1.- Parámetros analíticas	176
5.3.2.- Características de la radiología de tórax	177
5.4.- Tratamiento antituberculoso	179
5.5.- Evolución	179
5.6.- Características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa basado en el estado inmunológico	180
5.6.1.- PPD previo y actual	180
5.6.2.- Riesgo familiar y de contacto	182
5.6.3.- Profilaxis	183
5.7.- Características de la infección por el VIH basado en el estado inmunológico	183
5.7.1.- Factores de riesgo	183
5.7.2.- Parámetros inmuno-viológicos	183
5.7.3.- Enfermedades Oportunistas	185
5.7.4.- Tratamiento Antirretroviral	186
6.- Características de los Eventos Adversos	186
6.1.- Datos demográficos	186
6.2.- Presentación clínica	187
6.2.1.- Tiempo de evolución del evento adverso	187
6.2.2.- Síntomas y signos clínicos	187
6.2.3.- Diagnóstico clínico	187
6.2.4.- Gravedad y causalidad de los eventos adversos	189
6.3.- Fármacos antituberculosos y toxicidad hepática	190
6.4.- Antecedentes de patología hepática	190
6.5.- Tratamiento antituberculoso efectuado por los pacientes con eventos adversos	191

6.6.- Parámetros inmuno-virológicos de los pacientes con eventos adversos	192
7.- Características de la mortalidad en la población estudiada	192
7.1.- Datos demográficos	192
7.2.- Causas de muertes	192
7.3.- Evaluación de la mortalidad	193
7.4.- Características generales de la población fallecida	193
8.- Microbiología y farmacorresistencia	194
8.1.- Microbiología	194
8.2.- Farmacorresistencia	194
8.2.1.- Resistencia primaria	195
8.2.2.- Resistencia adquirida	195
9.- Evolución de la tuberculosis durante el período 1986-2000	197
DISCUSIÓN:	199
10.- Discusión	200
10.1.- Generalidades	200
10.2.- Tuberculosis pulmonar	211
10.3.- Tuberculosis extrapulmonar	214
10.4.- Tuberculosis diseminada	220
10.5.- Recaída de la enfermedad tuberculosa	224
10.6.- Reinfeción de la enfermedad tuberculosa	226
10.7.- Efectos adversos	229
10.8.- Farmacorresistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	230
10.9.- Evolución de la tuberculosis entre 1986 y 2000	233

	Índice
CONCLUSIONES:	235
11.- Conclusiones	236
ANEXOS	240
Anexo A	241
Anexo B	242
Anexo C	243
Anexo D	244
Anexo E	245
Anexo F	246
Anexo G	247
Anexo H	251
Anexo I	252
BIBLIOGRAFÍA:	253
12.- Bibliografía	254

INTRODUCCIÓN

1.- Epidemiología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH):

1.1- Epidemiología del VIH en el ámbito mundial:

Hace 20 años, la comunidad científica no sabía de la existencia del virus de la inmunodeficiencia humana; es en 1981, cuando en los Estados Unidos de América se detectaron los primeros casos. La epidemia ha ido creciendo de forma vertiginosa en la mayoría de los países y se ha extendido por todo el planeta llegando a niveles de pandemia¹.

Las Naciones Unidas, a través de su programa de prevención de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), estima para el mes de diciembre del 2000 un número total de infecciones acumuladas por el VIH-SIDA de 50,6 millones, 36,1 millones de los cuales están vivos y el 41% serían mujeres, produciéndose 21,8 millones de muertes directamente atribuibles a esta enfermedad².



Entre el 75% y el 80% de las infecciones se han producido por relaciones sexuales no protegidas, siendo más del 75% de ellas por relaciones heterosexuales. El uso compartido de jeringas entre los adictos a drogas por vía parenteral sólo representa el 5% y el 10% del conjunto total de las vías de infección. A pesar de esto, esta vía de contagio es la predominante en muchas regiones occidentales^{2,3}.

Los países africanos al sur del Sahara tienen uno de los mejores sistemas de vigilancia del VIH en el mundo. Ellos han proporcionado la sólida evidencia de que la tasa de infección por el VIH se ha llegado a estabilizar en el Senegal y de que las tasas extremadamente altas de Uganda se han reducido^{3,4}. Sin embargo, en los países sub-saharianos, los adultos y los niños han adquirido el VIH a una mayor velocidad que antes: el número de nuevos infectados durante 1999 fue de 4 millones. Este efecto de aceleración es otra de las características propias de esta gran epidemia en el continente africano². La principal vía de infección continúa siendo las prácticas sexuales de riesgo^{2,3,4,5}.

En conjunto hay ahora, dieciséis países donde uno de cada diez adultos de la población entre 15 – 49 años de edad está infectado por el VIH. En siete de ellos, todos pertenecientes a la zona sudafricana, al menos uno de cada cinco adultos está infectado por el VIH^{2,3,6}. En Botswana, el 35,8% de los adultos están infectados por el VIH, mientras que en Sudáfrica constituyen el 19,9% de la población adulta (12,9% desde hace tan solo dos años). Con un total de 4,2 millones de personas infectadas, Sudáfrica presenta el mayor número de personas que conviven con el VIH/SIDA en el mundo. Mientras que el África occidental está relativamente menos afectada por el VIH, con un prevalencia relativamente baja del 3%^{2,3}. Costa de Marfil ya se encuentra entre los 15 países más afectados del mundo; Nigeria, uno de los países con mayor población del área sub-sahariana, cerca del 5% de la población adulta tiene el VIH. La tasa de infección en el África oriental es una de las más altas del continente y sólo es excedida por las tasas del cono sur africano^{2,3}. Los países más afectados son Etiopía y Kenia con cifras

aproximadas de 15% de la población adulta^{2,3,7}. Sin embargo, muchos países de la región han visto reducir su prevalencia de infección a través de programas de prevención, como es el caso de Uganda, con tasa de 14% durante la primera parte de la década de los 90 y seguida por un descenso importante al 8%. Zambia, otro de los países afectados está siguiendo los pasos de Uganda con la finalidad de mantener la enfermedad bajo control. Aun así, en estos países el VIH ha generado un número importante de enfermos y en los siguientes años muchos adultos enfermarán y morirán en sus propios hogares y comunidades sin la asistencia sanitaria adecuada dada la grave situación política y económica que atraviesan estos países^{2,3}.

La tasa de infección entre las mujeres jóvenes africanas es mucho más alta que la de los varones; en la población situada, alrededor de los 20 años, la tasa de infección fue tres veces más elevada en las mujeres. Esta diferencia es explicada por el hecho que las mujeres adolescentes tienen su primera relación sexual con hombres de más edad, los cuales tienen mayor experiencia sexual, lo cual determina una mayor probabilidad de estar expuesto a la infección por el VIH. Además, se debe a que las mujeres jóvenes se infectan con mayor facilidad durante el coito vaginal con una pareja infectada que los varones. Esto conlleva a que en África las tasas máximas de infección para las mujeres se produzcan a edades más tempranas que en los hombres. Se estima que en esta región del mundo hay 12 mujeres infectadas por cada 10 hombres que viven con la infección³.

En Asia las tasas de infección son bastante bajas si se compara con África. En Indonesia, el cuarto país más poblado, 5 por 10000 viven con el VIH. En Filipinas, es ligeramente superior, 7 por 10000. A pesar de ello, se estima que en el año 2000, han contraído la infección unos 700.000 adultos, 450.000 de ellos varones. Esas estimaciones están en consonancia con los conocidos factores de riesgo de esta región, donde los varones no sólo constituyen la mayoría de los consumidores de droga endovenosas, sino que además, están contribuyendo a impulsar la

transmisión sexual del VIH, en gran parte a través del comercio sexual². Están previstos para diciembre del 2000 que 5,8 millones de personas convivan con la infección².

China y la India juntas cuentan aproximadamente con el 36 % de la población mundial. Esta circunstancia condiciona que, incluso tasas de prevalencia del VIH bajas significan que cifras elevadas de personas vivan con la infección. Así, en la India, donde sólo siete de cada 1000 adultos están infectados por el VIH al principio del milenio, vivían con el VIH/SIDA 3,7 millones de personas. Estas cifras sólo son superadas por Sudáfrica. La epidemia en la India es muy heterogénea, de este modo mientras que algunos estados casi no presentan casos de infección por el VIH, otros han alcanzado tasas de prevalencia en el adulto de 2% y más altas^{2,3,8}.

En Camboya, la propagación del VIH se ve favorecida por la costumbre de los varones de mantener relaciones sexuales preconyugales y extraconyugales generalmente con mujeres dedicadas a la prostitución. Las altas tasas de infección entre las prostitutas y sus clientes masculinos van acompañadas de la transmisión del virus a las esposas. Pero existen indicios tempranos de que algunos programas pilotos de prevención están dando como resultado un mayor uso de preservativo por parte de la población masculina^{3,8}.

En América latina la infección por el VIH es muy heterogénea. La mayor parte de la transmisión en los países de Centroamérica y la costa del Caribe se producen a través de la relación heterosexual. En Brasil también se está produciendo una mayor transmisión heterosexual, pero hay además unas tasas muy altas de infección entre los varones homosexuales y entre los consumidores de drogas endovenosas². En México, Argentina y Colombia, la infección está confinada, prácticamente a estas subpoblaciones. Los países andinos son los menos afectados actualmente por la infección por el VIH, aunque se han registrado comportamientos de riesgo en la población³.

Los países de América Latina con las tasas de prevalencia más altas se encuentran en la parte caribeña del continente. Más del 7% de las mujeres embarazadas en las ciudades de Guyana dieron positivo en la prueba del VIH en 1996. Las encuestas realizadas entre las prostitutas de Georgetown, mostraron que el 46% de las mujeres que trabajaban en la calle o prostíbulos estaban infectadas por el VIH y más de un tercio declaró que no utilizaba preservativo con los clientes³.

En Honduras, Guatemala y Belice, también está creciendo rápidamente la infección entre la población heterosexual, con tasas de prevalencia del VIH en adultos de la población general del 1% al 2%. En diversas ciudades de Honduras, entre una quinta y una décima parte de las prostitutas están infectadas. En algunos subgrupos étnicos, principalmente en la costa del Caribe, la prevalencia entre los hombres y mujeres de 15 a 39 años supera el 8% y las tasas entre los hombres y las mujeres de 20 a 30 años son el doble de altas. En Guatemala, la infección por el VIH sigue tendencias similares, con tasas de infección más elevadas entre las mujeres embarazadas y prostitutas de las ciudades costeras y la capital que en las ciudades del interior del país^{2,3}.

En México la población más afectada es la homosexual. Actualmente, más del 14% de ellos están infectados. Sin embargo, las tasas de VIH en las mujeres embarazadas son extremadamente bajas, menos de una entre cada 1000 mujeres en edad de procrear está infectada. Incluso entre las prostitutas de ciudad de México, la tasa de prevalencia está por debajo del 1%^{3,9}.

En la región andina, existe una baja prevalencia de la infección por el VIH entre los heterosexuales. En Colombia y Venezuela la infección es más común en las regiones costeras que en las montañosas¹⁰. Las prostitutas presentan cifras por debajo del 2%. Se registran tasas similares en Perú y Bolivia. En esos países la prevalencia de la infección por el VIH entre los homosexuales es elevada. En Argentina, por lo general, se observan tasas elevadas de la infección por el VIH entre los adictos a drogas

endovenosas y homosexuales, pero una prevalencia media relativamente baja, del 0,4%, entre las mujeres embarazadas^{2,3}.

Las islas del Caribe sufren una epidemia sólo superada por el África subsahariana. En Haití, más del 5% de la población adulta convive con el VIH y en las Bahamas, la tasa de prevalencia en ese grupo de población es superior al 4%. En la República Dominicana, uno de cada 40 adultos está infectado por el VIH, mientras que en Trinidad y Tobago la infección afecta a uno de cada 100 adultos. En el otro extremo del espectro están Santa Lucía, las Islas Caimán y las Islas Vírgenes Británicas, donde menos de una entre cada 500 mujeres embarazadas dio positivo en la prueba del VIH. En la mayoría de los países afectados del Caribe, la propagación se atribuye a relaciones heterosexuales sin protección, aunque las infecciones asociadas a un consumo de drogas endovenosas también son comunes en algunos lugares como Puerto Rico. También se han registrado tasas elevadas entre las poblaciones reducidas de homosexuales de las islas de Haití y Jamaica^{2,3,7}.

Las epidemias entre la población heterosexual de la infección por el VIH en el Caribe están provocadas por la combinación de la actividad sexual precoz e intercambio de pareja frecuente entre los jóvenes^{2,3}.

Hasta Junio del 2000 se habían declarado en Europa 236.406 casos de SIDA, el 17,3% corresponde a mujeres (40.841) y el 3,8% a casos pediátricos (9.047, menores de 13 años). Las principales formas de transmisión para los hombres son los contactos homosexuales (41,3%), el uso de drogas endovenosas (39,5%) y los contactos heterosexuales (10,8%). Es de destacar que la importancia relativa de las vías de transmisión no se distribuyen de manera homogénea en todo el continente; en el norte de Europa predominan los contactos homosexuales como vía principal de contagio, mientras que en el sur el uso de drogas endovenosas es la vía de transmisión más habitual^{3,11}.

En Europa Occidental, la tasa de incidencia de SIDA durante 1999 fue de 25 casos por millón de habitantes; aproximadamente ocho veces más alta que el centro y el oriente de Europa³. La incidencia de SIDA ha comenzado un descenso paulatino que se inició en 1996 y que continúa en el 2000. La misma tendencia se da en la incidencia de muertes por el VIH/SIDA. El efecto de la terapia altamente efectiva, iniciada a partir de 1996, explica la disminución de estos indicadores. La incidencia de SIDA ha disminuido en todos los países excepto en Portugal donde la tasa es aún muy alta (101 por millón para 1999)^{2,3}. Además, se ha observado un descenso progresivo de la tasa de nuevos casos de infección por VIH; ésta ha disminuido desde 52 casos por millón de habitantes en 1993 a 44 casos por millón de habitantes en 1999. Sin embargo, hay que destacar que es una tendencia general, que se distribuye de forma heterogénea entre los diferentes países^{3,12}.

En Europa Central, la infección por el VIH es ligeramente epidémica. En 1999 la incidencia de SIDA era de 3,5 por millón de habitantes y la tasa general de nuevos casos de infección por el VIH se mantuvo en cifras relativamente bajas (7,3 casos por millón de habitantes). Los casos pediátricos de la región representan el 29% de los descritos entre 1997 y 2000. Muchos de estos pacientes fueron diagnosticados en Rumania donde niños habían sido infectados a principios de los 90 a través de transfusiones o inyecciones múltiples con equipo médico mal esterilizado. El número de casos diagnosticados entre los adictos a drogas endovenosas persiste estable³.

En Europa Oriental la tasa de nuevos diagnósticos de infección por el VIH descrita para 1999 alcanzó la cifra de 104 casos por millón de habitantes, fue dos veces más alta que de la Europa Occidental y 14 veces más elevada que de la Europa central. El mayor incremento se produjo en los países integrantes de la antigua Federación Rusa. Los adictos a drogas endovenosas representan el 62% de los nuevos casos, incrementándose un 60% en los últimos dos años. El número de casos atribuibles a relaciones heterosexuales ha ido incrementándose de manera acentuada,

Constituyó un 145% entre 1996 y 1999. Este fenómeno, de aumento de nuevos casos de infección por el VIH en una región donde la prevalencia del SIDA es relativamente baja (2,4 casos por millón de habitantes), nos obliga a reflexionar de que probablemente existe un gran número de personas que no se han diagnosticado o bien que no se han declarado^{2,3}.

1.2.-Epidemiología del VIH en EUA:

El SIDA en los Estados Unidos (EUA) es una enfermedad de declaración obligatoria. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) señaló que para Junio del 2000 había 753.907 personas con el diagnóstico de SIDA. De este grupo, 728.694 (96,7%) son adultos y/o adolescentes. Dentro de este último grupo el número total de muertes por SIDA fue de 438.795 personas, con una tasa global del 62%^{3,13}.

La incidencia de SIDA aumentó de forma impresionante desde que se describió por primera vez en Junio de 1981. De los casos conocidos hasta la fecha, el 8% se produjo entre 1981 y 1987, el 36% entre 1988 y 1992, y en el periodo comprendido entre 1993 y 1995 se produjo el 46%^{9,3,13,14}. Finalmente, entre 1996 y 1999, han disminuido tanto la incidencia como la mortalidad por el SIDA. Esta importante reducción está asociada al uso de la terapia antirretroviral altamente efectiva. Sin embargo, a partir de finales de 1999, el ritmo de disminución se ha detenido; el número de nuevos casos y muertes se ha estabilizado con ligeras fluctuaciones^{3,13}.

La incidencia y la proporción de casos de SIDA en mujeres están en fase de aumento constante. Los nuevos casos en sexo femenino constituyeron un 20% de todos los pacientes notificables para Junio del 2000. En relación con el 8% observado en el periodo 1981 – 1987. La etnia más afectada es la negra, donde un 58% de los casos pertenecían al sexo femenino. Casi todos los enfermos provenían de centros urbanos ubicados en la zona noreste de EUA^{3,13}.

Las relaciones homosexuales constituye la principal vía de transmisión en un 60% de los casos de SIDA. Sin embargo, la incidencia en este grupo ha venido disminuyendo por la implementación de normas preventivas. En contraposición, algunos estudios han demostrado un aumento en el grupo de homosexuales jóvenes, así como una recaída en la actividad sexual de alto riesgo entre homosexuales de mayor edad que inicialmente habían modificado sus conductas sexuales en reacción a la epidemia del VIH/SIDA^{3,5,13}.

1.3.- Epidemiología del VIH en España:

El primer caso de SIDA en España fue diagnosticado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona en el año 1981 no detectándose nuevos casos hasta finales del año 1984¹⁵. Este hecho evidencia la lenta progresión en el número de casos al principio de la epidemia. Sin embargo, el surgimiento de nuevos criterios clínicos ha ido incrementando el número de casos^{16,17,18}. Hasta la fecha se han acumulado un total de 59.466 casos de SIDA, de los cuales el 81% en hombres. Presentando una de las tasas de incidencia mas alta de Europa, (72,3 casos por millón de habitantes). La distribución varía de forma importante entre las diferentes comunidades autónomas, siendo las más afectadas Baleares, Madrid, el País Vasco y Cataluña¹⁹.

El uso de drogas endovenosas es la principal vía de transmisión del virus (59%) tanto en hombres como en mujeres. La transmisión asociada a las relaciones heterosexuales y homosexuales constituye un 20 % y 12% de casos respectivamente¹¹. Pero es de destacar que en nuestro medio el uso de las drogas esta relacionado aproximadamente con el 80% de los casos de transmisión heterosexual. Es decir, que algún miembro de la pareja usa drogas o ha tenido relaciones sexuales con adictos a drogas endovenosas^{16,18,20}.

En España, al igual que en otros países, la población joven es la más afectada, de forma que el 74% de los pacientes adultos se han

diagnosticado entre los 25 y 39 años. Al inicio de la epidemia, este grupo de población en concreto, incremento su tasa de mortalidad siendo el SIDA la causa principal del aumento. Al analizar los datos de 1993 y 1994, el SIDA figura como la causa de muerte que experimentó mayor incremento tanto en el hombre como en la mujer^{16,17}. La introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (1996) ha incrementado la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH, al igual que ha sucedido en otros países del mundo occidental. Esto explica en gran parte el descenso que ha experimentado, tanto las tasas de mortalidad como la de nuevos casos^{21,22,23}.

Durante el año 2000 se diagnosticaron, 2511 casos nuevos de SIDA, con una reducción respecto a 1999 del 13%. Este retroceso mantiene la tendencia iniciada a finales de 1995. La mayor reducción se produjo durante los años 1996 y 1997, mientras que los últimos años el descenso se ha ido estabilizando¹⁹. Cabe recordar que el SIDA es una fase tardía de la historia natural de la enfermedad y por lo tanto no refleja necesariamente la incidencia actual de nuevas infecciones. En cualquier caso, el descenso en la incidencia del SIDA es un dato positivo que indica una mejoría importante en el pronóstico y calidad de vida de las personas infectadas por el VIH^{19,24}.

2.- Epidemiología de la Enfermedad Tuberculosa:

2.1.- Epidemiología de la Tuberculosis en el Ámbito Mundial:

En el siglo XIX y parte del siglo XX, se consideró la tuberculosis como una enfermedad típica de los hipersensibles, virtuosos, talentosos y apasionados..... que luego morían en soledad y apartados del mundo que los rechazaba²⁵.

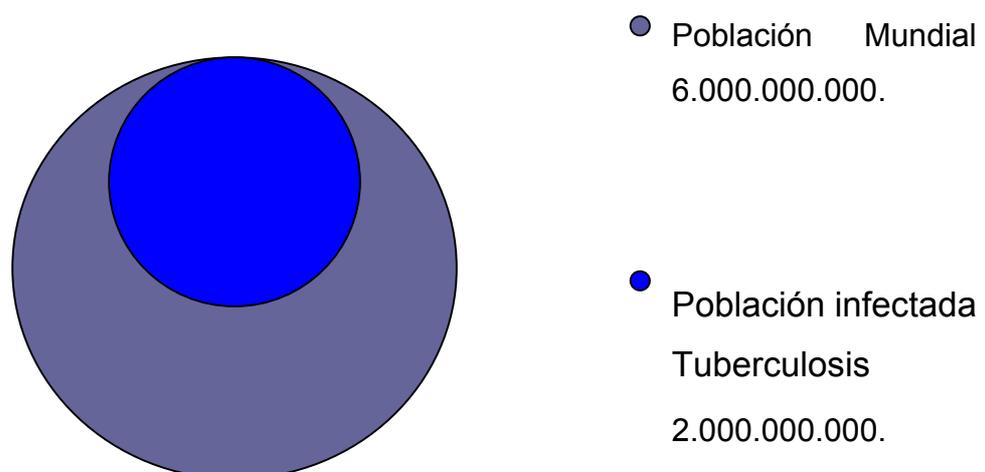
A mediados de la década de los 80 se da un resurgimiento de los casos de tuberculosis a nivel mundial que nos llevaron a la puerta de un nuevo período de auge de esta terrible enfermedad. Fue el momento en que la

tuberculosis, dejó de disminuir en los países desarrollados, y contrariamente a lo que se esperaba, inició un incremento progresivo. En otras regiones más pobres del mundo, especialmente África Central y Asia del Sur, la enfermedad ya se encontraba fuera de control desde hacía varios años. Ésta fue la razón por la que en 1993 la Organización Mundial de la Salud declaró a la tuberculosis como ENFERMEDAD EMERGENTE²⁶.

Se calcula que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, lo que equivale a 2 billones de personas (ver diagrama 2). Estimándose en unos 100 millones los casos nuevos infectados anualmente. Se prevé que entre 8 y 10 millones de la población infectada desarrollarán la enfermedad y que unos 3 millones de personas por año, morirán por esta causa^{27,28,29}.

La Organización Mundial de la Salud y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC), calculó que la tuberculosis es la responsable del 27% de los fallecimientos previsibles a nivel mundial²⁹.

DIAGRAMA 2: NIVELES DE INFECCIÓN DE TUBERCULOSIS EN EL 2000.



Existen una serie de causas bien establecidas que explican el resurgimiento de la tuberculosis:

Cambio Demográficos:

La mayor incidencia de la tuberculosis en el mundo se encuentra en África Central, con una tasa de muerte que excede el 200 por 100.000 habitantes por año. Le sigue muy de cerca Asia del Sur, particularmente la India donde la tasa de muerte se sitúa entre 100 y 200 por 100.000 habitantes por año. Son estas áreas del mundo, donde el incremento de la población infectada es el más importante. Por ejemplo, en la India se estima un incremento del 75% para los próximos 30 años^{29,30}.

La Amenaza VIH/SIDA:

En muchos lugares de África el riesgo de morir de SIDA es del 50% y la tuberculosis es la causa más común de muerte en estas poblaciones³⁰. La epidemia del SIDA, sobrepasó hace mucho tiempo la capacidad de los servicios de salud de los países subsaharianos. En esta población la tuberculosis es la causa más común de muerte materna, inclusive mayor a la suma de las otras causas de muerte materna³¹. El riesgo de que el VIH se extienda por Asia, al igual que lo hizo por África, mantiene en alerta a todas las organizaciones de salud internacional. La infección por el VIH en la India y Tailandia esta llegando a niveles epidémicos. El gobierno Indio y los gobiernos de los distintos estados que componen ese país han emprendido programas de prevención para reducir las prácticas sexuales de riesgo. La India podría disminuir sus tasas de infección por el VIH en los grupos particularmente expuestos y evitar una epidemia general^{3,32,33}.

Pobreza:

La asociación entre pobreza y tuberculosis está bien establecida. Aún entre los países desarrollados las tasas elevadas de tuberculosis se encuentra en los estratos más pobres de la sociedad^{34,35}. A nivel mundial, en los pasados 15 años, el número de personas que viven con menos de un dólar/día (definición de pobreza absoluta) se ha incrementado en 75%, pasando de un billón a tres billones de personas. Más del 75% de los cuales son mujeres³⁵.

Cierre de los Programas Antituberculosos:

La gran mayoría de las personas que sufren de tuberculosis en el mundo viven en los países con los sistemas de salud más deficientes. Gran parte de esta población no completa las pautas terapéuticas. El abandono precoz del tratamiento trae como consecuencia la recaída de la enfermedad y el riesgo de la aparición de microorganismos resistentes. La mayoría de los programas que aseguraban un buen cumplimiento fueron perdiendo fuerza en muchos de los países a lo largo de la década de los 80^{29,32,34}.

Inmigración:

Dentro de los países desarrollados la inmigración es un factor que ha contribuido de forma importante al incremento de casos de tuberculosis. En Inglaterra el 60% de los casos están ubicados en grupos de inmigrantes, en su mayoría provenientes de la India^{35,29}.

La tuberculosis esta fuera de control en muchos países del mundo, con un incremento desmesurado de casos. Este incremento es multifactorial. Se estima que en el año 2000, 3,5 millones de personas morirán por esta causa^{32,35}.

2.2.- Epidemiología de la Tuberculosis en los Estados Unidos:

En los Estados Unidos entre las décadas de los 50 y 80 hubo un descenso sostenido del número de casos de tuberculosis; con un promedio de disminución del 6% anual, hasta llegar en 1985 a 9,3 casos por 100.000 habitantes³⁶. Sin embargo, entre 1985 y 1992 hay un ascenso mantenido y la incidencia anual de tuberculosis en la población de los Estados Unidos se incrementó en un 20% (22.201 de 26.673 casos)^{36,37}.

El resurgimiento de la tuberculosis en los Estados Unidos involucra de forma desproporcionada a la población urbana de los estratos sociales más bajos³⁸. Entre 1985 y 1992 hubo 52.100 casos de tuberculosis, lo cual desborda las predicciones y cálculos estadísticos. El 62% de estos casos se dieron entre la población negra y la población hispana. En este período la tasa de tuberculosis entre la etnia negra aumentó un 37,8% (31,7 casos por 100.000 habitantes)³⁷; Pero lo más alarmante fue el incremento de la tuberculosis entre las poblaciones de hispanos, asiáticos y provenientes de las islas del Pacífico donde alcanzó un 75%, probablemente debido al aumento de la inmigración. En contraste y durante este mismo período de tiempo, la incidencia anual de tuberculosis disminuyó un 11% entre la etnia blanca^{37,38,39}.

La tasa de tuberculosis se incrementó un 28,6% en las áreas urbanas durante el período 1985 – 1992, hasta alcanzar 22 casos por 100.000 habitantes, mientras que en las zonas rurales y no urbanas disminuyó un 3%. Quedando en 6,5 casos por 100.000 habitantes^{37,38}.

En el mismo período (1985 – 1992) tanto en la población de etnia blanca como en la negra, la incidencia de tuberculosis en personas mayores de 65 años, continuó disminuyendo. Sin embargo, los grupos etarios, los

jóvenes adolescentes, los adultos jóvenes (entre 22 y 44 años) e hispanos de todos los diferentes grupos de edades, presentaron un aumento de las tasas de incidencia. Como consecuencia, se produjo un incremento en la incidencia del 25% entre los niños por debajo de los cuatro años y del 21% entre 5 – 14 años, además de un incremento de 95% de casos adicionales entre niños menores de cuatro años de etnia negra e hispana^{37,39}.

El grupo etario de adultos jóvenes (25 – 44 años), fue muy afectado, con un incremento de 80% de la incidencia de tuberculosis. El aumento de su tasa de enfermedad fue 38% (12,7 casos por 100.000 habitantes) Durante este mismo período (1985 – 1992) el número de casos detectados en la etnia negra e hispano entre 25 – 44 años aumento 63% y 99% respectivamente³⁷.

El VIH ha impactado de forma dramática en la epidemiología y la historia natural de la tuberculosis⁴⁰. El 47% de las personas con tuberculosis en el grupo etario de adultos jóvenes (22 – 44 años) eran seropositivos para el VIH⁴¹. Desde 1985 a 1992, el mayor porcentaje de nuevos casos de tuberculosis activa se registraron en los cinco estados de más alta incidencia de SIDA^{37,41}. A finales de los 80 y principios de los 90, las tasas de tuberculosis de la ciudad de Nueva York fueron modestamente más altas que las del resto de los estados de la Unión. Pero la tasa de incidencia de tuberculosis en la comunidad de Harlem de Nueva York fue muy elevada durante este periodo, aproximándose a las tasas del tercer mundo. Probablemente el incremento se deba a la falta de cumplimiento de las pautas de tratamiento por parte de los pacientes^{42,43,44}.

En 1992 la incidencia anual de tuberculosis en los Estados Unidos inició un descenso y los tres estados con una mayor incidencia de tuberculosis y VIH (Nueva York, Nueva Jersey y California) han registrado un menor número de casos cada año. Entre 1992 y 1995 la incidencia anual de tuberculosis disminuyó un 14,5%^{41,45}. Durante el año 1995, el número de casos descritos de tuberculosis ha disminuido en todos los grupos de

etarios. Sin embargo, los asiáticos e islas del Pacífico, presentaron un incremento del 2,9%, probablemente producto de las migraciones. Más del 53,4% de los inmigrantes censados desarrollaron tuberculosis activa durante los primeros cinco años posteriores a su llegada a los Estados Unidos⁴⁵.

Los factores que han contribuido al resurgimiento de la tuberculosis en los Estados Unidos incluyen el aumento de la población indigente, el aumento de inmigrantes de áreas endémicas y la disminución de los programas de control y de su infraestructura⁴⁶.

2.3.- Epidemiología de la Tuberculosis en España:

La tuberculosis en España no es un problema nuevo. Desde hace tiempo ha sido responsable de la pérdida de muchas vidas. Esta enfermedad presentaba en 1996 una de las mayores tasas de incidencia del mundo Occidental con 38,51 casos por 100.000 habitantes^{47,48}. Pero las características epidemiológicas varían en las diferentes comunidades. Las comunidades más afectadas son Galicia (70,75 casos por 100.000 habitantes) y Cataluña (37,3 casos por 100.000 habitantes en 1996)^{49,50}. Muchos de los registros epidemiológicos presentan ciertas limitaciones y existe una subnotificación producto de una recolección de datos de tipo pasivo. Sólo algunas comunidades presentan datos totalmente fiables, como los registros de la ciudad de Barcelona⁴⁹. Posiblemente por esta razón las cifras sean tan elevadas en Cataluña con respecto al resto de las comunidades.

La falta de datos estadísticos anteriores no ha permitido mantener un control adecuado sobre esta enfermedad. En el año 1995, la mayoría de los casos se dieron entre varones, con una tasa de incidencia de 52,7 casos por 100.000 habitantes mientras que en las mujeres era de 24,87 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, se aprecian variaciones importantes en función de la edad; de tal forma que en la población menor

de 25 años, la incidencia en varones y mujeres es prácticamente igual^{50,51}.

En el mismo año 1995, el grupo de edades más afectado, lo constituyó la franja de 25 y 34 años, seguidos por la de 35 y 44 años. De ella se destaca que la mayoría de la población era la económicamente activa y productiva. Estos datos son diferentes a los observados en la mayoría de los países industrializados, donde la mayor incidencia de tuberculosis se presenta en la población mayor de 65 años^{50,51}.

El pulmón es la localización más frecuente de la enfermedad, sin embargo es de destacar que existe una alta proporción de formas diseminadas y extrapulmonares atípicas. Se estima que el 20% de la población con tuberculosis es seropositiva para VIH. Esto representa una alta tasa de coinfección entre el VIH/*Mycobacterium tuberculosis* en España^{51,52}. El solapamiento entre estas dos enfermedades es explicable si se tiene en cuenta que España es uno de los países europeos con mayor incidencia anual de SIDA y que el grupo de riesgo más importante es el de los adictos a drogas por vía parenteral, el cual a su vez, es uno de los grupos más afectado por *Mycobacterium tuberculosis*^{20,52,53}. Partiendo del hecho de que la tuberculosis es la patología que con mayor frecuencia se diagnostica como criterio definitorio de SIDA, la quimioprofilaxis a este nivel es una opción a tener en cuenta. Esta última ha demostrado ser eficaz en estos enfermos, con una reducción importante en el desarrollo de la enfermedad⁵⁴.

Otro punto a destacar en España es la alta incidencia de tuberculosis en su población penitenciaria⁵⁵. Esto se fundamenta en varios hechos; la agrupación de personas con factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (ADVP, desnutridos, población inmigrante, etc); la mayor prevalencia de infección entre los internos por su pertenencia a colectivos más expuestos a la transmisión y la mayor posibilidad de infección en el medio penitenciario por su carácter de institución cerrada⁵⁶. Esta asociación está magnificada en España por la tasa elevada de coinfección

de VIH/*Mycobacterium tuberculosis*, existente entre los internos, resultante de la alta proporción de adictos a drogas de uso parenteral. En esta circunstancia, en las prisiones españolas la tuberculosis ha alcanzado cifras hasta 47 veces superiores a las de la población general. La proporción de reclusos que presentan infección por VIH es abrumadora; oscila entre el 30,6% y el 50,5%, así como la proporción de adictos a drogas endovenosas que es del 61,5 % reflejando que en prisiones se produce un agrupamiento de personas con múltiples factores de riesgo^{57,58}. La alta proporción de enfermos que se encontraban en prisión en el momento del diagnóstico subraya la importancia de mantener los programas de control de tuberculosis dentro de estas instituciones^{58,59}.

2.4.- Epidemiología de la Tuberculosis en Cataluña:

En Cataluña la tuberculosis es un problema de salud pública de primer orden debido a que la incidencia global es más elevada que la declarada por otros países del mismo entorno social y económico^{60,61,62}.

La incidencia global de tuberculosis es de 41,4 casos por 100.000 habitantes, con variaciones importantes entre las diferentes provincias, siendo la de mayor incidencia la ciudad de Barcelona, con 48 casos por 100.000 habitantes. Los hombres presentan una incidencia del 56,7 casos, mientras que entre las mujeres, es de 26,7 casos, casi la mitad que los hombres. Sin embargo, en los menores de 25 años la incidencia es prácticamente igual en ambos sexo. Es a partir de los 25 años que la incidencia en hombres aumenta de forma vertiginosa⁶³⁻⁶⁷.

Los grupos de edades con un mayor porcentaje de casos son el de 25 – 34 años (26%), el de 35 – 44 años (16,6%) y el de 15 – 24 (14,3%). Por lo cual es fácil deducir que en Cataluña la tuberculosis es una enfermedad que afecta a jóvenes, ya que el 59,9% de los casos tienen una edad inferior a los 45 años. Sin embargo, el grupo de 75 años o más presenta también una alta incidencia, similar a la del grupo de 25 – 34 años. Este patrón bimodal observado tanto en hombres como en mujeres, parece

estar relacionado fundamentalmente con dos factores. En el caso de las personas jóvenes a la influencia del SIDA y las personas de la tercera edad a la mayor exposición en épocas pasadas⁶³⁻⁶⁷.

3.- Microbiología y patogénesis de la Tuberculosis:

El grupo *Mycobacterium complex* se encuentra formado por cinco especies: *M tuberculosis*, *M bovis*, *M microti*, *M canetti* y *M africanum*. Aunque algunos autores le han otorgado la categoría taxonómica de especie, otros están en desacuerdo con este concepto y consideran que son variedades de *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis* son los principales agentes causantes de la enfermedad en el ser humano⁶⁸⁻⁷⁰.

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo ligeramente curvo, no esporulado, inmóvil y aeróbico estricto. En comparación con otras bacterias, *Mycobacterium tuberculosis*, tiene una pared con un alto contenido de lípidos que reduce la permeabilidad a los colorantes y decolorantes por lo cual la tinción de Gram tiene poca utilidad en su identificación; incluso utilizando soluciones ácido-alcohólicas las micobacterias no se decoloran, de allí su denominación de bacilo ácido alcohol resistente. Esta propiedad es casi exclusiva de los miembros de la familia de las micobacterias y de unos pocos microorganismos, como *Nocardia*, *Rhodococcus* y *Corinebaterium spp*⁶⁸⁻⁷⁰.

Mycobacterium tuberculosis es un microorganismo cuyo crecimiento es óptimo entre 35C°- 37C°; Para su aislamiento se emplean medios sólidos (Lowenstein-Jesen, Middlebrook y Cohn) en una atmósfera enriquecida con CO₂, la cual estimula su desarrollo. La velocidad de crecimiento es muy lenta en comparación a la mayoría de las bacterias (su tiempo de división es de 12 – 18 horas). Sus colonias son visibles a las 3 – 6 semanas y son bastante características; color crema, rugosas y superficie seca⁶⁸⁻⁷⁰.

Mycobacterium tuberculosis puede ser diferenciada de otras micobacterias por la producción de niacina, la reducción de nitratos y la producción de una catalasa termoestable. Esta última no se produce en el 25% de las cepas resistentes a la isoniacida. Este fenotipo está asociado a la falta o disfunción del gen Kat G. Además, un gen INHA es primordial para la síntesis del ácido micólico de la pared bacteriana y su falta se asocia con la resistencia a la isoniacida y la etionamida⁶⁸⁻⁷¹.

La transmisión de la tuberculosis constituye una paradoja: es a la vez extremadamente simple y extraordinariamente compleja. El ser humano es el más grande e importante reservorio de la infección, el cual actúa como una “bomba de tiempo”, generando continuamente, nuevos casos de tuberculosis activa⁷².

La infección es transmitida por tres vías: 1. - la vía aérea 2. - la ingestión de alimentos contaminados 3. - la inoculación directa. Sin embargo, la principal fuente de transmisión de una nueva infección es a través de la vía aérea. Una simple inhalación del bacilo tuberculoso puede infectar a un huésped susceptible^{69,73}. Sin embargo, la tuberculosis, paradójicamente, no es considerada altamente infecciosa cuando se compara con la varicela, el sarampión y otras enfermedades infecto-contagiosas. Debido a lo anterior, es un considerar que la transmisión de la tuberculosis requiere una exposición prolongada^{28,74}.

La creencia de que el bacilo tuberculoso se deseca y muere rápidamente al salir al medio ambiente, una vez expelido por el cuerpo humano, es errónea. Los bacilos exhalados son viables e infectivos durante períodos prolongados de tiempo. La transmisión por vía aérea del *Mycobacterium tuberculosis* se produce cuando una persona con tuberculosis pulmonar activa tose, estornuda, habla o canta⁷⁴. En este momento se produce un aerosol contaminante. Las gotas exhaladas, pierden su contenido acuoso por evaporación y dejan un núcleo con unos pocos bacilos que son los verdaderos vehículos de transmisión. Estas partículas miden 1 – 5 µm y se pueden mantener suspendidas en el aire por largo tiempo, con alta

capacidad de dispersión, llegando a contaminar grandes superficies^{68,69,70,75}.

La probabilidad de transmisión depende de:

1. infectividad de la cepa
2. medio en el cual se produce la exposición
3. duración de la exposición
4. el tamaño del inóculo

Una baciloscopia positiva en una muestra de esputo es el principal indicador de la capacidad infectiva de un enfermo^{69,75}. Otras situaciones que incrementan la probabilidad de transmisión, son una imagen de cavitación en la radiografía de tórax, la tuberculosis laringea y la presencia de un alto volumen de secreción respiratoria^{69,74}.

La puerta principal de entrada para *Mycobacterium tuberculosis* es el pulmón. La transmisión se produce cuando una persona susceptible se expone a los núcleos contaminantes que contienen los bacilos tuberculosos. El tamaño de los núcleos contaminantes impide que los mecanismos de defensa del árbol y la mucosa respiratoria, sean capaces de filtrarlas y que finalmente lleguen a los alvéolos pulmonares. La distribución de los núcleos contaminantes a nivel del pulmón está determinada por los patrones ventilatorios y volúmenes de los diferentes lóbulos pulmonares. El sitio de implantación, preferentemente, tiene lugar en las zonas bajas y medias del pulmón, ya que estas áreas tienen proporcionalmente una mayor ventilación. Sin embargo, puede afectar a cualquier lóbulo^{69,70,74,76}.

Al instalarse *Mycobacterium tuberculosis* en los alvéolos pulmonares, se produce una mínima reacción inflamatoria inespecífica. Los bacilos tuberculosos son fagocitados por los macrófagos alveolares. La resistencia del cuerpo humano al establecimiento de la infección tuberculosa se encuentra bajo control inmunológico y el curso de la infección depende de la interacción entre el poder microbicida del macrófago, la virulencia del bacilo ingerido y el tamaño del inóculo. Si el

macrófago no puede destruir o inhibir a *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo se multiplicará en este ambiente intracelular. Dentro del macrófago, el bacilo tuberculoso crece lentamente sin elaboración de exotoxinas y evade las defensas microbicidas del huésped. Esta característica se halla muy relacionada con los factores de virulencia de la micobacteria, pudiendo bloquear la fusión de los fagosomas con los lisosomas, de tal forma que las enzimas líticas no llegan a establecer contacto con los bacilos. Junto a lo anterior, las micobacterias pueden suprimir la producción de los radicales superóxidos, moléculas con una potente actividad microbicida^{69,74,75,76}.

Una vez que *Mycobacterium tuberculosis* ha iniciado su multiplicación en el macrófago alveolar, *Mycobacterium tuberculosis* es liberado y vuelve a ser ingerido por macrófagos y monocitos alveolares. Posteriormente, el bacilo tuberculoso es llevado a través de los canales linfáticos a las regiones hiliares y a los ganglios linfáticos mediastínicos. Por otro lado, a través de la sangre puede infectar cualquier órgano del cuerpo humano. En este periodo de la infección el crecimiento del microorganismo es rápido y se ve frenado por el desarrollo de la inmunidad celular y la reacción de hipersensibilidad que aparece entre las 2 – 10 semanas después de la infección inicial^{70,74,75,76}.

4.- Co-Patogénesis de la Tuberculosis y el VIH:

4.1.- Correlación tuberculosis/VIH:

El virus de la inmunodeficiencia humana y *Mycobacterium tuberculosis* son dos patógenos intracelulares que interactúan en el mismo nivel celular. En el huésped normal, la interacción inicial entre el sistema inmune y *Mycobacterium tuberculosis* se da en los macrófagos alveolares. Los macrófagos infectados inicialmente liberan TNF α (Factor de Necrosis Tumoral- α) que activa a las células adyacentes no infectadas e induce a la formación de granuloma^{46,69}. Este evento es amplificado por un aumento de IFN γ que actúa sobre las células Natural Killer y las células T,

llegando todas estas al lugar de la infección. Al mismo tiempo, la lesión precoz provocada por la inflamación, estimulada por $TNF\alpha$, trae como consecuencia la acumulación de metabolitos de hierro, así como la lactoferrina o transferrina, la cual tiene como función la regulación de la liberación de $TNF\alpha$, disminuyendo su concentración. Por lo tanto, al comienzo de la respuesta defensiva del huésped, se presenta una concentración elevada de $TNF\alpha$ que posteriormente es regulada por un sistema de control dependiente de la transferrina y la lactoferrina. La consecuencia de la disminución del $TNF\alpha$ es la disminución del flujo y agregación de células de origen monocítico que conlleva a la modulación del tamaño de la respuesta inflamatoria y del granuloma^{77,78,79}.

Simultáneamente, los macrófagos presentan los antígenos específicos de la micobacteria a los linfocitos T CD4+, que también son capaces de modular la respuesta inflamatoria inhibiendo la liberación de $TNF\alpha$ a través de la secreción de IL-10 e IL4, además de suprimir la acumulación de lactoferrina y transferrina. El resultado neto de todo ello es la estabilización del granuloma. Esta fase de la formación del granuloma se acompaña de un continuo aumento local de otras linfoquinas como el IL-3. Esta última estimula la agregación alrededor del foco de la infección y promueve la formación de células gigantes multinucleadas, logrando de esta manera: un granuloma efectivo^{79,80}.

En los pacientes VIH con tuberculosis hay niveles más elevados de $TNF\alpha$ acompañados de una disminución de IL - 6, de receptores de IL - 2, $INF\gamma$ y de receptores de TNF. Los niveles de $TNF\alpha$ persisten elevados a pesar de la disminución de los marcadores de la activación celular, indicando la probable alteración de los sistemas de regulación de la producción de citoquinas^{79,81,82}.

“In vitro”, la infección con *Mycobacterium tuberculosis* o la exposición a los derivados proteicos purificados conlleva un aumento de la replicación viral del VIH. Este aumento es debido al efecto de las citoquinas

proinflamatorias, en especial el $TNF\alpha$ y IL – 6. Las citoquinas aumentan la replicación viral por la activación de factores nucleares de activación como el NF– κ b, el cual conlleva un aumento transcripcional del VIH. Además, “in vivo” se ha demostrado que *Mycobacterium tuberculosis* es capaz de activar de forma directa al NF– κ b, induciendo concomitantemente al aumento de las síntesis del CCR5, un importante co-receptor para el VIH^{82,83,84}.

Un aumento local de la replicación viral ha sido demostrado en el lugar de la enfermedad en pacientes con tuberculosis pulmonar activa⁸⁵. En los países industrializados, anecdóticamente, se ha descrito un aumento de la carga viral durante la fase activa de la tuberculosis y posteriormente a ella su reducción con el uso de terapias efectivas para dicha enfermedad⁸⁶. Sin embargo, datos recogidos en África, donde no se dispone de terapia antirretroviral, indican que la carga viral no disminuye a pesar del empleo de una terapia tuberculosa adecuada. A pesar de ello, existen estudios que describen una disminución de la carga viral al iniciar la terapia antituberculosa en aquellos pacientes con altos niveles de linfocitos CD4+^{81,82,86}.

Algunos estudios clínicos han observado una progresión más rápida de la enfermedad del VIH en pacientes coinfectados con tuberculosis; pacientes VIH con tuberculosis muestran un aumento en la mortalidad y en la aparición de enfermedades oportunistas^{87,88}. Sin embargo, otros estudios que comparan pacientes tuberculosos con otras condiciones definitorias de SIDA, no evidencian un pronóstico peor de la enfermedad del VIH por la tuberculosis^{79,88}. Munsiff et al describieron que los pacientes tuberculosos que presentaban SIDA o niveles de linfocitos CD4 < 200 x 10⁶/l tenían menor supervivencia^{89, 90}. Los datos parecen sugerir que la tuberculosis acelera la progresión de la enfermedad por el VIH.^{79,88}

4.2.- Dinámica de la Transmisión de la Tuberculosis:

El impacto de la epidemia del VIH en la tuberculosis puede ser mejor entendida si se parte de un modelo dinámico de transmisión en una población cerrada. De acuerdo con este modelo de transmisión, en algún momento dado hay una proporción de personas con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. En un intervalo de tiempo, una fracción de estas personas desarrollará la enfermedad, originando una fuente infecciosa capaz de infectar a las personas susceptibles de esa población. Una proporción de estos pacientes recientemente infectados (5%) desarrollará la enfermedad rápidamente (entre 1 – 2 años), causando de esta forma casos adicionales de infección. Además, la mayoría de las personas infectadas formarán parte de la población con infección latente^{91,92,93}.

Los principales factores que influyen en la dinámica de la transmisión de la tuberculosis son:

1. La tasa de progresión a tuberculosis activa en la población con infección latente.
2. Infectividad de los pacientes con tuberculosis activa.
3. Proporción de pacientes con infección reciente que progresan rápidamente.

Cualquier condición que pueda modificar el equilibrio de los factores anteriores, puede afectar a la magnitud de la epidemia. Además, influye la prevalencia de la tuberculosis en la población estudiada y tiene mayor peso epidemiológico la prevalencia de personas con infección latente. El VIH es capaz de actuar y modificar cualquiera de estos parámetros^{93,94,95}.

4.3.- Progresión de la Infección Latente:

El riesgo de desarrollar una tuberculosis activa entre las personas con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, sin infección por VIH ha sido estimado en el 10% durante toda su vida⁹⁶. Estos datos contrastan con los obtenidos en los estudios longitudinales realizados en la población

VIH (PPD+) que se han realizado en diferentes áreas geográficas. Muchos de ellos demuestran que el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa oscila en un rango entre el 5% - 10% por año. Además, el riesgo de reactivación de la tuberculosis está directamente relacionado con los niveles de inmunodepresión⁹⁵. En la comunidad de Madrid se encontró una incidencia de tuberculosis de 10,4% por año, en un grupo de 84 pacientes PPD+ con una mediana de CD4+ de 684 células/ μ l⁹⁷. Mientras que en Barcelona se estimó la incidencia de tuberculosis de 6,9% por año, en 106 pacientes PPD+ con mediana de CD4+ de 469 células/ μ l⁶⁵.

4.4.- Infectividad de la Tuberculosis:

El origen de la transmisión de la infección tuberculosa es un paciente con tuberculosis pulmonar. Ha sido claramente demostrado que los enfermos con esputo positivo para bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) tienen mayor probabilidad de transmitir la infección⁴³. Un estudio reciente realizado en San Francisco (USA) determinó la infectividad relativa de los esputos positivos y negativos para BAAR, utilizando el análisis de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con tuberculosis pulmonar, demostrando que la transmisión de los pacientes con esputo negativo para BAAR no es tan inusual (3%) y que la probabilidad de adquirir la infección por tuberculosis frente a un paciente con esta característica es de un 20%⁹⁸. Cabe destacar que los de pacientes seropositivos, comparados con la población general, muestra una proporción menor de esputos positivos para BAAR⁹⁹. Sin embargo, algunos enfermos con inmunodepresión severa presentan una alta carga bacilífera en el tejido pulmonar^{100,101}. No obstante, los pacientes VIH positivos tienen una menor probabilidad de generar una respuesta inflamatoria frente a *Mycobacterium tuberculosis*; no suelen formar cavidades y por lo tanto, no expulsan grandes cargas bacilíferas desde el pulmón⁹⁹.

Se ha sugerido la dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes VIH, debido a las presentaciones clínicas inusuales o atípicas

de la enfermedad, lo cual requiere largos periodos de investigación clínica. El resultado de ello es un retraso en el inicio de la terapia antituberculosa, alargando así el periodo de infectividad del paciente¹⁰². El análisis de la infectividad de los pacientes VIH positivos y de los pacientes VIH negativos, ha sido realizado a través de estudios observacionales con resultados contradictorios; Un trabajo realizado en Burundi detectó 6 casos de tuberculosis entre 48 personas en contacto con un caso índice de tuberculosis pulmonar coinfectado con el VIH, mientras que ningún caso fue observado entre 28 personas que entraron en contacto con un caso índice de tuberculosis pulmonar sin el VIH¹⁰³. Cayla et al describieron similares proporciones de casos de tuberculosis entre las personas en contacto con tuberculosis, con o sin infección por VIH¹⁰⁴.

En España la elevada incidencia de tuberculosis en los pacientes jóvenes con infección por VIH subraya la importancia de la transmisión reciente en este grupo de personas, que si bien es globalmente un colectivo marginal, dada la preponderancia de los pacientes adictos a drogas endovenosas, actúa como centinela de lo que está ocurriendo en la población inmunocompetente¹⁰⁵.

4.5.-Infección Reciente con Progresión Rápida:

El riesgo de desarrollar una tuberculosis activa es mayor durante los dos primeros años posteriores a la infección primaria. Esta afirmación se basa en los estudios longitudinales efectuados en pacientes de la población general VIH-negativos que con posterioridad a la conversión del PPD, 5% de aquellos que adquirieron la infección desarrollaron tuberculosis activa entre los 2 años siguientes^{43,106}. En los Estados Unidos la incidencia de tuberculosis en pacientes VIH que presentaban PPD+ y no habían recibido tratamiento profiláctico era de 5,4% por año. No obstante, en las epidemias nosocomiales alcanzaba una incidencia tan alta como el 35%, y el riesgo conjunto de la transmisión de cepas multiresistentes¹⁰⁷.

La transmisión nosocomial entre el personal sanitario y los pacientes VIH ha sido descrita en múltiples oportunidades. Los estudios indican que la transmisión se da entre los pacientes cuando se encuentran hospitalizados. El riesgo de un paciente VIH de desarrollar una tuberculosis activa posterior a la exposición es de 35,7 por 100 personas – años con un periodo de incubación mas corto al objetivado en la población inmunocompetente^{107,108,109}.

El PPD realizado al personal sanitario que trabajaba con pacientes coinfectados VIH/tuberculosis demostró una alta prevalencia de infección tuberculosa en relación con el personal sanitario de otros servicios hospitalarios. Esto refleja que probablemente la infección tuberculosa sea debida a una exposición ocupacional. Por lo cual, se hace necesario la implementación de normas preventivas entre el personal de salud^{110,111}.

Con la finalidad de reducir el riesgo, se debe realizar a todo paciente VIH positivo de forma rutinaria el despistaje para descartar la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Aquellos pacientes con PPD positivo y/o síntomas pulmonares deberán ser sometidos a las pruebas paraclínicas pertinentes para diagnosticar una tuberculosis activa. Todo paciente hospitalizado con riesgo potencial de infección tuberculosas será aislado^{46,111}.

5.- Manifestaciones Clínicas de la Tuberculosis en pacientes VIH:

5.1.- Generalidades:

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis son muy variadas y dependen de múltiples factores, entre ellos de la situación inmunológica del paciente, de la virulencia y del inóculo de la micobacteria y el órgano involucrado¹¹². Antes del inicio de la epidemia por la infección del VIH, aproximadamente el 85% de las tuberculosis eran pulmonares y el restante 15% extrapulmonares¹¹³. Esta distribución ha cambiado sustancialmente en los pacientes VIH; En trabajos retrospectivos se ha descrito que el 38% - 45 % presentan una tuberculosis pulmonar, del 22%

- 30% extrapulmonar exclusiva y finalmente, entre 18% - 32% tienen un compromiso pulmonar-extrapulmonar. Así mismo, la frecuencia de la afección extrapulmonar tiende a incrementarse en aquellos pacientes con un mayor deterioro de su estado inmunológico ^{112,114}.

La enfermedad tuberculosa produce una serie de síntomas no asociados directamente con la propia afectación del órgano y que se denominan síntomas sistémicos. Entre ellos el más fácil de verificar y cuantificar es la fiebre. La frecuencia con que la fiebre ha sido observada en los pacientes con tuberculosis/SIDA varía entre el 66.6% y el 95% ^{115,116}. En un estudio ¹¹⁶, el 21% de los pacientes no tenían fiebre en el momento del diagnóstico y entre los pacientes que presentaban fiebre, el 34% de ellos estaban afebriles en la primera semana y el 64% en la segunda semana después de iniciado el tratamiento. La media de duración de la fiebre después de iniciado el tratamiento fue de 10 días, con un rango que oscila entre 1 y 109 días. La pérdida de peso, fatiga, debilidad, hiporexia y la sudoración nocturna son síntomas frecuentes aunque difíciles de cuantificar y pueden relacionarse con otras enfermedades ^{115,117}.

5.2.- Parámetros analíticos:

La leucocitosis y la anemia son las alteraciones de la analítica más frecuente en la tuberculosis ⁶⁹. El incremento de los leucocitos suele ser ligero, sin embargo, se han observado casos con leucopenia. También ha sido descrito un aumento de los monocitos y de los eosinófilos en sangre periférica. Por otro lado, la anemia es común en la enfermedad evolucionada y en las formas diseminadas. La afectación de las tres series sanguíneas puede ser el resultado de la infección de la médula ósea. ^{68,69,118}

Se ha descrito que la hiponatremia puede presentarse en el 11% de los pacientes, causada probablemente por la producción de una sustancia parecida a la hormona antidiurética hallada en el pulmón cuando este tejido se encuentra afectado por tuberculosis ⁷⁵.

En algunos pacientes, la tuberculosis se asocia a otras patologías, entre ellas el alcoholismo, la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y enfermedades neoplásicas. Todas estas afecciones pueden complicar y modificar la clínica de la tuberculosis¹¹⁹.

5.3.-Tuberculosis Pulmonar:

La tuberculosis pulmonar se caracteriza por la presencia de la tos. En etapas tempranas de la enfermedad ésta puede ser no productiva, pero posteriormente a la inflamación y la necrosis tisular se hace productiva. La hemoptisis es el resultado de la enfermedad previa y no necesariamente indica la actividad de la enfermedad tuberculosa. Es el resultado de la ruptura de pequeños vasos dilatados, en la pared de las bronquiectasias residuales, denominado aneurisma de Rasmussen. La inflamación del parénquima pulmonar adyacente a la superficie pleural puede causar dolor pleurítico. La disnea es una manifestación que solo aparece en estados avanzados y formas extensas de la enfermedad. Pero a pesar de ello, la tuberculosis puede ser una causa de insuficiencia respiratoria severa^{115,116,117,120}. Generalmente los hallazgos semiológicos de la tuberculosis pulmonar, no son de relevancia en la identificación y definición de la enfermedad⁷⁵. Las anomalías radiológicas del compromiso pulmonar son descritas en el apartado de radiología.

5.4.-Tuberculosis Extrapulmonar:

Es bien sabido que la tuberculosis involucra generalmente al pulmón, aunque puede producir enfermedad en cualquier órgano o sistema. De hecho, la incidencia de la tuberculosis extrapulmonar aumentó en la década de los 90. En los Estados Unidos, cerca del 20% de los pacientes con tuberculosis presentan una localización extrapulmonar. Este aumento fue atribuido a la infección por el VIH, el cual condiciona un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad tuberculosa extrapulmonar^{121,122}. Otros factores que han contribuido de forma importante al incremento de la incidencia son:

1. El aumento del número de casos diagnosticados a causa del perfeccionamiento de las pruebas complementarias para llegar al diagnóstico.
2. El aumento de casos declarados por parte de los centros hospitalarios, al tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria.
3. Un posible sobre diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar¹²³.

En la mayoría de los casos observados en la población general, la principal afección es pleural y del sistema linfático, seguido por la del sistema genitourinario, la enfermedad miliar, meningitis, óseo-articular y peritonitis^{124,125}. Otras localizaciones menos frecuentes son el pericardio, parénquima cerebral, laringe, tracto gastrointestinal, páncreas, ojos, oídos, glándulas adrenales, tiroides y piel¹²⁶.

El diagnóstico de la infección extrapulmonar es difícil debido a la ausencia de un test diagnóstico simple, la dificultad de acceso directo a los órganos implicados, técnicas de cultivo adecuadas para cada tipo de muestra y a la diversidad de las manifestaciones clínicas. En las enfermedades de evolución prologada con una posible etiología infecciosa, se considerara a la tuberculosis como un probable diagnóstico a valorar. No obstante, existen anomalías bioquímicas y hematológicas que pueden ayudar a orientar el cuadro clínico^{124,126}.

5.4.1.- Enfermedad Linfática:

La localización más común de la tuberculosis extrapulmonar es el sistema linfático. Las adenopatías intratorácicas son usualmente vistas en los niños y en los pacientes VIH como manifestación de la enfermedad primaria. Los ganglios linfáticos cervicales son la localización extratorácica más común de la adenitis tuberculosa, alcanzando cerca del 70% de los casos. Otras localizaciones que frecuentemente se ven afectadas son las inguinales y axilares^{124,127}.

La extirpación del ganglio fue considerada como el método de diagnóstico de elección, a pesar de ser un proceso invasivo¹²⁷. Actualmente, la

punción-aspiración percutánea con aguja fina es muy segura y útil en el diagnóstico de adenitis tuberculosa¹²⁸. El estudio citológico muestra un 69% - 90% de cambios granulomatosos o coloración Z-N positivo, con una sensibilidad del 77% y una especificidad de 93%¹²⁷.

En los pacientes VIH, la ubicación de los ganglios que más comúnmente se afectan son los cervicales y supraclaviculares, seguidos por los axilares. La presentación clínica se caracteriza por síntomas sistémicos y ganglios linfáticos que pueden estar en diferentes localizaciones. Al comparar pacientes VIH negativos con VIH positivos afectados de adenitis tuberculosa se aprecia que las muestras de esputo tienen mayor probabilidad de ser positivas en los pacientes VIH. También se ha encontrado que los pacientes VIH con mayor grado de inmunodepresión presentan mayor probabilidad de tener un PPD negativo¹²⁹.

5.4.2.- Enfermedad Pleural:

El derrame pleural es la segunda manifestación más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. Generalmente unilateral, aunque el derrame bilateral está presente en el 10% de los casos. Habitualmente ocupa menos de la mitad de un hemitórax, pero puede llegar a llenar todo el espacio pleural¹³⁰. La asociación con infiltrados pulmonares se ha descrito en el 50% de los casos^{130,131}. El PPD en la población general es negativo hasta en el 31% de los casos, pero en estos no se excluye el diagnóstico^{126,131}.

Ante la sospecha de un derrame pleural tuberculoso, se deberá realizar una toracocentesis para la obtención y análisis del líquido pleural. Este es casi siempre un exudado, con las siguientes características: nivel de proteínas totales ≥ 5.0 gm/dl y menos frecuentemente ≤ 3.0 gm/dl. La láctica deshidrogenasa (LDH) con niveles elevados entre 527mU/ml – 839mU/ml^{126,130,131}. En un principio los niveles de glucosa se habían descrito con niveles muy bajos, sin embargo, en datos más reciente se describe con mayor frecuencia niveles entre 50 mg/dl y 60 mg/dl. El promedio de glóbulos blancos se encuentra en un rango de 2000 – 4000,

aunque puede llegar a ser mayor o menor^{130,131,132}. La adenosin-desaminasa (ADA) es una enzima particularmente abundante cuando los linfocitos T se encuentran activados, alcanzando niveles entre los 40 U/L y 120 U/L. Altos niveles de esta enzima se encuentran asociados a la pleuritis tuberculosa¹³³. En las etapas tempranas, las células predominantes son los neutrofilos, pero posteriormente, son remplazados por linfocitos y monocitos. En el momento del diagnóstico el porcentaje de linfocitos excede el 65%^{131,132}.

Además de la realización del análisis químico y citológico, el líquido pleural deberá ser sometido a pruebas bacteriológicas. El Z-N es positivo solo en el 10% de los casos. La sensibilidad del cultivo aunque mayor (58%), sigue siendo relativamente baja^{131,132,133}. Igualmente deberá obtenerse muestra de esputo, el cual tiene mayor posibilidad de ser positivo, siempre y cuando existan lesiones pulmonares activas con la infección. Sin embargo, la ausencia de infiltrados pulmonares y cultivo positivo es del 11% de los casos¹³¹.

La técnica de amplificación de ácido nucleico también ha sido utilizada (PCR). En un estudio realizado en 84 pacientes con derrame pleural, la PCR identificó el 81% de los derrames tuberculosos con una especificidad del 100%^{134,135}.

La biopsia de pleura con aguja fina es un excelente medio de diagnóstico para pleuritis tuberculosa y deberá ser considerada su realización si con técnicas menos invasivas no se llega a un diagnóstico. Se realizará la toma de tres fragmentos para estudio histológico, coloración de Z-N y cultivo. El hallazgo histológico de granuloma caesificante en una persona con clínica sugestiva y PPD positivo es muy orientativo del diagnóstico de tuberculosis. La sensibilidad de la histología aislada es de 69% - 97%^{130,132,133}. La coloración de Z-N de manera aislada es de 14% - 39%^{130,133}. El cultivo de la biopsia tiene una sensibilidad de 40% - 85%^{131,135}. La sensibilidad combinada del estudio histológico es muy alta 95%

y por tal motivo es considerada como el medio de diagnóstico más seguro para la tuberculosis pleural^{130,131,132,133}.

El enfoque diagnóstico para los pacientes VIH positivos en el que se sospecha una tuberculosis pleural es el mismo que en los VIH negativos. Al comparar a ambos grupos se ha determinado que los pacientes VIH negativos tenían mayor proporción de PPD positivo que los pacientes VIH (76% vs 41%). Las características citoquímicas de los líquidos fueron similares. Sin embargo, en las biopsias pleurales los pacientes VIH presentaban mayor probabilidad de positividad del Z-N (69% vs 21%), y los cultivos fueron positivos en una mayor proporción en los pacientes VIH positivos (86% vs 47%). El resto de los hallazgos histológicos fueron equivalentes. En ambos grupos la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax fue similar, sin embargo, la probabilidad de que el esputo fuera positivo fue mayor en los pacientes VIH positivos (53% vs 23%). Estos resultados sugieren que la muestra de esputo es particularmente útil en los pacientes VIH positivos con sospecha de tuberculosis pleural¹³⁶. En un estudio realizado entre 221 pacientes con líquido pleural y peritoneal, determinaron que todos los pacientes que tenían un ADA mayor o igual a 70 U/L presentaban tuberculosis; ninguno de los pacientes con tuberculosis presentaban un ADA menor de 40 U/L¹³³. Usando como punto de corte de 47 U/L, en algunos estudios, esta prueba ha llegado a tener una sensibilidad del 100% con una especificidad alta que oscila entre 90% - 95%¹³⁷.

5.4.3.- Enfermedad Del Sistema Nervioso Central:

La tuberculosis del sistema nervioso central, especialmente la meningitis continua siendo una enfermedad grave. Aun en la era moderna de la antibioticoterapia, la tasa de mortalidad de esta entidad se acerca al 20% para los pacientes inmunocompetentes y al 30% en los pacientes VIH. La meningitis tuberculosa no tratada es esencialmente mortal, generalmente en las primeras tres semanas de su presentación. El diagnóstico deberá realizarse de manera rápida, para el establecimiento de una terapéutica adecuada^{138,139}.

Los pacientes con meningitis tuberculosa se caracterizan por presentar fiebre, cefalea, alteración del estado mental, náuseas y vómitos^{123,139}. Los signos meníngeos están presentes en el 70% de los casos, con parálisis o focalidad neurológica en el 25% y 18% respectivamente. El PPD puede ser positivo en el 50% o menos de los casos^{139,140}.

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es crucial para el diagnóstico. La presión del líquido es usualmente elevada, con un promedio de 200 mmH₂O y un rango que oscila entre los 80 – 550 mmH₂O¹⁴⁰. El análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo se caracteriza por niveles elevados de proteínas y bajos de glucosa. La concentración de proteínas es elevada en el 62% - 95% de los casos^{139,140,141}. Los niveles de glucosa se encuentran por debajo de 40 mg/dl en el 53% - 87% de los pacientes, pero existe una alta probabilidad de encontrarla elevada en los pacientes afectados de diabetes. A pesar de que las proteínas altas y glucosa baja en el LCR caracterizan la meningitis tuberculosa, la ausencia de uno o ambos no descarta el diagnóstico^{139,140,142}. Los niveles de ADA son elevados en el LCR. Un ADA con niveles superiores a 10 U/L tiene una 60% - 100% de probabilidad de que se trate de una tuberculosis meníngea^{139,143}. Esta prueba es sumamente útil en el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa con una sensibilidad mucho más alta que la determinación de BAAR. Sin embargo, no es específica por sí misma y por ello, deberá ir acompañada de otros elementos citoquímicos del LCR para poder establecer con certeza el diagnóstico de tuberculosis meníngea¹⁴³. La realización del PCR para el diagnóstico de tuberculosis ha sido utilizado en múltiples trabajos. Se ha descrito una sensibilidad del 70% - 75%^{142,144} y una especificidad del 94% - 100%^{142,144} sin embargo, en la actualidad es una técnica limitada a unos pocos laboratorios.

Además de la afectación de las meninges, la tuberculosis del sistema nervioso central puede presentar lesiones parenquimatosas o de la medula espinal. Estas formas suelen manifestarse como lesiones

solitarias o múltiples, ovoides o redondeadas, denominadas tuberculomas. Las imágenes tomográficas o de resonancia magnética de estas lesiones pueden ser de alta o baja densidad, a menudo rodeadas de un halo de alta densidad, que se evidencia mejor con contraste^{145,146}. En la enfermedad miliar, las lesiones son pequeñas (1 a 2 mm), difusas y numerosas. En presencia de un diagnóstico definitivo de tuberculosis en otra localización, las imágenes tomográficas o de resonancia magnética que muestren este tipo de lesión son suficientes para confirmar el diagnóstico^{145,146,147}. En caso contrario, se plantearán diagnósticos alternativos al tuberculoma como toxoplasmosis, absceso cerebral, infecciones fúngicas o neoplasias primarias o metastásicas¹⁴⁷. En aquellos pacientes que presenten lesiones en el sistema nervioso central y el diagnóstico no ha podido ser confirmado, se considerara la realización de una biopsia estereotáctica^{145,148}.

La comparación de los pacientes VIH con los de la población general mostró que los primeros tienen un riesgo cuatro a cinco veces mayor de presentar una meningitis tuberculosa. Al compararse las manifestaciones clínicas no hubo diferencias significativas. Igualmente, las características citoquímicas del LCR fueron muy parecidas. Sin embargo, los pacientes VIH presentaban con mayor frecuencia lesiones tipo tuberculoma, además de presentar otras patologías asociadas, como el linfoma primario y toxoplasmosis^{139,140,149}.

5.4.4.- Enfermedad Genitourinaria:

La tuberculosis genitourinaria implica la afección del sistema urológico y del sistema reproductor humano. Ocupa el cuarto lugar en frecuencia de la tuberculosis extrapulmonar. Se ha descrito tuberculosis en los riñones, vejiga, uréteres, próstata y órganos reproductores femeninos y masculinos^{123,125}.

Los pacientes con tuberculosis renal presentan síntomas urinarios como disuria, hematuria, dolor lumbar y síntomas constitucionales tales como

fiebre y pérdida de peso¹⁵⁰. Sin embargo, un 25% de los pacientes son asintomáticos. El PPD es positivo en el 88% - 95%¹⁵¹. La evaluación ante la sospecha de la afección renal por tuberculosis se inicia con la obtención de una muestra de orina para su análisis químico y microbiológico. Para ello se recomienda utilizar la orina de la primera micción de la mañana¹²⁴. El uroanálisis es anormal en el 93% de los casos, presentado frecuentemente piuria (46%), piuria mas hematuria (34%) y hematuria aislada (12%)¹⁵⁰. A pesar de que estos hallazgos son inespecíficos, la persistencia de piuria con cultivo negativo debe alertarnos de la posibilidad de una tuberculosis. La función renal generalmente se conserva dentro de la normalidad^{150,151}. La sensibilidad del urocultivo es del 80% - 90%¹²⁶.

Los pacientes VIH frecuentemente presentan tuberculosis en el sistema urinario, con una sintomatología usualmente escasa. Shafer et al, documentaron 77% de infecciones del sistema urinario por *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo de orina; sin embargo, sólo el 37% de estos pacientes presentaban algún tipo sintomatología. Sugiriendo que una proporción importante de pacientes presentaban una infección subclínica¹³⁸.

El aparato genital masculino, los órganos afectados con mayor frecuencia son: la próstata (70% -100%), el epidídimo (64% - 94%) y vesículas seminales (32% - 62%). La orquitis por tuberculosis es más rara y usualmente está asociada a enfermedad diseminada¹⁵². Los órganos reproductores femeninos con una mayor afectación son las porciones distales de las trompas de Falopio (85%), el endometrio (70% - 75%) y los ovarios (30% - 35%). La afección de la vagina o la vulva es rara¹⁵³.

5.5.- Enfermedad Tuberculosa Diseminada:

La tuberculosis diseminada o tuberculosis miliar se refiere a la diseminación de *Mycobacterium tuberculosis* por vía hematógica o linfática desde el pulmón¹⁵⁴. La enfermedad toma su nombre del patrón

radiográfico característico (lesiones micronodulares de 1 – 2 mm múltiples)¹⁵⁵. Los síntomas sistémicos que con mayor frecuencia se describen son la fiebre (84% - 100%), anorexia (78% - 91%), pérdida de peso (66% - 85%)^{154,156}. El patrón clásico radiográfico de tuberculosis miliar fue observado en el 30% - 32%. Otras imágenes que se pudieron observar son el derrame pleural, adenopatías hiliares y mediastinales, patrón reticular, neumotórax y calcificaciones fibronodulares sugestiva de tuberculosis previas. Incluso la radiografía puede ser normal en el 3% - 7% de los pacientes y algunos de ellos desarrollan el patrón miliar a los pocos días de su ingreso (8% - 12%)^{155,156}.

El test PPD en los pacientes VIH es sólo positivo en el 11% de los casos mientras que los pacientes no VIH es positivo en el 30% - 72% de los casos de la enfermedad diseminada. Un 68% de los pacientes VIH pueden ser anérgicos^{138,157}. En los análisis de rutina es frecuente encontrar anemia en un 50%, mientras que las otras series hematológicas pueden ser normales o estar ligeramente alteradas^{126,154}. Los hemocultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes VIH positivos han sido descrito con mayor frecuencia que en la población general. Hay estudios que describen hasta un 56 % de hemocultivos positivos en la enfermedad diseminada en pacientes VIH, mientras que en la población general no llega al 2%¹⁵⁷.

La confirmación del diagnóstico se realiza por la detección de *Mycobacterium tuberculosis* por la detección de BAAR o cultivos en las diferentes muestras de secreciones, biopsias o hallazgos histológicos. La coloración de Z-N es positiva en el esputo en el 54% - 76% y los cultivos 68% - 85% de los casos^{154,155}. La biopsia de medula ósea es un procedimiento seguro y se puede observar los granulomas en el 71% - 100% de los casos. Los granulomas tienen mayor probabilidad de observarse cuando si el paciente presenta leucopenia y/o plaquetopenia¹⁵⁸. La realización de una biopsia hepática tiene mayor riesgo y tiene unas indicaciones muy precisas. Los granulomas se detectan en el 88% - 100% de los pacientes¹⁵⁹. Sin embargo, en los

pacientes VIH muy inmunocomprometidos los granulomas están menos estructurados o simplemente ausentes, observándose con frecuencia áreas de necrosis y numerosos BAAR en el tejido. Tales hallazgos son indicativos de una pobre respuesta inflamatoria y se han asociado con un pobre pronóstico^{157,158,159}.

El 30% - 45% de los pacientes VIH murieron durante la hospitalización; La mayoría fallecieron durante los primeros 11 días después del ingreso asociado a un retraso en el diagnóstico¹⁵⁷.

6.- Tuberculosis Resistente a los Fármacos:

La tuberculosis, antes del descubrimiento de la antibioticoterapia específica, era una enfermedad incurable. La mortalidad de la enfermedad pulmonar era del 50%. La introducción de los fármacos antituberculosos en la década de los 50 y el desarrollo de pautas terapéuticas combinadas lograron que a partir de los años 70 la cura fuera del 98%. Sin embargo, el tratamiento ha de ser continuo con pautas combinadas y por tiempo prolongado. El incumplimiento del tratamiento ha comportado un incremento en la incidencia de bacterias tuberculosas resistente a muchos de los fármacos efectivos¹⁶⁰.

El control sanitario de la epidemia de la tuberculosis a través de programas de salud y el manejo individualizado de los casos clínicos, se ha ido complicando en los últimos años con la aparición y expansión del *Mycobacterium tuberculosis* resistente¹⁶¹. La tasa de incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples fármacos ha alcanzado niveles críticos en muchas áreas del mundo^{160,161}. Se define como *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente, a aquel que es resistente, al menos a la isoniacida y la rifampicina^{160,162}. La enfermedad por tuberculosis multiresistente está asociada a:

1. Alta morbilidad y mortalidad.
2. Tratamiento de cursos prologados de antibioticoterapia
3. Vigilancia de la adherencia del paciente

4. Consideraciones de resecciones quirúrgicas^{160,163}.

La estreptomina fue el primer medicamento efectivo frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Introducida en 1944 como terapia eficaz contra la tuberculosis en monoterapia, salvó muchas vidas. Pero, la aparición precoz de resistencia hizo que la estreptomina, perdiera efectividad, con resultados clínicos poco alentadores^{160,161}. En la década de los 50 apareció la isoniacida y el para-amino salicílico, iniciándose pautas terapéuticas amplias y combinadas. A partir de este momento se demostró como la terapia combinada reducía de forma significativa la aparición de resistencia^{160,164}.

La aparición de la rifampicina en 1965 como agente esterilizante y efectivo en la prevención del surgimiento de resistencia, dio origen a la pauta actual de tratamiento¹⁶⁴. El impacto de estas nuevas terapias combinadas se vio minimizado por la falta de cumplimiento de la medicación por parte de algunos pacientes. La importancia que se le concede a la adherencia a la medicación se inició en la década de los años 70, con la vigilancia de los pacientes hospitalizados y ambulatorios¹⁶⁴.

Los mecanismos de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* son el resultado de mutaciones cromosómicas que confieren resistencia individual a cada fármaco antituberculoso. Se han descrito mutaciones claras que confieren resistencia a la isoniacida, la rifampicina, la pirazinamida, la estreptomina y el ciprofloxacino. A pesar de ello, ha sido difícil homogeneizar criterios para establecer la relación entre la resistencia fenotípica y genotípica, para cada una de los fármacos¹⁶⁵.

Los trabajos sugieren que las mutaciones ocurren de forma espontánea, predecible y de manera específica. Es decir, una mutación confiere resistencia a un determinado medicamento de manera única, no existiendo resistencia cruzada. Las mutaciones que confieren resistencia

a la isoniacida y la rifampicina se dan de 3×10^{-8} y 2×10^{-10} mutaciones por bacteria y generación, respectivamente^{165,166}.

Todas las poblaciones de *Mycobacterium tuberculosis* tienen cierta probabilidad de contener mutantes naturales resistentes a los fármacos antituberculosos. Esta probabilidad está claramente influenciada por el tamaño de la población bacteriana y la tasa de replicación. A mayor carga de bacilos, mayor será el riesgo de aparición de resistencias. Las mutaciones que confieren resistencia a los diferentes fármacos surgen de forma independiente¹⁶⁶. La probabilidad de que se den mutaciones simultáneas que confieren resistencia a múltiples fármacos, es igual al producto de las tasas de mutación para cada fármaco de manera individual; por lo tanto, la probabilidad, de que aparezca una cepa resistente a la isoniacida y a la rifampicina es de 6×10^{-18} mutaciones por bacteria y generación^{161,166,167}.

La resistencia primaria es aquella presente a cualquier fármaco en un individuo con tuberculosis que nunca haya sido tratado con medicamentos antituberculosos. Es esencialmente un fenómeno de transmisión, en el cual un individuo se ha infectado con una población de *Mycobacterium tuberculosis* resistente al medicamento^{168,169}.

Los factores de riesgo para la transmisión de resistencia primaria incluyen:

1. Exposición a casos infectados con tuberculosis resistente
2. Residencia en un área geográfica con una alta tasa de resistencia.
3. Etnias blancas no hispánicas
4. Jóvenes
5. Infección por el VIH
6. Adictos a drogas endovenosas¹⁶⁹.

La resistencia adquirida es aquella que aparece posteriormente a un tratamiento con fármacos antituberculosos. Inicialmente el individuo se infecta con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* sensible, pero durante el

curso del tratamiento emergen organismos resistentes. Probablemente la mayoría de las veces debido a un incumplimiento incorrecto del tratamiento. El desarrollo de este tipo de resistencia puede ser descrito en tres pasos o procesos. Se comienza con la mutación genética, seguido de una presión selectiva que favorece la cepa resistente seguida por la reactivación de la enfermedad¹⁶¹.

En la resistencia adquirida se han identificado tres factores de riesgo independientes¹⁷⁰:

1. No adherencia al tratamiento
2. Infección por el VIH
3. Sintomatología gastrointestinal.

Cabe destacar que diferentes autores han asociado la infección del VIH a una tasa elevada de resistencia adquirida y al desarrollo particular de resistencias a la rifampicina; a diferencia de los no VIH, que con mayor frecuencia presentan resistencia a la isoniacida. La presencia de sintomatología gastrointestinal, no está muy clara. Probablemente se deba a la mala absorción de los fármacos. Evidencias preliminares sugieren que las concentraciones séricas pueden estar alteradas por múltiples factores, pero el significado terapéutico no es conocido^{169, 170}.

La epidemiología de la tuberculosis resistente es producto de una compleja interrelación entre la resistencia primaria y la resistencia adquirida. El CDC describió entre 1991 – 1992 un total de 12 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente en los pacientes con SIDA y tuberculosis, ingresados en los Estados Unidos. La tasa en Nueva York, se incrementó del 3% en 1980 a 16% en 1991. La tasa de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente en 1991 en la ciudad de Nueva York fue 52,4 veces mayor que en el resto de Estados Unidos, alcanzando cifras epidémicas. Se encontraron 472 cepas resistentes entre un total 3313 estudiadas, lo que corresponde a un 14%. De los aislados 276 (58,5%) fueron resistentes sólo a un fármaco, con mayor frecuencia a la isoniacida (125 casos 45,3%). Hubo 111 casos de resistencia a dos

antituberculosos; en su mayoría a la isoniacida y rifampicina (45 casos, 40,5%). En general el 3,5% de las cepas aisladas fueron resistentes a la isoniacida y la rifampicina o multiresistentes^{167, 170}.

En el primer trimestre de 1991 el 61% de las cepas aisladas de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente en los Estados Unidos ocurrieron en la ciudad de Nueva York. El resurgimiento de la tuberculosis alrededor de los centros urbanos, los jóvenes y las personas VIH positivas, han condicionado una desproporción de estos pacientes infectados con cepas multiresistentes^{168,171}. Muchos de los casos (59,7%) fueron infectados dentro de los Estados Unidos, no existiendo diferencia entre los extranjeros y nativos. Sin embargo, las personas con historia previa de infección por tuberculosis tenían el doble de riesgo de estar infectadas por un *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente¹⁷².

En vista de la alta prevalencia de tuberculosis multiresistente, el comité de expertos para la eliminación de la tuberculosis de la Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax, juntamente con el CDC de Atlanta recomendaron pautas terapéuticas cuádruples en aquellas áreas donde la tasa de resistencia primaria fuera $\geq 4\%$. A pesar de esta recomendación, sólo el 58% de los pacientes con tuberculosis multiresistente fueron tratados con estos regímenes¹¹³.

Fuera de los Estados Unidos, hay una serie de países donde *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente representa un problema sanitario muy importante. En los últimos 20 años la resistencia al menos a uno de los medicamentos se estima entre el 20 – 30 % en la India, Pakistán y Haití. Mientras que en Taiwan, el 11% de los casos fueron resistentes a la isoniacida y a la estreptomina. En España el 4,8% de los casos fueron resistentes al menos a una de las drogas antituberculosa¹⁷³.

En la ciudad de Barcelona, durante el periodo 1995 – 1997, se detectaron 88 cepas entre un total 1535 estudiadas (5,7%) de *Mycobacterium*

tuberculosis con resistencia primaria. La resistencia más frecuente fue a la isoniacida con 58 cepas (3,8%), seguido por la estreptomicina 32 (2,1%) y la rifampicina 15 (1,0%). La resistencia adquirida estuvo presente en 44 cepas entre 214 de *Mycobacterium tuberculosis*. En este caso la resistencia habitual fue a la isoniacida 37(17,3%) y a la rifampicina 21(9,8%). La mutiresistencia primaria fue del 0,9% y la adquirida de 9,3%. En este estudio no se encontró asociación entre la infección por el VIH y la aparición de resistencias¹⁷⁴.

7.- Reactivación vs Nueva Infección:

Está ampliamente aceptado que la población de pacientes VIH positivos presenta una mayor incidencia de tuberculosis. El diagnóstico de tuberculosis en un paciente con un PPD positivo no implica necesariamente la reactivación de una infección latente; Igualmente un paciente con un PPD negativo no implica que no haya sido infectado. La población de pacientes VIH-positivos con un grado de inmunodepresión importante incrementa los falsos negativos en el test del PPD¹⁷⁵. Hay evidencias disponibles que sugieren que los pacientes VIH-positivos tienen mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad tuberculosa activa al ser infectados por *Mycobacterium tuberculosis*. Pero esto no implica que la reactivación de una infección latente sea el mecanismo responsable de la tuberculosis asociada a la infección por el VIH. Por mucho tiempo se ha creído que la reinfección es más difícil de confirmar que la infección primaria, debido al desarrollo de la respuesta inmune a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Aunado a lo anterior, no existen estudios que hayan verificado o cuantificado los niveles y cambios en la inmunidad en el transcurso del tiempo, pero se asume que en personas inmunocompetentes la reinfección es rara durante los primeros dos años después de la infección primaria¹⁷⁶.

El desarrollo de técnicas moleculares en los últimos años ha dado como resultado una nueva área de investigación: la epidemiología molecular. Los estudios del ADN - *Mycobacterium tuberculosis* a través de las técnicas de PCR fueron utilizadas en muchos estudios para valorar la

relación existente entre la infección y la reactivación de la enfermedad. Estas técnicas se aplicaron en estudios de la población general con tuberculosis y se determinó a los pacientes infectados con cepas de idénticos ADN como integrantes del mismo conjunto de personas, en el cual se concreta un caso índice u origen. Todos estos pacientes se consideran infectados a través de una reciente transmisión^{177,178}. Los primeros estudios realizados con este método en dos áreas metropolitanas de los Estados Unidos encontraron una alta proporción de casos debidos a transmisión reciente (entre un 25% - 30%). En la población VIH, se encontró que más del 50% de los casos de tuberculosis eran secundarias a una transmisión reciente^{179,180}. Estos resultados, inesperados en su momento, fueron realizados cuando la tasa de incidencia era muy elevada (más de 50 casos por 100.000 habitantes en San Francisco y New York) lo cual podría explicar estos hallazgos¹⁸¹. Estudios posteriores encontraron resultados similares. En la población general y en la de los pacientes VIH la reinfección puede ocurrir antes del año después de la curación; inclusive de forma precoz durante la fase final del tratamiento de la tuberculosis. Esto sugiere que los pacientes con múltiples episodios y en un área de alta incidencia de tuberculosis la reinfección juega un papel principal como causa de transmisión después del primer episodio post-tuberculosis primaria¹⁸².

Recientemente, en España se realizó un estudio en la comunidad de Madrid que combinaba las técnicas epidemiológicas convencionales con las técnicas moleculares. Se hallaron unos resultados similares a otros estudios, concretamente la cifra fue del 27%, confirmando en nuestro país la importancia de la transmisión reciente¹⁸³.

8.- Radiología Torácica en la tuberculosis:

Las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar dependen de muchos factores del huésped: la previa exposición a la tuberculosis, la edad y el estado inmunológico de base. Las manifestaciones radiológicas

pueden ser agrupadas en dos modelos, las que corresponden a la enfermedad primaria y las de la post-primaria. Estas formas se desarrollan en individuos con y sin exposición previa y juegan un papel importante en la adquisición de la inmunidad específica¹⁸⁴.

8.1.- Patrón Radiológico Primario:

La tuberculosis primaria se refiere a la infección inicial pulmonar por *Mycobacterium tuberculosis*, producto de la inhalación de los núcleos contaminantes. En el pasado, la tuberculosis primaria era considerada una enfermedad de la infancia. Sin embargo, en los Estados Unidos, la incidencia de tuberculosis primaria ha ido en aumento, con un incremento estimado del 34% de los casos observados en adultos¹⁸⁵. La explicación a este hecho es que durante la década de los 50 existe una mejora importante en los sistemas de control de la tuberculosis. Por tal motivo, muchos niños alcanzaron la edad adulta sin entrar en contacto con *Mycobacterium tuberculosis*. Como adulto esta población es ahora susceptible y con riesgo a infección primaria cuando se expone a un caso contagioso¹⁸⁶. Los datos obtenidos en la ciudad de Philadelphia apoyan esta teoría, donde las tasas del test de la tuberculina reactiva en jóvenes adolescentes disminuyen del 16,40% en 1948 a menos del 1% en los primeros años de la década de los 90¹⁸⁵.

En muchos casos la infección primaria es poca o asintomática, con radiografía torácica dentro de la normalidad. Pero, en algunos pacientes la enfermedad puede desarrollarse con marcadas anormalidades radiográficas y progresión de la infección primaria. Se han descrito cinco patrones radiográficos de enfermedad primaria tuberculosa^{114,126}.

8.1.1.- Linfadenopatías:

Los nódulos linfáticos son el signo radiológico principal de la tuberculosis primaria. Las linfadenopatías son importantes en el 83 – 96 % de los casos pediátricos^{187,188}, pero la prevalencia de los nódulos linfáticos disminuyen con el aumento de la edad¹⁸⁹. En un estudio retrospectivo de 191 niños con tuberculosis, se encontró que entre 0 – 3 años de edad

tenían una incidencia del 100%, mientras que en el grupo comprendido entre 4 – 15 años ésta era del 88%, existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos¹⁸⁹. La relación inversa entre la edad y la presencia de linfadenopatías, parece continuar hasta la edad adulta^{190, 191}. Siguiendo este mismo orden de ideas, en grupos de personas con edad inferior a los 35 años se ha descrito una incidencia del 43%, mientras que en la población de la sexta década de la vida la cifra observada es del 10%^{192,193,194}.

La localización paratraqueal e hilar derecha son las zonas más frecuentes de localización de los nódulos linfáticos en la tuberculosis primaria. Sin embargo, pueden existir combinaciones incluyendo la hilar bilateral o el compromiso mediastínico aislado^{188,189}.

Las imágenes observadas en la tomografía computerizada, de la linfadenitis tuberculosa mediastínica, particularmente cuando las adenopatías son ≥ 2 cm de diámetro, suelen presentar en su porción central áreas de baja atenuación, asociadas con un aumento en la periferia y obliteración de la grasa periférica. La correlación tomógrafo-histológica de estos patrones se corresponde con zonas de necrosis centrales, asociados a una alta vascularización, inflamación y reacción perinodal y capsular¹⁹⁵. Sin embargo, este patrón puede corresponder a otros diagnósticos a tener en cuenta, como son la infección por micobacterias atípicas¹⁹⁶, linfomas¹⁹⁷ o metástasis¹⁹⁸.

8.1.2.- Alteraciones del Parénquima Pulmonar:

La presencia de infiltrados en parénquima pulmonar ocurre en asociación con los nódulos linfáticos en el 65% de los pacientes pediátricos con tuberculosis⁸. A diferencia de lo que ocurre con las linfadenopatías, este tipo de imágenes del parénquima se dan menos en los niños entre 0 – 3 años de edad (50%), en comparación con los niños mayores (78%); en quienes la prevalencia es similar a la descrita en los adultos^{194,199}. Las manifestaciones parenquimatosas en ausencia de linfadenopatías

ocurren solo en el 1% de los casos pediátricos¹⁸⁹. En los adultos se han observado múltiples e inespecíficos patrones en un 38 – 81%¹⁹⁴.

Las alteraciones del parénquima pulmonar en la tuberculosis primaria, aparecen generalmente como áreas de consolidación^{189,194,200}, pero se han descrito diversos patrones en forma de parche, lineal, nodular y de seudotumor²⁰⁰. La consolidación se establece generalmente en un segmento o lóbulo; en algunas ocasiones la distribución multifocal está presente radiológicamente en un 12% – 24% y en los hallazgos de autopsias en un 16% de la población afecta.^{184,185,200} La lesión puede estar localizada en cualquier área pulmonar, existiendo diferentes trabajos que documentan la afectación de los segmentos superiores^{187,194} segmentos inferiores^{200,201} o sin ningún predominio^{189,194}. Sin embargo, es bien sabido que el complejo de Ghon y de Ranke, predominan en el hemitórax derecho^{187,194} y presumiblemente esto refleja la mayor probabilidad estadística de la infección de las áreas del pulmón derecho.

8.1.3.- Atelectasias:

Las atelectasias obstructivas y la sobreinflación de algunos segmentos pulmonares son el resultado de la compresión de las vías aéreas por los nódulos linfáticos adyacentes. Estos patrones radiológicos ocurren en el 9% – 30% y 1% – 5% de los niños con tuberculosis primaria, respectivamente^{187,189}. Su localización típica es la del pulmón derecho y la obstrucción ocurre a nivel de los bronquios lobares o bronquios intermedios¹⁸⁷. La obstrucción extrínseca ocurre con menos frecuencia en la población adulta, debido al gran calibre de las vías aéreas y la baja prevalencia de linfadenopatías¹⁸⁴. Pero, si la tuberculosis primaria compromete las vías endobronquiales en el adulto, la manifestación radiológica será la atelectasia²⁰².

8.1.4.- Derrame Pleural:

El derrame pleural es una manifestación poco común de tuberculosis primaria en la población infantil (< 2 años de edad)^{184,188}. La prevalencia del derrame pleural se incrementa con la edad. En niños se han descrito

entre el 6 – 11%^{187,189} y 29 – 38% en la población adulta.^{194,199} El derrame pleural se localiza en el lado donde ocurrió la infección tuberculosa inicial y es típicamente unilateral^{184,188}. El derrame pleural bilateral ocurre en el 12 – 18% de los casos con afectación pleural^{189,199,200}. Es de destacar que el derrame pleural se asocia frecuentemente a alteraciones del parénquima pulmonar o adenopatías y este sólo ocurre de forma aislada en el 5% de la población adulta con tuberculosis primaria¹⁸⁴.

81.5.- Patrón Miliar:

El hallazgo radiológico característico consiste en innumerables nódulos, de aproximadamente 1mm a 3mm no calcificados, dispersos en ambos campos pulmonares, con un leve predominio basal¹⁵⁵. Esta forma de tuberculosis afecta de forma predominante a los ancianos, los niños menores de dos años y huéspedes inmunocomprometidos¹⁸⁶. Usualmente se manifiesta dentro un período de seis meses después de la infección primaria. Sin embargo, la radiografía de tórax puede ser normal en el 25% - 40% en el momento de la aparición de los síntomas¹⁸⁶. El patrón típico miliar no se hace evidente hasta las tres o seis semanas después de la diseminación hematógena^{155,185}. Existen otros hallazgos radiológicos asociados que sugieren el diagnóstico de tuberculosis; Entre ellos la condensación, la cavitación y las linfadenopatías, las cuales aparecen en el 30% de los casos¹⁸⁴.

Las imágenes obtenidas en la tomografía son más sensibles que la radiografía de tórax en la detección del patrón miliar; se observan discretos nódulos de 1mm – 2mm con distribución perivascular y periseptal¹⁸⁶.

8.2.- Patrón Radiológico Post-Primaria:

La enfermedad post-primaria se presenta en pacientes previamente sensibilizados por *Mycobacterium tuberculosis*. En la patogénesis se acepta la reactivación de bacilos viables en estado latente y la reinfección. Se estima que el riesgo de reactivación en una persona con infección

latente es del 10% a lo largo de toda su vida^{126,203}. Cabe destacar que los patrones radiográficos de la enfermedad post-primaria se pueden superponer a los patrones de la enfermedad primaria, pero existirán marcadores radiológicos que harán posible la distinción entre estas etapas de la patología pulmonar tuberculosa¹⁸⁶.

8.2.1.- Infiltrado en Lóbulo Superior:

La reactivación de la tuberculosis presenta predilección por los lóbulos superiores. Los segmentos que frecuentemente se afectan son el apical y posterior del lóbulo superior y el segmento superior del lóbulo inferior^{184,186}. Por otro lado, los segmentos basales y anteriores están implicados de manera aislada; se han descrito en el 2% - 6% de los casos. Además de la afectación de varios segmentos pulmonares, descritos en el 88% de los enfermos²⁰⁰. Así mismo, es de destacar que la afectación bilateral de los lóbulos superiores se ha descrito en el 32% al 64% de los pacientes¹⁸⁶.

8.2.2- Cavitación:

La cavitación se hace evidente radiológicamente en el 40% - 45% de los enfermos de tuberculosis post-primaria¹⁸⁵. Las cavidades son múltiples en el 54% de los casos y el diámetro puede oscilar entre unos pocos milímetros hasta varios centímetros¹⁸⁶. Éstas se observan típicamente en las áreas de consolidación, pero en algunos casos pueden presentarse de forma aislada¹⁹⁶. El grosor de la pared puede ser variable la presencia de nivel hidroaéreo se ha descrito en el 9% - 21% de los casos de cavidades pulmonares^{184,186}.

8.2.3.- Fibronodular:

Este tipo de patrón radiológico se ubica y aparece en los lóbulos superiores en forma de lesiones nodulares y reticulares. Frecuentemente evolucionan hacia la retracción hiliar y a la pérdida de volumen del parénquima pulmonar. Se ha descrito en el 20% - 30% de los enfermos y se encuentran frecuentemente asociados a otros hallazgos radiológicos^{126,186}.

8.2.4.- Bronquiectasias y Estenosis Bronquial:

El compromiso bronquial se manifiesta aproximadamente en el 2% - 4% de los pacientes con tuberculosis^{202,204}. Los bronquios de los lóbulos superiores son afectados en el 75% de los casos. La completa obstrucción endobronquial se ha descrito en el 32% de los enfermos, siendo la bronquiectasia una complicación común²⁰⁵. Esta última, se origina como un proceso cicatrizal, secundario a la pérdida y destrucción de la trama bronquial. También puede acompañar a una estenosis como resultado de la dilatación distal del bronquio implicado^{184,185}.

8.2.5.- Engrosamiento Pleural:

La pleura también se puede afectar en la enfermedad post-primaria tuberculosa. Generalmente, se manifiesta con el engrosamiento pleural. Además, se observa derrame pleural en el 16% - 18% de los pacientes con tuberculosis post-primaria^{185,206}. Ocasionalmente, puede existir un nivel hidroaéreo en el espacio pleural, indicando la presencia de una fístula broncopleural¹⁸⁵.

8.2.6.- Retracción Hiliar:

Este patrón radiológico con frecuencia está asociado a la falta de actividad de la enfermedad tuberculosa. Las imágenes, por si mismas no pueden ser utilizadas para determinar la actividad de la enfermedad. Generalmente, la retracción hiliar se sitúa en los segmentos superiores del pulmón, pudiendo ir acompañada de pérdidas de volumen pulmonar y alteraciones de las estructuras adyacentes, como la traquea y los bronquios^{126,200}.

8.3.-Imágenes Radiológicas en Pacientes Coinfectados con Tuberculosis y VIH:

El espectro de las imágenes en la radiografía de tórax en pacientes afectados de tuberculosis y VIH son las mismas que los pacientes VIH negativos^{207,208}. Sin embargo, las imágenes radiológicas que presentan

los pacientes seropositivos están íntimamente relacionadas con el nivel de inmunodepresión en el momento de la adquisición de la enfermedad^{205,209}. En las primeras etapas de la infección por el VIH, cuando la inmunidad celular está capacitada para reaccionar frente a *Mycobacterium tuberculosis*, las imágenes radiológicas suelen ser las típicas de la reactivación de la enfermedad o enfermedad post-primaria. Los infiltrados están presentes en los segmentos apicales y posteriores del lóbulo superior o en el segmento superior del lóbulo inferior. Con la progresión de la inmunodepresión causada por el VIH, el infiltrado puede localizarse en las zonas bajas y medias del pulmón¹⁸⁵.

Con niveles de inmunodepresión muy severos, los hallazgos radiográficos están asociados a la enfermedad primaria, independientemente de la previa exposición a *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio efectuado en pacientes haitianos con tuberculosis, la población VIH positiva presentaba imágenes radiológicas compatibles con tuberculosis primaria en el 80% de los casos. Por otro lado, sólo el 30% los pacientes VIH negativos presentaban imágenes similares²¹⁰. En otro estudio prospectivo, realizado en 128 pacientes VIH positivos con tuberculosis, se observó una alta prevalencia de linfadenopatías mediastínicas e hiliares y una baja prevalencia de cavidades²⁰⁸. Resultados similares han sido descritos por otro estudio realizado en Sudafrica²¹¹.

Es de destacar que un 10% de pacientes con inmunosupresión severa y cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* presenten una radiografía de tórax normal. Aunque también se ha descrito el patrón miliar en pacientes similares^{184,211}.

El control evolutivo radiográfico en pacientes VIH positivos con tratamiento antituberculoso, parece no diferir de los pacientes VIH negativo. Los infiltrados, las alteraciones pleurales, y las linfadenopatías, desaparecen en el 76% de los casos a los 3 meses^{184,186,210}.

9.- Métodos Diagnósticos:

La contribución del laboratorio de microbiología al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis incluye la detección, el aislamiento, la identificación y el antibiograma a los diferentes fármacos antituberculosos de la micobacteria. El método convencional incluye la realización del Z-N, cultivo y test bioquímico para la identificación de la micobacteria. Sin embargo, el resurgimiento de la tuberculosis y el aumento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a uno o varios fármacos antituberculosos ha impulsado el desarrollo de nuevas técnicas y métodos rápidos de diagnóstico. Los nuevos tests incluyen técnicas como la amplificación del ADN, pruebas para la rápida detección e identificación de *Mycobacterium tuberculosis*. Los métodos de radiometría para la rápida detección del crecimiento bacteriano en el cultivo y finalmente, la estandarización de tests de susceptibilidad frente a los fármacos. Los nuevos métodos cuando son aplicados de forma directa a las muestras o a cultivos en crecimiento activo, reducen de forma significativa el tiempo de diagnóstico de la infección²¹².

9.1.- Métodos Diagnósticos Convencionales:

Las tinciones para la determinación de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), pueden ser realizadas directamente en las muestras clínicas o previamente concentradas. Este método sencillo y práctico permite obtener resultados de forma precoz y poder concluir en el diagnóstico de infección por micobacterias. La concentración de las muestras, requiere la utilización de agentes mucolíticos para liberar los BAAR del material proteínico y a la descontaminación con hidróxido de sodio para evitar la destrucción de las micobacterias. La técnica más utilizada ha sido la de Ziehl-Neelsen (fucsina básica acidificada). Las laminillas realizadas con esta técnica pueden ser evaluadas de forma sencilla y rápida, dependiendo muchas veces la valoración de la calidad del examinador²¹³. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad no son óptimas. Aproximadamente, se necesitan 10^4 bacilos por ml de muestra para que la prueba resulte positiva; por ello, es frecuente encontrarse con la situación

de que una muestra negativa curse con un cultivo positivo²¹⁴. A pesar de las mejoras en las técnicas de cultivos, su sensibilidad no es óptima del todo. El inóculo puede disminuir por la utilización de agentes descontaminantes que pueden destruir a las micobacterias y a la falta de liberación de las micobacterias del material proteínico por parte de un técnico de laboratorio con poca experiencia^{213,214}.

Para los cultivos se pueden utilizar medios sólidos o líquidos, incubados a una temperatura de 37°C durante un periodo de seis a ocho semanas en una atmósfera con un 10% de CO₂ y 90% de aire. Los medios líquidos incluyen Middlebrook 7H9 y el BACTEC radiométrico 12B. Los medios sólidos incluyen el Lowenstein-Jessen y el Middlebrook 7H10, 7H11^{69,213,215}. Los sistemas del tipo Middlebrook contienen ácido palmítico marcado con Carbono 14 y el crecimiento de las micobacterias es detectado por un instrumento que mide los niveles de emisión radianes del CO₂, el cual es liberado cuando la micobacteria metaboliza el ácido palmítico. El sistema BACTEC detecta *Mycobacterium tuberculosis* en un promedio de 8,3 días, a diferencia de los métodos convencionales que precisan de una media de 19,4 días. La sensibilidad del sistema BACTEC es de 96,4% comparado con los métodos convencionales con un 91% de media^{212,215}. Además, existe otro sistema denominado Septi-Check que combina muchas de las características de los sistemas anteriores, con una sensibilidad muy similar (95,7% vs 95,9%) en relación al sistema BACTEC^{212,214}.

Los sistemas de hemocultivos que originalmente fueron utilizados para detectar bacteriemias por *Mycobacterium avium-intracelular* también son útiles para la detección de *Mycobacterium tuberculosis*. El sistema ISOLATER es utilizado frecuentemente, con la ventaja de poder cuantificar la micobacteriemia. La sangre lisada en el tubo colector del ISOLATER es inoculada en un medio que contenga agar (ejem 7H11) Posteriormente, se cuantifican las colonias desarrolladas y el número de unidades formadores de colonias se puede calcular por milímetro de sangre. El sistema BACTEC y el ISOLATER presenta aproximadamente

la misma sensibilidad y tiempo para la detección de la mycobacteremia. Sin embargo el ISOLATER dificulta la manipulación de la muestra y tiene un costo que debe ser considerado^{75,212,214}.

El método de identificación de *Mycobacterium tuberculosis*, se realizaba en función del cultivo y de los tests bioquímicos como la producción de niacina, catalasa y nitrato reductasa después de una media de incubación de dos a tres semanas. Actualmente, está disponible el test del sistema BACTEC que permite la identificación de las micobacterias en un tiempo de cinco a siete días^{75,214}.

A partir de los cultivos las micobacterias pueden identificarse por medio de las pruebas de amplificación de ADN. Este método está basado en la complementación de la doble hélice de los ácidos nucleicos en su forma de híbrido. Por estos métodos se pueden detectar e identificar ADN cromosómico completo o secuencias de ARN complementario ribosomal altamente específico. El sistema AccuProbe[®] ha demostrado una especificidad del 100% para *Mycobacterium tuberculosis* complex. No obstante, la prueba requiere una muestra de aproximadamente 10^6 UFC/ml y un crecimiento activo de la misma^{75,215}. Los cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* que al menos tengan 10^7 UFC/ml, podrán ser identificados por medio de la cromatografía líquida de alta resolución.⁴³ No obstante, el equipo necesario en este método es costoso y solo se realiza en laboratorios de referencia^{212,214}.

Los laboratorios pueden utilizar la combinación de los nuevos métodos de cultivo e identificación para reducir el tiempo requerido para un diagnóstico preciso de tuberculosis y permitir la toma de decisiones clínicas y terapéuticas. En los Estados Unidos, aproximadamente el 75% de los laboratorios utilizan la combinación de las pruebas de amplificación de ADN y cromatografía líquida de alta resolución para la identificación rápida en cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*^{75,212,214}.

Al igual que el método de amplificación de ADN, la PCR utiliza oligonucleótidos sintéticos, los cuales están diseñados para hibridar solo con secuencias únicas de ADN de *Mycobacterium tuberculosis complex*. En el híbrido, la secuencia del oligonucleótido sirve como señal de inicio para la ADN-polimerasa, originando una copia del ADN *Mycobacterium tuberculosis complex*. Este proceso se repite múltiples veces originando billones de copias. Si el ADN del *Mycobacterium tuberculosis* se encuentra ausente en la muestra biológica, el proceso de hibridación nunca se iniciará. Solo si se obtiene su ADN, este podrá ser identificado^{212,216}.

La PCR ha sido evaluada en varios estudios de laboratorio. Para ello, se emplean muestras respiratorias para determinar su sensibilidad y especificidad usando el cultivo como método estándar de comparación. Bajo estas condiciones, la PCR presenta una sensibilidad entre 83% - 95%^{216,217}. Sin embargo, algunos estudios han determinado que la sensibilidad puede variar en función del proceso de extracción del ADN y del método usado para la detección e identificación de *Mycobacterium tuberculosis*. Aun así, la especificidad se mantiene uniformemente alta entre el 95% a 100%^{212,217}.

Otros métodos basados en la PCR han sido utilizados, entre ellos la amplificación de genes específicos y la determinación de elementos repetitivos de ADN en *Mycobacterium tuberculosis* que se han empleado como marcadores específicos de cada cepa. Este último se ha utilizado en epidemiología molecular para el estudio de los brotes de tuberculosis, para evaluar el proceso de transmisión y en el estudio de la enfermedad por reactivación y reinfección^{217,218}.

9.2.-Procedimientos Diagnósticos Invasivos:

Algunos estudios han evaluado la utilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de la tuberculosis; En un trabajo de 56 pacientes con sospecha de tuberculosis que presentaban muestras de esputos negativos en tres ocasiones o ante la imposibilidad de su obtención, la

realización de la fibrobroncoscopia facilitó el diagnóstico en 29 ocasiones (52%). El diagnóstico fue de infección por micobacterias en 22 casos (39%) y otros diagnósticos en siete casos (13%). En este mismo estudio, la biopsia transbronquial tuvo un alto rendimiento para establecer el diagnóstico inmediato²¹⁹.

Otro estudio realizado en 89 pacientes en condiciones similares, el 67,4% fueron diagnosticados de tuberculosis por medio de la realización de una fibrobroncoscopia, obteniéndose un diagnóstico inmediato en el 44% de los casos a través de la realización del cepillado bronquial o por los hallazgos histológicos de la biopsia transbronquial²²⁰. Otro trabajo valoraba la fibrobroncoscopia con el lavado bronquial, encontrando que esta técnica presentaba una buena sensibilidad para el diagnóstico de tuberculosis²²¹.

Sobre la base de estos y otros ensayos, queda claro el papel de la fibrobroncoscopia en el diagnóstico de la tuberculosis. Ésta permite un diagnóstico rápido y fiable. El problema de este procedimiento es la necesidad de disponer de un equipo especializado y de un personal capacitado^{220,221}.

La punción-aspiración con aguja fina es un procedimiento usado originalmente para el diagnóstico de cáncer pulmonar. Actualmente puede ser considerado, como método alternativo para el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes muy concretos. Por las características propias de dicho procedimiento y el riesgo potencial que conlleva para el paciente, se han realizado pocos estudios que evalúen la eficacia para el diagnóstico de tuberculosis. En un estudio de diez pacientes con muestras de esputos y cepillado bronquial negativo, en quienes la tuberculosis era el diagnóstico de mayor probabilidad, estos fueron sometidos a una punción transtorácica con aguja fina y guiada por ecografía, confirmándose el diagnóstico de tuberculosis en nueve de los diez enfermos. Sin embargo, el número de pacientes de este estudio es

pequeño y representan una población muy selecta para establecer conclusiones de sensibilidad de este procedimiento^{204,222}.

Actualmente es muy rara la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos para establecer el diagnóstico de tuberculosis. No obstante, la mediastinoscopia puede ser de utilidad en algunos casos, especialmente pacientes VIH que puedan presentar adenopatías mediastínicas y/o hiliares²²³.

9.3.-Tuberculosis con Bacteriología Negativa en el Paciente VIH:

En muchas ocasiones, las muestras biológicas no son de buena calidad para aislar *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, ante la sospecha clínica de tuberculosis activa en estos pacientes, será necesario considerar la realización de tests diagnósticos invasivos o la instauración de una terapia empírica. Los tests diagnósticos invasivos, como la broncoscopia tienen mayor utilidad en aquellos pacientes VIH, en los que existe el riesgo de presentar un gran número de enfermedades pulmonares (Pneumocistosis, enfermedades fúngicas, linfomas, etc.), las cuales pueden comportarse clínica y radiológicamente como una tuberculosis¹²⁶.

Es razonable la realización de estudios diagnósticos invasivos en casos donde la sospecha de tuberculosis activa es muy alta. El caso típico consiste en un paciente VIH o inmunodeprimido con PPD positivo y una radiografía con el clásico infiltrado pulmonar en el lóbulo superior derecho y con muestras de esputo para la determinación de BAAR negativa. En este momento existen dos posibles elecciones; por un lado, esperar el resultado de los cultivos. Por otro lado, iniciar una terapia empírica. Cada elección tiene sus desventajas; En el caso de la primera elección, existe el riesgo de retardar el inicio de una terapéutica en algunos pacientes con TBC activa, con el posible agravante de que se presenten nuevos casos de tuberculosis en la comunidad del paciente, especialmente si se encuentran reclusos en centros de permanencia. En el segundo caso, hay el riesgo de tratar a muchos pacientes de forma innecesaria. Estudios

clínicos han demostrado que solo el 48% de estos pacientes presentan una tuberculosis activa, por lo cual queda un 52% de pacientes que no requerirán tratamiento antituberculoso²²⁴. A pesar de que el tratamiento empírico sea seguro, el 8,70% de los pacientes presentaron reacciones adversas que requirieron un cambio en las pautas terapéuticas¹¹⁰. Cuando se decide iniciar una pauta terapéutica empírica es necesario que el paciente sea evaluado de forma continuada durante los tres primeros meses y siempre en función de los resultados de los cultivos. Sí, los resultados de los cultivos son negativos y la radiología es evidente, se buscarán diagnósticos alternativos y la terapia con antituberculosos será retirada inmediatamente^{225,226}.

La coincidencia en un paciente VIH de un PPD positivo, una radiografía compatible con tuberculosis y de una buena respuesta clínico-radiológica es considerada como suficiente argumento para establecer el diagnóstico de tuberculosis con cultivo negativo. En 1990, el 14,3% de los casos de tuberculosis activa descritos por el CDC de Atlanta presentaron cultivo negativo^{224,226,227}.

10.- Fármacos Antituberculosos:

La terapéutica actual de la tuberculosis esta basada en la combinación de diversos fármacos bactericidas para reducir la población bacteriana rápidamente, evitando así la aparición de resistencias y la esterilización del órgano afecto con un período de tratamiento prolongado. Los fármacos bactericidas ó considerados como de primera línea son: rifampicina, isoniacida, pirazinamida, estreptomycin y etambutol. Estos medicamentos son potentes, con un número de efectos adversos aceptables y de fácil administración. Así mismo, los antibióticos bacteriostáticos ó fármacos de segunda línea son utilizados en determinadas situaciones, principalmente en el tratamiento de las micobacterias resistentes y en caso de toxicidad de algún antituberculoso de primera línea. No obstante, varios de ellos tienen efectos adversos importantes que requieren la monitorización y un estrecho seguimiento de

los pacientes. Las pautas terapéuticas que los incluyen generalmente requieren ser utilizadas por tiempo prolongado. La tabla 1 y 2 muestran las dosis, efectos adversos importantes y sitio de acción de los diferentes fármacos utilizados^{228,229}.

10.1.- Pautas de Tratamiento:

Un gran número de estudios realizados en los últimos años han proporcionado una información específica y abundante sobre las diferentes pautas de tratamiento antituberculoso, pudiendo a través de ellas, establecer las siguientes afirmaciones:

1. Las combinaciones que contienen isoniacida son más efectivas, más económicas y conllevan menos efectos adversos.
2. A pesar de los buenos resultados con los regímenes de tratamiento de cuatro meses, las tasas de recaídas de estas pautas de corta duración son inaceptablemente altas.
3. Los tratamientos de seis meses de duración deben incluir la combinación isoniacida, rifampicina.
4. La pirazinamida administrada en los dos primeros meses del tratamiento mejora la eficacia del tratamiento^{75,225,226,230}.

Actualmente, las pautas terapéuticas de la tuberculosis están en constante revisión por diferentes causas. Entre las más importantes cabe destacar la efectividad de la rifampicina, las interacciones de esta última con las pautas terapéuticas antirretrovirales y la relación coste-efectividad de los mismos^{230,231}.

FARMACOS ANTITUBERCULOSIS: DOSIS, EFECTOS ADVERSOS Y MODO DE ACCION:

FARMACOS DE PRIMERA LINEA

FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DOSIS BISEMANAL	EFECTOS ADVERSOS	MODO DE ACCION
RIFAMPICINA	10 mg/Kg. Usualmente 450 – 600 mg VO	10 mg/Kg. usualmente 450 – 600 mg VO	Hepatotoxicidad, nauseas vómitos, reacción alérgica con rash y fiebre, petequias con trombocitopenia, insuficiencia renal durante la terapia intermitente	Actúa en las poblaciones de bacilos de crecimiento rápido y lento, a nivel intra y extracelular.
ISONIACIDA	5 mg /Kg usualmente 300 mg VO	15 mg/Kg. usualmente 900 mg VO	Neuritis periférica, hepatotoxicidad, reacción alérgica con rash y fiebre, fenómeno eritematoso de Lupus-Like	Actúa en el proceso de división rápida y lenta de los bacilos intracelulares
PIRAZINAMIDA	25 – 30 mg/kg. usualmente 2 g VO	45 – 50 mg/kg. usualmente 3 – 3,5 g VO	Hiperuricemia, hepatotoxicidad reacción alérgica con rash y fiebre	Actúa en medio ácido en los bacilos intracelulares
ETAMBUTOL	15 – 25 mg/kg. usualmente 800 – 1600 mg VO	50 mg/kg. VO	Neuritis óptica, rash, hiperuricemia	Actúa en los bacilos intra y extracelulares y intervienen en la inhibición del desarrollo de bacilos resistentes.
ESTREPTOMICINA	10 mg/Kg – 15 mg/Kg usualmente 0,5 –1,0 gm dia	20 – 25 mg/Kg usualmente 1,0 – 1,5 g IM	Ototoxicidad (VII par craneal) nefrotoxicidad, alergia, fiebre y rash	Actúan en las poblaciones de rápida multiplicación en medios ligeramente alcalinos extracelulares

FARMACOS ANTITUBERCULOSIS: DOSIS, EFECTOS ADVERSOS Y MODO DE ACCION:

FARMACOS DE SEGUNDA LINEA

FARMACO	DOSIS DIARIA	DOSIS BISEMANAL	EFECTOS ADVERSOS	MODO DE ACCION
ETIONAMIDA	10 - 15mg/Kg. usualmente 500 – 750 mg VO	No se utiliza	Hepatotoxicidad, nauseas vómitos, reacción alérgica con rash y fiebre, neurotoxicidad	Actúa en los bacilos intra y extracelulares y intervienen en la inhibición del desarrollo de bacilos resistentes.
CICLOSERINA	15 - 20 mg /Kg usualmente 0,75 – 1,0 gm VO acompañado de piridoxina 200 mg	No se utiliza	Cambio de personalidad, psicosis, convulsiones y rash	Actúa en los bacilos intra y extracelulares y intervienen en la inhibición del desarrollo de bacilos resistentes.
PARA-AMINOSALICILICO	150 mg/kg. usualmente 12 g VO	No se utiliza	Hepatotoxicidad reacción alérgica con rash y fiebre, náuseas, vómitos	Actúa sobre los bacilos extracelulares e inhibe el desarrollo de cepas resistentes
TIOCEAZONA	150 mg dia VO	No se utiliza	Rash, Stevens Johnson, discrasias sanguíneas nauseas y vómitos	Actúa sobre los bacilos extracelulares e inhibe el desarrollo de cepas resistentes
QUINOLONAS(OFLOXACINO- CIPROFLOXACINO)	Ofloxacino 400mg bid Ciprofloxacino 750mg bid	No se utiliza	Diarrea, nauseas, anorexia, mareos pesadillas, ataxia, convulsiones	Actúa sobre los bacilos de rápida multiplicación en medio alcalino o neutro
CLOFAZIMINE	100 mg VO TID	No se utiliza	Pigmentación de la piel, dolor abdominal	Actúa en medio ácido en los bacilos intracelulares

Las opciones terapéuticas en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral son:

1. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida más o menos etambutol durante dos meses seguidos de isoniacida y rifampicina por cuatro o siete meses más. Los pacientes que reciban regímenes antirretrovirales con inhibidores de la proteasa, deberán incluir en ellos la utilización de ritonavir y ajustar las dosis de cualquiera de las formulaciones de saquinavir. Aquellos pacientes que reciban un régimen antirretroviral con efavirenz no requerirán ningún ajuste.
2. Isoniacida, pirazinamida, etambutol y/o estreptomina durante dos meses, seguidos de isoniacida y etambutol por 16 meses. Manteniendo los mismos regímenes de tratamiento antirretroviral del punto uno^{231,232,233}.

Las opciones terapéuticas en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral son:

1. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y/o etambutol durante dos meses seguidos de isoniacida y rifampicina por cuatro o siete meses más.
2. Isoniacida, pirazinamida y/o etambutol durante dos meses y seguir con isoniacida, pirazinamida y etambutol por 16 meses.
3. Isoniacida, pirazinamida, etambutol y/o estreptomina dos meses seguidos de isoniacida y etambutol por 16 meses^{231,232,233}.

En los pacientes que no estén bajo tratamiento antirretroviral, parece prudente la introducción del mismo a los dos meses de iniciar la terapéutica antituberculosa. De esta manera, se evita la posibilidad de sumar efectos adversos al comienzo de ambos tratamientos, se disminuye el número de pastillas ingeridas diariamente y se valora el pronóstico de la infección por el VIH una vez controlada la fase aguda de la tuberculosis²³³. Las pautas terapéuticas antirretrovirales a utilizar con las rifampicina deberán incluir la combinación de dos inhibidores de proteasa, el ritonavir y saquinavir más dos análogos de nucleósidos; o bien, la utilización de efavirenz y dos análogos de nucleosidos^{234,235}.

De los inhibidores de proteasa disponibles, la combinación ritonavir (400 mg cada 12 horas) más saquinavir (400 mg cada 12 horas) incrementan sustancialmente las concentraciones sanguíneas de este último. La complejidad de las interacciones de los fármacos es amplia y las recomendaciones de las dosis cuando se administran las rifamicinas es difícil. Por lo tanto, cuando un inductor y un inhibidor del citocromo PY450 son utilizados, como es el caso de los inhibidores de la proteasa y de las rifamicinas, la compleja interacción implicará el ajuste de dosis para obtener un nivel óptimo y seguro de ambos medicamentos. Actualmente, se realizan estudios para el ajuste de dosis de los diferentes fármacos^{234,235,236}

10.2.- Interacción Farmacológica entre las Rifamicinas y los Inhibidores de la Proteasa:

Los inhibidores de proteasa (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir y lopinavir) presentan una evidente interacción farmacológica con las rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifapentina) usadas en el tratamiento de las infecciones por micobacterias^{235,236}. Las rifamicinas interactúan con los inhibidores de la proteasa, en las vías metabólicas, donde las primeras inducen o inhiben al sistema enzimático hepático del citocromo CYP-450, en especial a su isoforma CYP3A. La inducción del sistema enzimático CYP-450 por las rifamicinas disminuyen los niveles sanguíneos de los fármacos metabolizados por esta vía. Por tal motivo la administración de inhibidores de proteasa con rifampicina disminuye de forma muy significativa los niveles sanguíneos de los primeros, por lo cual, la actividad antirretroviral de estos agentes puede también disminuir. Contrariamente, si se administra ritonavir (un potente inhibidor del CPY-450) con rifabutina, los niveles sanguíneos de la rifabutina se incrementaran hasta llegar a niveles tóxicos^{236,237}.

Entre las rifamicinas disponibles, la rifampicina es la más potente inductora del CYP-450. La rifabutina tiene una actividad mucho menor como inductor y la rifapentina manifiesta una actividad intermedia. De los

inhibidores de proteasa disponibles, todos tienen grado diferente de inhibición sobre el CPY-450. El más potente inhibidor del CPY-450 es el ritonavir, le siguen el amprenavir, nelfinavir e indinavir con aproximadamente la misma potencia y finalmente, el menos potente es el saquinavir^{228,229,237}.

La importancia clínica de estas interacciones, están relacionadas con la efectividad de los fármacos antirretrovirales. La efectividad antirretroviral está correlacionada con los parámetros farmacocinéticos, los cuales son dependientes de la concentración sanguínea que estos alcanzan²²⁸. Está bien establecido que las concentraciones del ritonavir están relacionadas con la aparición de mutaciones en el gen de la proteasa capaces de conferir resistencia a este antirretroviral. Además, las bajas concentraciones permiten la replicación y el crecimiento de estas cepas resistentes. Por lo tanto, la marcada disminución de la concentración de los inhibidores de proteasa cuando se coadministran con rifampicina conlleva a una importante pérdida de la supresión del VIH y a una rápida aparición de resistencia a los inhibidores de proteasa²³⁷.

La reducción de los niveles séricos de los inhibidores de la proteasa cuando son administrados con rifampicina es de tal magnitud que, probablemente, no pueda ser compensada con el incremento de la dosis de los inhibidores de la proteasa. Además, el uso de dosis intermitentes (interdiarias) de rifampicina, no parece disminuir la actividad inductora de manera importante. Por lo tanto, es improbable el uso de rifampicina en dosis interdiarias con los inhibidores de proteasa^{234,237}.

Se recomendaba la rifabutina, actualmente desaparecida del mercado, a mitad de dosis (150mg/día) cuando se administraba con nelfinavir, indinavir y amprenavir. Estos estudios utilizaban dosis diarias de rifabutina. La interacción bidireccional entre los inhibidores de la proteasa y la rifabutina disminuían los efectos tóxicos asociados a las altas concentraciones séricas de la rifabutina²³⁸.

10.3.- Interacción Farmacológica entre las Rifamicinas y los No Análogos de Nucleósidos:

Al igual que los inhibidores de proteasa, los no análogos de nucleósidos interactúan con las rifamicinas a nivel del CPY-450. Sin embargo, hay mayor diferencia entre sus acciones y el grado con que los no análogos actúan como sustrato del CPY-450. La nevirapina es un inductor, la delaverdine es un inhibidor y el efavirenz tiene la doble actividad, inductor e inhibidor. Delaverdine se comporta de forma parecida a los inhibidores de la proteasa; ambas actúan como sustrato de la CPY-450 y son inhibidores. La coadministración con rifampicina suprime casi completamente los niveles de delaverdine. Las concentraciones de delaverdine disminuyen en un 80% cuando se administra en conjunto con rifabutina y la concentración de esta última se incrementa aproximadamente tres veces. Por tal motivo, el uso de rifamicinas con delaverdine no está recomendado^{237,238}.

La nevirapina es parcialmente metabolizada por el CPY-450. Se trata de un modesto inductor del sistema enzimático. Su concentración disminuye en un 37% y 16% por el uso concomitante de rifampicina y rifabutina, respectivamente. Tras lo cual, no se sabe si estos cambios en las concentraciones son capaces de alterar la actividad antiviral de la nevirapina. Sin embargo, E. Ribera, et al²³⁹ han realizado un estudio de interacción farmacocinética entre la nevirapina y la rifampicina en pacientes VIH con tuberculosis, demostrando que las concentraciones séricas de nevirapina disminuían, pero a pesar de ello mantenía concentraciones que excedía en más de 100 veces la IC₅₀ de las cepas salvajes del VIH. Por lo cual, la reducción de los niveles séricos no debe suponer un problema en la efectividad de nevirapina. Su efecto en las concentraciones séricas de las rifamicinas no está claro, pero parece ser que provoca una moderada disminución^{237,238}.

El efavirenz es el más reciente de los no análogos de nucleósidos que parece tener la misma interacción de farmacológica que la nevirapina. Su concentración puede disminuir hasta un 13% cuando son coadministrados

efavirenz y rifampicina. En cambio no afecta las concentraciones de rifampicina. Por otra parte, la rifabutina no altera los niveles de concentración del efavirenz. No obstante, la actividad inductora del fármaco disminuye los niveles de rifabutina en un 38%^{234,235,239}.

10.4.- Interacción Farmacológica entre las Rifamicinas y los Análogos de Nucleósidos:

Los análogos de nucleósidos no son metabolizados por el sistema enzimático del CPY-450. Además, la concentración intracelular de la forma activa de los análogos de nucleósidos (los derivados trifosforilados) constituye el parámetro farmacocinético asociado a la actividad antiviral. No hay una correlación entre las concentraciones séricas del fármaco y las concentraciones intracelulares de sus formas trifosforiladas. Por lo cual, parece claro que la interrelación entre los análogos de nucleósidos y las rifamicinas, tengan probablemente poca relevancia clínica^{237,240}. Sin embargo, existen puntos de coincidencia en el metabolismo de ciertos análogos de nucleósidos y las rifamicinas, como es el caso de la zidovudina, la cual es metabolizada principalmente por la vía de la glucoronación por medio de la enzima glucoronil-transferasa. Esta última es inducida por la de las rifamicinas. Las concentraciones plasmáticas de zidovudina disminuyen un 47% por acción de la rifampicina y un 15% por la rifabutina. La disminución en sus concentraciones plasmáticas, parece tener poco efecto en la actividad antiviral de la zidovudina, debido a que no altera de forma significativa las concentraciones intracelulares de su metabolito activo trifosforilado²⁴⁰. Abacavir es parcialmente metabolizado por la vía de la glucoronización y las rifamicinas pueden actuar disminuyendo los niveles séricos, no obstante, esta interacción se encuentra en estudio^{234,237}.

10.5.-Interacción Farmacológica entre otros Fármacos Antituberculosos y los Antirretrovirales:

Otros fármacos utilizados en la terapia contra la tuberculosis también son metabolizados en el ámbito hepático, sin embargo, estas interacciones aún han sido poco estudiadas. La interacción entre isoniacida e indinavir

fue evaluada y no se encontraron alteraciones significativas en las concentraciones de los mismos. Etionamida ha sido estudiada por su acción metabólica en el citocromo P-450. La inhibición del CP-450 por parte de los inhibidores de proteasa hace que etionamida alcance niveles tóxicos. Poco se sabe sobre las interacciones con otros fármacos por la falta de conocimiento del metabolismo de las mismas y por la carencia de estudios realizados^{235,236,237}.

10.6.- Tratamiento Directamente Observado:

El no-cumplimiento del tratamiento es la causa principal de la resistencia a la tuberculosis y al menos el 20% de los pacientes que reciben un tratamiento antituberculoso fallan en el cumplimiento del mismo en el curso de la pauta terapéutica asignada. Uno de los métodos a utilizar para asegurar el cumplimiento del tratamiento es con la vigilancia directa de la pauta terapéutica, que es lo que se ha denominado tratamiento directamente observado, el cual consiste en la dispensación del medicamento y la observación de la ingesta del mismo. Este método es fácil cuando las visitas médicas están planificadas, existe el personal sanitario entrenado, una estructura adecuada y los recursos económicos necesarios^{75,126,241}.

Deberá ser considerada su indicación en aquellos pacientes sin hogar o sitio de residencia permanente, alcohólicos, adictos a drogas endovenosas o cualquier persona que por sus condiciones sociales, culturales o económicas hagan sospechar el incumplimiento de la pauta terapéutica. Por lo cual se necesitará de un personal adiestrado al manejo de personas de difícil interacción^{75,126,241}.

Weis et al. demostraron que el tratamiento directamente observado era más efectivo que la supervisión terapéutica tradicional. De 407 pacientes en supervisión terapéutica tradicional, 85 (21%) presentaron recaída con un 6% (25 pacientes) con micobacteria multiresistente a las drogas antituberculosas. Mientras que de 581 pacientes en tratamiento

directamente observado sólo hubo un 5,50% (32 pacientes) de recaídas y ninguna presentó resistencia a los antituberculosos⁷⁵.

En el programa de tratamiento directamente observado de Dever, menos del 10% se perdió del seguimiento. Un análisis de costos determinó que no existía diferencia significativa entre las diferentes pautas de tratamiento por seguimiento tradicional y el tratamiento directamente observado. Sin embargo, cuando se toma en cuenta la disminución del coste de mejor control de la enfermedad, el coste beneficio favorece aparentemente al tratamiento directamente observado. Pero la seguridad de la eliminación de la aparición de nuevas resistencias compensa el coste operativo de este programa. Para 1988 el coste del programa por persona en los Estados Unidos se valoraba cerca de 400 dólares por tratamiento¹²⁶.

11.- Profilaxis:

11.1.- Pautas profilácticas:

Por más de tres décadas el tratamiento de las personas con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* para la prevención del desarrollo de la enfermedad activa ha sido el componente esencial en el control de la tuberculosis en los Estados Unidos. El centro de control de enfermedades de Atlanta y la Sociedad Americana de tórax se reúne y oficialmente realiza las recomendaciones de las pautas preventivas y revisa las publicaciones periódicamente y valora la relación riesgo beneficio^{38,74,110,126}.

Como se ha comentado la infección por el VIH es un proceso asociado a la progresión y desarrolló de la enfermedad tuberculosa y especialmente en la población de adictos a drogas endovenosas en que el riesgo es muy elevado (76 casos por 1000 personas por año)^{74,110}.

La infección con el *Mycobacterium tuberculosis* produce una reacción de hipersensibilidad celular retardada a ciertos componentes antigénicos que

contiene extractos de un cultivo filtrado. El derivado proteico purificado (PPD), el cual es usado en el test de la piel, es aislado desde el cultivo filtrado por precipitación. La reacción intradérmica a la inyección del PPD (0,1 ml) es también una reacción de hipersensibilidad celular del tipo retardado y usualmente la detectabilidad después de la infección es de dos a 12 semanas. Sin embargo, la reacción puede indicar la infección por varias micobacterias no tuberculosas o la vacuna de Bacille Calmette-Guérin (BCG). La reacción comienza a las cinco – seis horas después de la inyección, alcanzando su máximo a las 48 – 72 horas y la reacción persisten por una semana¹¹⁰.

El conocimiento de la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo son requeridas para la correcta interpretación del PPD. Para personas con infección latente e inmunocompetente la sensibilidad se aproxima al 100%. La especificidad se acerca al 99%. Los resultados falsos positivos se observan en grupos poblacionales donde la prevalencia de la tuberculosis es muy baja lo cual trae como consecuencia la reducción de la especificidad y del valor predictivo positivo¹¹⁰. En los pacientes VIH el compromiso inmunológico se asocia a un resultado anérgico frente al test del PPD y esto a su vez está relacionado con la progresión de la inmunosupresión. En estos pacientes es considerado como positivo una reacción ≥ 5 mm^{74,110}.

Las recomendaciones terapéuticas para pacientes VIH son paralelas a las pautas de la población general. La isoniacida es el fármaco de elección. Los primeros estudios en pacientes VIH se realizaron en Haití durante 1986 – 1992, con isoniacida, en dosis diaria durante 12 meses, resultando en una reducción sustancial de la tuberculosis del 83% entre las personas PPD positivo. La protección fue constatada durante cuatro años de seguimiento²⁴². Otros dos estudios evaluaron la misma pauta pero durante 6 meses obteniendo resultado diferentes. El estudio realizado en Uganda presenta un nivel significativo de protección (64%) pero el estudio realizado en Kenya no mostró niveles de protección (40%)^{243,244}. Ambas pautas terapéuticas, seis meses o nueve meses, con isoniacida han

reducido de forma sustancial la tasa de tuberculosis en los pacientes VIH comparado con placebo, pero ambas pautas no han sido comparadas²⁴⁵. Así la recomendación por nueve meses de isoniacida aprobada por el Centro de control de Enfermedades, se basa en la extrapolación de los datos disponibles. Las dosis interdiarias de isoniacida durante nueve meses no han sido estudiadas comparativamente. Sin embargo, analogías con el tratamiento de la tuberculosis activa (dosis bisemanales es similar a la dosis diaria), hacen pensar que esta pudiera ser una alternativa aceptable, pero pendiente de ser corroborada¹¹⁰.

La pauta rifampicina y pirazinamida, dosis diaria durante dos meses es recomendada sobre la base de los estudios prospectivos realizados en pacientes VIH, que demostraron unos resultados similares en eficacia y seguridad a las obtenidas con isoniaciada en dosis diaria durante 12 meses²⁴⁶. Además, dos estudios randomizados, prospectivos con dosis intermitentes de rifampicina y pirazinamida por dos y tres meses, han sido descritos en pacientes VIH. Pero ninguno de los dos estudios tenía una muestra adecuada para concluir con cierto grado de certeza de la eficacia^{245,247}.

La rifampicina en dosis diaria durante cuatro meses es efectiva de forma significativa al ser comparada con el placebo. Este régimen es recomendado en aquellos pacientes que no toleran la isoniacida o la pirazinamida^{243,246}.

La pauta de elección deberá ser individualizada de acuerdo a la complejidad del tratamiento, la terapéutica antirretroviral y sus posibles interacciones, y potenciales efectos adversos. En los pacientes VIH con PPD negativo el tratamiento preventivo no ha sido efectivo, por lo cual no está indicado^{227,235}.

Los pacientes VIH positivos expuestos a una infección por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniacida pero sensible a rifampicina deberán recibir pauta terapéuticas con rifampicina. Sin embargo, si la exposición

es a una cepa multiresistente las opciones de tratamiento son limitadas y no se han realizados estudios para evaluar la efectividad. Se debe considerar la sensibilidad del caso origen en el momento de elegir la pauta profiláctica^{110,245,246}. Los fármacos alternativos incluyen a la pirazinamida, etambutol y las quinolonas; La duración de la terapia profiláctica debe ser de seis a 12 meses. El centro de control de enfermedades de Atlanta sugiere que personas con alta probabilidad de infección por cepas resistentes a isoniacida y rifampicina pueden beneficiarse de la pauta ciprofloxacino – pirazinamida¹¹⁰.

11.2.- Vacuna BCG:

El uso de la vacuna BCG se inició en Francia en 1924, en niños expuestos a enfermos conocidos de tuberculosis. A pesar de su uso en muchos países durante décadas, no existe una clara evidencia clara del papel protector de esta vacuna. Sin embargo, algunos estudios han descrito una reducción en la tasa de mortalidad y gracias a prevenir la diseminación y la forma meníngea de la tuberculosis en niños. Estos datos fueron confirmados por un metaanálisis que demuestra que el promedio de protección ofrecido por la vacuna es alrededor del 50% y esta se hace evidente en los casos tuberculosis meníngea y diseminada. Actualmente la vacuna está indicada principalmente en los recién nacidos de los países en vías de desarrollo o en áreas donde existe una alta incidencia de tuberculosis^{75,126}.

Una rara complicación de la vacuna BCG es la infección diseminada relacionada con bacilo utilizado en la preparación de la misma, la cual está asociada a la inmunodeficiencia severa. Esto ha sido un problema importante en los países africanos en donde el número de niños afectados por VIH es muy importante y se vacuna con la BCG de forma sistemática^{75,126}.

Recientes estudios han indicado que la inmunoterapia con citoquinas específicas e inmunomoduladores puede beneficiar la respuesta al tratamiento de la tuberculosis. Sin embargo, su aplicación en el

tratamiento de la infección latente es incierta. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que altos niveles de cierta citoquina (interferón gamma) pueden proteger frente al desarrollo de la tuberculosis activa. Si los estudios que se están llevando acabo, soportan estos hallazgos, las intervenciones que estimulen la producción de las citoquinas protectoras jugara un papel importante en la profilaxis de la enfermedad^{110,126}.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

12.- JUSTIFICACIÓN:

La aparición y expansión de la infección por el VIH ha comportado una nueva población de inmunodeficientes. Esto ha ocasionado un impacto significativo en la historia natural de otras enfermedades, relacionadas con la alteración de la inmunidad celular⁹⁴.

La interacción entre VIH y tuberculosis tienen características especiales:

1. La alta prevalencia²⁹.
2. La tuberculosis es la única infección bacteriana respiratoria asociada al VIH que puede ser transmitida por vía aérea entre personas VIH positivos y negativos³⁰.
3. El gran número de personas afectadas dificulta el establecimiento de programas de control³⁰.

Por lo cual, queda claro que la infección por VIH es uno de los mayores factores contribuyentes para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

El esfuerzo realizado en el ámbito de la investigación ha incrementado el nivel de conocimiento de la enfermedad por el VIH. En especial en lo que se refiere a tratamiento, morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Esto ha conllevado a un cambio positivo en la historia natural de la enfermedad.

El tratamiento y control de los pacientes infectados con VIH y tuberculosis es complejo debido a las interacciones entre los medicamentos antituberculosos y los diferentes fármacos del tratamiento antirretroviral^{235,236}. En el tratamiento antituberculoso se considera prioritario el uso de las rifamicinas, debido a que las pautas que carecen de este medicamento tienen mayor riesgo y son más prolongados²³⁶. Junto, a lo anterior, los pacientes necesitan tratamiento antirretroviral y la respuesta virológica se relaciona con las concentraciones séricas de los inhibidores de la proteasa y/o de los no análogos; y de la concentración intracelular de los análogos. Actualmente el estudio de la interacción entre

los diferentes medicamentos constituye un terreno en exploración con muchas incógnitas pendientes de resolver^{236,237}.

13.- Objetivos:

La evaluación de estas enfermedades ha impulsado y estimulado a diseñar un estudio retrospectivo, descriptivo y de valoración clínica de la interacción entre el VIH y la tuberculosis desde el inicio de la epidemia del VIH (1986) hasta el 2000 en nuestro centro, con los siguientes objetivos:

13.1.- Objetivo General:

Describir la evolución, perfil clínico- radiológico, diagnóstico y manejo terapéutico en el grupo de pacientes coinfectados con *Mycobacterium tuberculosis* y el virus de la inmunodeficiencia humana en el Hospital Universitari Vall d'Hebron durante el período 1986-2000.

13.2.- Objetivos Específicos:

1. Describir la evolución de los pacientes coinfectados por el *Mycobacterium tuberculosis* y VIH durante el periodo 1986 – 2000.
2. Definir las características clínico radiológico de los pacientes coinfectados por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH.
3. Analizar y comparar las características de las diferentes presentaciones clínicas de la tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar y tuberculosis diseminada.
4. Determinar el rendimiento de las diferentes técnicas en la realización del diagnóstico.
5. Examinar la relación entre el nivel de inmunosupresión y la historia natural de la enfermedad tuberculosa y la forma de presentación clínica de la tuberculosis.
6. Describir el patrón de resistencia de las diferentes cepas de *Micobacterium tuberculosis*.

7. Caracterizar la presencia de eventos adversos y toxicidad por la medicación antituberculosa en la población VIH coinfectado por el virus de la hepatitis B.

PACIENTES Y METODOLOGÍA DE ESTUDIO

14.- Pacientes:

El estudio fue realizado en el Hospital Universitari Vall d'Hebron. Tiene una capacidad de 1300 camas, clasificado como nivel III de asistencia y presta servicio a una población aproximada de 500 mil habitantes en la ciudad de Barcelona.

La población estudiada incluyó a 552 pacientes (hombres: 492; mujeres: 123) infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que presentaron 615 episodios de tuberculosis y diagnosticados en el servicio de enfermedades infecciosas o en cualquier otro servicio de este centro entre los años 1986 y 2000. Ambas enfermedades son de declaración obligatoria y registrada por el Instituto Municipal de la Salud de Barcelona. Se procedió a la recuperación del registro oficial de los pacientes afectados por ambas patologías para realizar una revisión retrospectiva de las historias clínicas.

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, hematológicos, bioquímicos, radiológicos y de evolución de los episodios de tuberculosis y se introdujeron en una base de datos para su posterior análisis. La descripción de cada uno de los apartados se realiza en los siguientes párrafos.

15.- Datos Recabados:

15.1.- Epidemiología de la Tuberculosis:

15.1.1.- Prueba del PPD:

El test de la tuberculina PPD es el método más utilizado para la identificación de la infección con *Mycobacterium tuberculosis*. La sensibilización se manifiesta con una induración en el sitio de la inyección. Se consideraron positivos aquellos que presentaron induración mayor de 5 mm; además se consideraron dentro de este grupo aquellos que constaron como positivo en la historia clínica. Mientras que se

consideraron negativos aquellos pacientes con menos de 5 mm o que constaron como negativos en la historia clínica. Como desconocidos entraron aquellos pacientes a los que se realizó el test del PPD pero el resultado del mismo se desconoce o no constó en la historia clínica. No realizado, cuando el test no se realizó o no constó en la historia clínica de su realización.

15.1.2.- Profilaxis:

El tratamiento de personas con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, previene el desarrollo de la enfermedad activa. Los pacientes que realizaron una pauta profiláctica fueron considerados positivos. El registro negativo fue para los pacientes en cuyas historias clínicas negaron la realización de la misma. El apartado de desconocidos si no existía ningún registro o dato en la historia clínica. Las pautas profilácticas realizadas fueron registradas.

15.1.3.- Clasificación Clínica de la Tuberculosis:

Se realizó de acuerdo a las guías de estandarización diagnóstica y clasificación de la tuberculosis en adultos y niños. Documento preparado por la American Thoracic Society and Center for Disease Control of Atlanta en conjunto con la Infections Disease Society of America. Ver Anexo B.

15.2.- Patologías Asociadas:

Se incluyeron en este apartado todas aquellas enfermedades que pudieran afectar o no el cuadro clínico del paciente coinfectado con tuberculosis y VIH.

15.3.- Patología Hepática:

15.3.1.-Hepatitis vírica:

La hepatitis viral es una enfermedad frecuente y uno de los mayores problemas de la salud pública. La mayor parte de las hepatitis víricas son producidas por cuatro virus: Hepatitis A (HAV), Hepatitis B (HBV),

hepatitis C (HCV) y hepatitis D (HDV). La infección crónica puede desarrollarse en los pacientes infectados con Hepatitis B, C y D. Ver Anexo C.

El diagnóstico clásico de la hepatitis viral se basa en la presencia de un síndrome congruente con la inflamación hepática y la confirmación por análisis serológicos a los diferentes virus, anteriormente mencionados. Se registraron los siguientes marcadores serológicos:

HbeAg: antígeno "e" de la hepatitis B.

HbsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B

Anti Hbe: anticuerpos globales (Ig M – Ig G) frente al antígeno e de la hepatitis B

DNA HBV: genoma DNA de la hepatitis B.

Anti HCV: anticuerpos globales (Ig M – IgG) de la hepatitis C.

RNA HCV: genoma RNA de la hepatitis C.

Anti HVD: anticuerpos globales (Ig M – IgG) de la hepatitis D.

Los cuadros coincidentes con hepatitis que no pudieron ser clasificados en las etiologías anteriores fueron clasificados definiciones siguientes:

1.- Hepatitis no filiada: aquellas que luego de haber realizado un estudio clínico y serológico exhaustivo no se logran determinar agente etiológico o causa aparente.

2.-Hepatitis por historia: cuadro clínico referido como anticuerpos patológicos frente a los virus hepatotrofos en la historia clínica, pero sin evidencia serológica de la misma.

15.3.2.- Otras Hepatopatías:

Hepatopatía crónica: se incluyó en este concepto todas aquellas patologías por enfermedades inflamatorias crónicas del hígado de más de 6 meses de evolución y morfológicamente caracterizada por fenómenos inflamatorios, necrosis celular y/o fibrosis; Se excluyó las entidades vírales incluidas en el apartado de hepatitis vírales. Por ejemplo alcoholismo crónica, fármacos o drogas, etc.

15.4.- Epidemiología de la Infección por el VIH:

Los pacientes tenían un test de ELISA positivo para VIH y/o la prueba confirmatoria de Wester-blot positiva o la detección del antígeno p24. Se registraron las categorías de riesgo conocidas y si no se lograba determinar se registraba como desconocida.

15.4.1.- Estadío Clínico – Historia Natural de la Enfermedad:

El estudio clínico de la infección por el VIH se encuentra definido en los siguientes estadíos clínico:

1. Transmisión viral: corresponde el periodo de adquisición del virus, a través de relaciones sexuales, exposición a material biológico contaminado o transmisión perinatal.
2. Infección primaria: corresponde a la presentación sintomática de la infección primaria. Incluye el periodo de exposición hasta el inicio de los síntomas entre dos a cuatro semanas.
3. Seroconversión: la aparición de serología positiva inicia este estadío y ocurre entre las tres y 12 semanas.
4. Enfermedad precoz VIH: representa el periodo desde la seroconversión hasta los seis meses siguientes.
5. Infección asintomática: este periodo es variable en el tiempo y se inicia seis meses después de la seroconversión, clínicamente el paciente está asintomático y generalmente no hay hallazgos en el examen físico, excepto por las linfadenopatías generalizadas persistentes que puede estar presentes.
6. Infección VIH sintomática precoz: encontramos aquí las complicaciones comunes halladas en los estadíos tempranos de la infección, incluyen los cuadros clínicos del estadío B; Por definición no indica condición de SIDA.
7. SIDA: entran en este estadío las condiciones que indican inmunosupresión severa, especialmente defectos en la inmunidad mediada por células; incluyen los estadíos A3, B3, C1, C2 y C3.

8. Infección avanzada por VIH: En esta categoría se encuentran los pacientes con $CD4 < 50 \text{ mm}^3$ con una expectativa vida, probablemente, limitada.

15.4.2.- Enfermedades Oportunistas:

Se incluyó en esta categoría todas aquellas patologías clasificadas como tal por el CDC de Atlanta. Se registro las pautas profilácticas para la prevención primaria o secundaria de dichas patologías. Anexo A.

15.4.3.- Tratamiento Antirretroviral:

Este apartado incluyó los tres grupos de familia de antirretrovirales. Fue registrado cada uno de los medicamentos que constaron en la historia clínica, para en momento del diagnóstico de la tuberculosis.

15.5.- Tuberculosis Actual:

En este apartado se registraron todos los datos concernientes al episodio actual de la tuberculosis que han sido obtenidos de la historia clínica.

15.5.1.- Fecha de Inicio, Ingreso y Diagnóstico:

- 1.- Fecha de inicio: se registró la fecha de comienzo de los síntomas que constaba en la enfermedad actual.
- 2.- Fecha de ingreso: se registró la fecha de consulta al servicio de urgencia y/o a los servicios médicos del Hospital; y se decide su ingreso.
- 3.- Fecha de diagnóstico: se refiere a la fecha en que se registro por vez primera la presencia de BAAR. No importando el tipo de muestra biológica. Cuando no se pudo confirmar microbiológicamente, se registró la fecha en que se inicio el tratamiento antituberculoso.

15.5.2.- Síntomas y signos clínicos:

Las manifestaciones clínicas son amplias y variadas, se incluyó síntomas y signos de tipo sistémico; y los relacionados con el órgano afecto. Por lo tanto, se registraron todos los síntomas y signos que se describieron en la historia clínica.

15.5.3.- Órganos afectados:

La afectación de los diferentes órganos se registró de acuerdo a los datos de la historia clínica. En aquellos casos donde la afectación fue más de un órgano, estos fueron registrados.

15.5.4.-Radiología:

Se registraron los dos grandes grupos de imágenes radiológicas torácicas de la tuberculosis:

Enfermedad primaria:

1. Condensación
2. Atelectasia
3. Linfadenopatias
4. Derrame pleural
5. Miliar

Enfermedad post primaria:

1. Infiltrado lóbulo superior
2. Cavitación
3. Fibronodular
4. Bronquiectasias
5. Engrosamiento pleural
6. Retracción hilar

Se recogió si la afección era uni o bilateral. La descripción radiológica se basó en el informa radiológico y/o en su defecto a la interpretación detallada en el informe médico de la historia clínica. En los casos en que no se encontró el estudio radiológico, fue registrado como desconocido.

15.5.5.- Microbiología:

La recolección de muestra para la identificación del BK es crucial para el diagnostico de tuberculosis. Esta puede afecta cualquier órgano por lo cual se tiene una gran cantidad de material biológico, se registraron todo tipo de material y se registraron los resultados de la tinción de ZN y cultivo. Además se recogió el resultado del antibiograma. Aquellos estudios microbiológicos realizados que no se pudieron encontrar fueron

clasificados como desconocidos y en la categoría de no determinado aquellos que por problemas técnicos no se pudo obtener resultados.

15.5.5.1.- Citología:

Se realizó estudios citológicos a trabes de la obtención de material por punción aspiración con aguja fina; se registró el órgano afectó y el resultado descrito por el servicio de anatomía patológica. Se definió no concluyente, cuando no se pudo confirmar o rechazar el diagnóstico de tuberculosis.

15.5.5.2.- Sensibilidad y resistencia:

Se revisaron los antibiogramas de todos los cultivos positivos desde septiembre de 1986 hasta Marzo del 2001. En aquellos enfermos en los que se obtuvieron varios aislamientos se incluyó al primero de ellos. La metodología utilizada para la determinación de la sensibilidad fueron los estándares utilizadas por el laboratorio de micobacterias.

Las resistencias se confirmaron por el método de proporciones y diluciones múltiples en medio sólido de Löwnstein-Jesen o Middlebrook según el sistema del CDC de Atlanta.

15.6.- Tratamiento:

Las pautas terapéuticas de la tuberculosis son basadas en la combinación de fármacos bactericidas para eliminar al *Mycobacterium tuberculosis* rápidamente y la esterilización de las lesiones. Se incluyeron las pautas terapéuticas de primera elección y las diferentes opciones utilizadas, en asociación con el tratamiento antirretroviral. Aquellos pacientes que precisaron un cambio de tratamiento se registraron la causa, la nueva pauta elegida y el inicio de la misma.

15.7.- Evolución:

1. Curación: confirmación de mejoría clínica, radiológica y microbiológica; esta última con la realización de cultivos para corroborar la cura bacteriológica

2. Fracaso terapéutico: la persistencia de cultivos positivos desde el primer al cuarto mes de tratamiento o dos cultivos positivos en dos meses consecutivos, después de un período de negativización de al menos dos meses (Fenómeno de descenso y ascenso de la población bacilar).
3. Abandono del tratamiento: la incumplimentación de la medicación antituberculosa al menos durante un mes.
4. Traslado o desconocido: la pérdida del control del paciente por cambio de centro. El desconocido se refiere a la ausencia de controles posteriores del paciente a través de consulta externa.
5. Muerte relacionada: la tuberculosis estuvo directamente implicada en el fallecimiento del paciente
6. Muerte no relacionada: Otra causa fue implicada en el fallecimiento del paciente.

15.8.- Nuevo episodio de Tuberculosis:

1. Reinfeción: Clínicamente se consideró a aquellos casos que presentaron un nuevo episodio de tuberculosis posterior a una curación comprobada microbiológicamente de una tuberculosis previa o aquellos casos con un tiempo mínimo de aparición de un año posterior al inicio del tratamiento.
2. Recaída: Microbiológicamente es la aparición de cultivos positivos en dos exámenes separados en cualquier momento después del alta o aquellos casos con un tiempo menor de aparición de un año posterior al inicio del tratamiento, asociado a la mala adherencia del paciente.

16.- Acontecimiento adverso:

Se entiende por acontecimiento adverso es cualquier síntomas, signos, enfermedad o experiencia que se desarrolle o agrave en termino de severidad durante el cumplimiento del tratamiento antituberculoso. Las enfermedades o lesiones intercurrentes se consideran acontecimientos adversos. Los resultados anormales de los procedimientos diagnósticos,

incluidos los hallazgos anormales de laboratorio se consideran acontecimientos adversos si la anormalidad:

1. Esta asociada con un acontecimiento adverso grave.
2. Esta asociado con signos o síntomas clínicos.
3. Se considera clínicamente significativo

Los acontecimientos adversos se clasificaron en graves o no graves. Un acontecimiento adverso grave es aquel que resulta fatal o amenazante para la vida del paciente, requiere o prolonga la hospitalización, da lugar a discapacidad o incapacidad persistente o significativa o se trata de un acontecimiento clínico importante.

Amenazante para la vida significa que el paciente tenía un riesgo inmediato de fallecer a consecuencia del acontecimiento adverso.

Requiere o prolonga la hospitalización implica la necesidad de ingresar el paciente en el medio hospitalario y/o prolonga la hospitalización para el tratamiento del acontecimiento adverso o a consecuencia del mismo.

Acontecimiento clínico importante son aquellos que pueden no suponer una amenaza inmediata para la vida pero pueden poner en peligro al paciente y requiere una pronta intervención para evitar cualquiera de los resultados graves descritos anteriormente.

Todos los acontecimientos adversos que no cumplan alguno de los criterios para ser clasificados como graves, se deberán considerar no graves.

16.1.- Causalidad:

La asociación causal entre la medicación antituberculosa y el acontecimiento adverso son los siguientes:

1. Sin relación: el acontecimiento adverso esta definitivamente no relacionada con los fármacos antituberculosos.
2. Probablemente no relacionada: la medicación antituberculosa no tiene ninguna asociación razonable con el efecto adverso observado; sin embargo, no se puede excluir definitivamente una relación.

3. Posiblemente relacionado: la relación con la administración de la medicación antituberculosa parece posible, pero no se puede determinar con seguridad.
4. Probablemente relacionada la experiencia clínica parece estar relacionada con la medicación del estudio con un grado alto de seguridad.

16.2.- Intensidad:

La intensidad fue evaluada siguiendo las definiciones de Toxicidad de NIAID. Ver Anexo D, E y F.

17.- Estudio estadístico:

Se trata de un estudio descriptivo, evaluativo, retrospectivo de casos consecutivos, coinfectados con tuberculosis/VIH entre 1986 y 2000. En este grupo de pacientes se analizaron las características epidemiológicas, clínico-radiológico y parámetros analíticos.

El análisis de datos se realizó mediante los protocolos informatizados diseñados con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 10.0. Los datos se presentan como medias \pm desviación estándar o proporciones según es apropiado.

Los test de chi-cuadrado o exacto de Fisher se utilizaron para comparar los diferentes subgrupos de la población estudiada. Los valores de probabilidad iguales o inferiores a 0,05 fueron considerados como indicadores de significación estadística.

RESULTADOS

1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH):

1.1.- Datos demográficos:

El grupo del estudio estaba formado por 615 episodios de tuberculosis e infección por el VIH en 552 pacientes. El diagnóstico de tuberculosis se realizó en nuestro hospital.

Las diferentes formas de enfermedad tuberculosa se observaron en 492 hombres y 123 mujeres con una edad media de 32,65 años (límites entre 17 – 77). Los varones presentaban una edad media de 33,39 años (límite entre 18 – 77) y en las mujeres de 29,69 años (límite entre 17 – 68). Ver tabla 1

1.2.- Factores de Riesgo:

Los factores de riesgo para la infección por el VIH fueron: adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) en 452 episodios (73,50%), relaciones heterosexuales 89 (14,50%) y homosexuales 46 (7,40%), los otros grupos de riesgo presentaban menos del 5% y están especificados en la tabla 2. Al analizar los factores de riesgo por género encontramos que 365 (74,20%) de los hombres y 87 (70,70%) de las mujeres presentaban el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral. Ver tabla 2 y 3.

En los episodios observados en la población ADVP, 153 (33,84%) era para el momento del diagnóstico de tuberculosis, usuarios activos. Además, 10 pacientes (2,21%) eran consumidores habituales de cocaína por vía inhalada. Ver tabla 18.

Tabla 1.- Datos demográficos.

Sexo	Nº Casos	Porcentaje(%)	Edad (media) años	Límites(años)
Hombre	492	80	33,39	18 – 77
Mujer	123	20	29,69	17 – 68
total	615	100	32,65	17 - 77

Tabla 2.- Factores de riesgo para la infección por VIH.

Factor de riesgo	Nº Casos	Porcentaje (%)
Homosexual	46	7,40
Heterosexual	89	14,50
Bisexual	5	0,80
ADVP	452	73,50
Hemofilia	8	1,30
Transfusiones	4	0,70
Otros	1	0,20
Desconocido	10	1,60
Total	615	100,00

Tabla 3.- Factores de riesgo para el VIH por sexo.

Factores de riesgos	Sexo Nº (%)	
	Hombre	Mujer
Homosexual	46 (9,30)	
Heterosexual	57 (11,60)	32 (26,00)
Bisexual	5 (1,00)	
ADVP	365 (74,00)	87 (70,70)
Hemofilia	8 (1,60)	
Transfusiones	3 (0,30)	1 (0,80)
Otros		1 (0,80)
Desconocidos	8 (1,60)	2 (1,60)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)

1.3.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta y estadios de la historia natural de la enfermedad:

Al estudiar los episodios por el sistema de clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos se encontró que 256 episodios (41,60%) estaban en el grupo de C-3, 149 (24,20%) en el grupo B-3 y 71 (11,50%) en el grupo A-3 (ver tabla 4). El análisis de este punto dividiendo al grupo por sexo presenta, características similares, 205 (41,70%) en el grupo C-3 en hombre y 51 (41,50%) en mujeres. Ver tabla 4 y 5.

Evaluando los estadios de la historia natural de la enfermedad se determinó que en 207 episodios (33,70%) presentaban una infección avanzada de la enfermedad, 244 (39,70%) estaban en la fase de SIDA y 91(14,80%) se encontraba en la etapa sintomática precoz de la infección. Ver tabla 6.

Tabla 4.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos: revisión de 1993. Ver Anexo A.

Estadio	Nº Casos	Porcentaje (%)
C3	256	41,60
C2	22	3,60
C1	7	1,10
B3	149	24,20
B2	29	4,70
B1	2	0,30
A3	71	11,50
A2	31	5,00
A1	14	2,30
Desconocidos	34	5,50
Total	615	100,00

Tabla 5.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos, según el sexo.

Estadío	Sexo N° (%)	
	Hombre	Mujer
C3	205 (41,70)	51 (41,50)
C2	14 (2,80)	8 (6,50)
C1	6 (1,20)	1 (0,80)
B3	120 (24,40)	29 (23,60)
B2	22 (4,50)	7 (5,70)
B1	1 (0,20)	1 (0,80)
A3	60 (12,20)	11 (8,90)
A2	24 (4,90)	7 (5,70)
A1	10 (2,00)	4 (3,30)
Desconocidos	30 (6,10)	4 (3,30)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)

Tabla 6.- Estadío de la historia natural de la enfermedad.

Estadíos	N° Casos	Porcentaje(%)
Primoinfección	3	0,50
Seroconversión	6	1,00
Enfermedad precoz	10	1,60
Infección asintomático	12	2,00
Infección sintomática precoz	91	14,80
SIDA	244	39,70
Enfermedad avanzada	207	33,70
Desconocido	42	6,80
Total	615	100,00

Al analizar los estadios clínicos por sexos encontramos la siguiente distribución: en hombres se observaron 201 episodios (40,90%) con estadio de SIDA, 163 (33,10%) con enfermedad avanzada y 70 (14,20%) con infección sintomática precoz. En las mujeres se observaron 43 episodios (35,00%) con el estadio SIDA, 44 (35,80%) con enfermedad avanzada y 21 (17,10%) con infección sintomática precoz. El resto de los hallazgos están expuestos en la tabla 7.

Tabla 7.- Estadío de la historia natural de la enfermedad por sexo.

Estadío	Sexo N° (%)	
	Hombre	Mujer
Primoinfección	2 (0,40)	1 (0,80)
Seroconversión	3 (0,60)	3 (2,40)
Enfermedad precoz	8 (1,60)	2 (1,60)
Infección asintomático	7 (1,40)	5 (4,10)
Infección sintomática precoz	70 (14,20)	21 (17,10)
SIDA	201 (40,90)	43 (35,00)
Enfermedad avanzada	163 (33,10)	44 (35,80)
Desconocido	38 (7,70)	4 (3,30)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)

1.4.- Parámetros inmuno-virológicos:

Los parámetros inmunológicos presentaron los siguientes valores de medias y de desviación estándar: CD4+ $121,38 \times 10^9 \pm 150,60$; CD8+ $608,25 \times 10^9 \pm 593,31$ y finalmente la carga viral fue de $445992,56$ copias RNA/ml $\pm 761771,65$ Ver tabla 8. Al dividir al grupo por sexos los parámetros inmunológicos se mantenían de forma homogénea no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 9.

Tabla 8.- Parámetros inmuno-virológicos.

Parámetros	Casos	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	565	121,38	150,60
CD8+ ($\times 10^9$)	565	608,25	593,31
Carga viral (copias RNA/ml)	86	445992,56	761771,85

VER ANEXO F

Tabla 9.- Parámetros inmuno-virológicos por sexos.

Parámetros		Casos	media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	Hombre	452	116,23	134,49
	Mujer	113	141,96	202,07
CD8+ ($\times 10^9$)	Hombre	452	623,56	627,00
	Mujer	113	547,02	429,94
Carga viral (copias RNA/ml)	Hombre	71	422632,96	760255,96
	mujer	15	556561,33	785785,343

VER ANEXO F

1.5.- Antecedentes o coinfección por Enfermedades Oportunistas:

Se evidenció la presencia o el antecedente de enfermedades oportunistas en 248 de los episodios, de los cuales 195 era en hombres y 53 en mujeres. Ver tablas 10 y 11. Se detectaron 402 enfermedades oportunistas, las más frecuente fueron: candidiasis oro-faríngea en 172 casos (42,78%), *Herpes zoster* en 44 (10,94%) y neumonía por *Pneumocystis carinii* en 39 (9,70%). Ver tabla 12.

Tabla 10.- Antecedentes o presencia de Enfermedades Oportunistas.

Enfermedad oportunista	Nº Casos	Porcentajes(%)
Presente	248	40,30
Ausente	354	57,60
Desconocido	13	2,10
Total	615	100,00

Tabla 11.- Antecedentes o presencia de Enfermedades Oportunistas por sexos.

Enfermedades oportunistas	Sexo N° (%)	
	Hombre	Mujer
Presente	195 (39,60)	53 (43,10)
Ausente	285 (57,90)	69 (56,10)
Desconocido	12 (2,40)	1 (0,80)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)

Tabla 12.- Enfermedades Oportunistas.

Enfermedad oportunista	N° Casos	Porcentajes(%)
Candidiasis oro-faríngea	172	42,78
<i>Herpes zoster</i>	44	10,94
<i>Pneumocystis carinii</i>	39	9,70
Candidiasis esofágica	35	8,70
<i>Herpes simple</i>	18	4,43
Criptosporidiasis	13	3,22
CMV retina	12	2,93
Sarcoma de Kaposi	12	2,93
Toxoplasmosis	12	2,93
Candidiasis vulvovaginal	10	2,47
Neumonías a repetición	9	2,24
Salmonelosis	7	1,73
<i>Mycobacterium avium</i>	3	0,70
Otros	17	4,22
Total	402	100

1.5.1.- Tratamiento profiláctico:

El 29,40% de los casos realizaba tratamiento profiláctico para algún tipo de enfermedad oportunista (candidiasis, neumocistosis, toxoplasmosis, enfermedad por CMV, Leishmaniasis). Al dividir los grupos por sexos se encontró que 143 (29,10%) y 38 (30,90%) de los hombre y de las mujeres realizaban tratamiento profiláctico respectivamente. Ver tabla 13 y 14.

Tabla 13.- Tratamiento profiláctico de enfermedades oportunistas

Profilaxis	Nº de episodios	Porcentaje (%)
Realizaba	181	29,40
No realizaba	424	68,90
Desconocido	10	1,60
Total	615	100,00

Tabla 14.- Tratamiento profiláctico por sexos.

Profilaxis	Sexo Nº (%)	
	Hombre	Mujer
Realizaba	143 (29,10)	38 (30,90)
No realizaba	340 (69,10)	84 (68,30)
Desconocido	9 (1,80)	1 (0,20)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)

El medicamento más utilizado en la profilaxis de las enfermedades oportunista fue trimetoprim-sulfametoxazol en 153 de los casos (84,53%) seguido por fluconazol 62 casos (34,50%). Otros medicamentos fueron utilizados en menor proporción. Ver tabla 15.

Tabla 15.- Medicamentos utilizados en la profilaxis de enfermedades oportunistas.

Medicamentos	Nº Casos	Porcentaje (%)
TMP/SMX	153	84,53
Fluconazol	62	34,25
Pentamidina	21	11,60
Clindamicina/pirimetamina	4	2,21
Ganciclovir	3	1,17
Anfotericina B	1	0,55
Otros	4	2,21

1.6.- Tratamiento antirretroviral:

El número de casos que realizaban algún tipo de tratamiento antirretroviral era de 169; de los cuales 104 (61,50%) realizaban tratamiento con un solo medicamento, 36 (21,30%) dos medicamentos y sólo 29 (17,20%) realizaban un tratamiento antirretroviral altamente efectivo. Ver tabla 16.

Los hombres y las mujeres realizaban tratamiento con un único medicamento en 81 casos (61,40%) y 23 casos (62,20%) respectivamente. El tratamiento triple era realizado en 24 ocasiones (18,20%) en los hombres y en cinco casos (13,50%) en las mujeres. Ver tabla 17.

Tabla 16.- Tratamiento antirretroviral.

Tratamiento antirretroviral	Nº Casos	Porcentaje (%)
Monoterapia	104	61,50
Biterapia	36	21,30
Triple terapia	29	17,20
Total	169	100,00

Tabla 17.- Tratamiento antirretroviral por sexos.

Tratamiento antirretroviral	Sexo N° (%)	
	Hombre	Mujer
Monoterapia	81(61,40)	23(62,20)
Biterapia	27(20,50)	9(24,30)
Triple terapia	24(18,20)	5(13,50)
Total	132 (100,00)	37(100,00)

1.7.- Patologías y antecedentes asociados:

En 153 casos (24,87%) existía la adicción a drogas de uso parenteral y en 109 (17,72%) había consumo de alcohol. Otras patologías detectadas en los diferentes episodios de tuberculosis fueron: la enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBPOC) (6,50%), neoplasias (1,63%), enfermedades renales (1,63%) y esplenectomizados (0,65%). Ver tabla 18.

Tabla 18.- Patologías y antecedentes.

Patología	N° Casos	Porcentaje (%)
ADVP activo	153	24,87
Alcoholismo	109	17,72
EBPOC	40	6,50
LUES	39	6,34
Endocarditis	14	2,28
Psoriasis	12	1,95
Trast. Psiquiátricos	11	1,79
Neoplasias	11	1,79
Inhaladores de cocaína	10	1,63
Gonorrea	10	1,63
Enfermedades renales	10	1,63
Esplenectomizados	4	0,65
PTI	3	0,48
Pancreatitis	3	0,48

2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA TUBERCULOSIS:

2.1.- Presentación clínica:

2.1.1- Tiempo de evolución de la infección por VIH y de la tuberculosis:

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del VIH y el inicio de la hospitalización de la tuberculosis en todo el grupo fue de 32 meses \pm 38,71 DE. Al analizarlo por sexos se encontró que en los hombres era de 31 meses \pm 39,06 DE y en las mujeres de 37 meses \pm 37 DE. El tiempo de evolución de la tuberculosis, es decir, el espacio de tiempo entre el inicio de los primeros síntomas hasta el momento del ingreso hospitalario fue de 39 días \pm 42,89 DE para el grupo en general. Al dividirlo por sexos se halló tiempos similares. El tiempo de diagnóstico fue de 11 días \pm 18,48 DE para el grupo en general. Los hombres presentaban 19 días \pm 166,27 DE y las mujeres 13 días \pm 21, 65 DE. Ver tabla 19.

Tabla 19.- Tiempo de evolución de la infección por VIH y de la tuberculosis por sexos.

Tiempos	Sexo N°(Media)		Total N°(%)
	Hombre	Mujer	
Tiempo de dx del VIH (meses)	31 (39,06)	37 (36,98)	32 (38,71)
Tiempo de evolución TB (días)	39 (41,90)	39 (45,89)	39,24 (42,89)
Tiempo de diagnóstico TB (días)	19 (166,27)	13 (21,65)	11 (18,48)

2.1.2.- Síntomas y signos:

El fiebre (88,94%), la tos (61,14%) y la pérdida de peso (49,99%) fueron los síntomas más frecuentes. Los signos clínicos más habituales fueron: respiratorios 409 (66,50%), ganglios 341 (55,48%), hepatomegalia 330 (53,67%). Otros signos estuvieron presentes y se pueden revisar en la tabla 20.

2.1.3.- Órganos afectados por la enfermedad tuberculosa:

El órgano más afectado fue el pulmón [483 (78,53%)], seguido por ganglios [151 (24,55)], pleura [43 (6,99%)], sistema nervioso [43 (6,99%)] y sistema gastrointestinal [41 (6,66%)]. Otros órganos se afectaron en menor número. Ver tabla 21.

Tabla 20.- Síntomas y signos de la enfermedad tuberculosa.

Síntomas y signos	Nº Casos	Porcentaje (%)
Fiebre	547	88,94
Respiratorios	409	66,50
Tos	376	61,14
Ganglios	341	55,48
Hepatomegalia	330	53,67
Pérdida de peso	289	49,99
Expectoración	229	37,23
Sudoración	201	32,68
Dolor torácico	91	14,80
Esplenomegalia	68	11,06
Disnea	47	7,64
Cefalea	38	6,18
Dolor abdominal	36	5,85
Náuseas y vómitos	22	3,58
Meníngeos	21	3,41
Alt. estado gral.	21	3,41
Déficit neurológico	19	3,08
Convulsiones	8	1,30
Otros	49	7,97

Tabla 21.- Órganos afectados por la enfermedad tuberculosa.

Órganos	Nº Casos	Porcentajes (%)
Pulmón	483	78,53
Ganglios	151	24,55
Pleura	43	6,99
Sistema nervioso	43	6,99
Gastrointestinal	41	6,66
Genitourinario	15	2,43
Pericardio	10	1,62
Osteoarticular	2	0,32
Otros	32	5,20

2.1.4.- Diagnóstico clínico-anatómico de la tuberculosis:

El diagnóstico clínico-anatómico más frecuente fue el de tuberculosis pulmonar 295 (48,00%) seguido por el de tuberculosis diseminada 188 (30,60%) y finalmente la tuberculosis extrapulmonar 132 (21,50%). Al dividir al grupo por sexos, se encontró que el porcentaje de diagnóstico para hombres y mujeres era muy similar. No existiendo diferencias significativas entre ambos sexos. Ver tabla 22.

Tabla 22.- Diagnóstico clínico-anatómico de tuberculosis por sexos.

Dx clínico-anatómico	Sexo Nº (%)		Total N ^a (%)
	Hombre	Mujer	
Pulmonar	231 (47,00)	64 (52,00)	295 (48,00)
Extrapulmonar	106 (21,50)	26 (21,10)	132 (21,50)
Diseminada	155 (31,50)	33 (26,80)	188 (30,60)
Total	492 (100,00)	123 (100,00)	615 (100,00)

2.2.- Pruebas complementarias:

2.2.1.- Parámetros analíticos:

Los parámetros analíticos de la población estudiada son bastante homogéneos sólo se pudo observar pequeñas diferencias al dividir al grupo por el sexo. Entre ellos la hemoglobina y la GPT fueron estadísticamente significativa, $P=0,01$ y $P=0,02$ respectivamente. En el resto de los parámetros analíticos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 23,24 y 25.

Tabla 23.- Parámetros analíticos de la población estudiada.

Parámetro	Nº Casos	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	602	11,47	2,06
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	600	4976,57	2673,59
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	603	979,64	656,34
Aspartato SGOT (UI/L)	590	56,32	57,79
Alanino SGPT (UI/L)	589	45,87	43,49
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	569	278,01	286,48
GGT (UI/L)	564	136,42	186,97
LDH (UI/L)	520	470,28	277,49
Bilirrubina total (mg/dl)	535	1,16	5,84
Bilirrubina directa (mg/dl)	533	0,65	4,57
VSG (mm/h)	572	88,41	72,24

VER ANEXO F

Tabla 24.-Parámetros analíticos de hombres

Parámetro	Nº Casos	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	481	11,34	1,99
Leucocitos (x10 ⁶ /L)	479	5056,89	2685,26
Linfocitos (x10 ⁶ /L)	481	992,50	648,15
Aspatartato SGOT (UI/L)	469	58,93	61,81
Alanino SGPT (UI/L)	468	47,78	46,08
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	454	273,06	284,46
GGT (UI/L)	451	137,34	195,90
LDH (UI/L)	414	475,42	296,08
Bilirrubina total (mg/dl)	425	1,04	3,43
Bilirrubina directa (mg/dl)	423	0,74	5,12
VSG (mm/h)	455	87,07	59,46

VER ANEXO F

Tabla 25.- Parámetros analíticos de mujeres.

Parámetro	Nº Casos	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	121	10,39	2,17
Leucocitos (x10 ⁶ /L)	121	4698,18	2619,29
Linfocitos (x10 ⁶ /L)	122	928,93	688,07
Aspatartato SGOT (UI/L)	121	46,20	36,95
Alanino SGPT (UI/L)	121	38,50	33,57
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	115	297,52	294,76
GGT (UI/L)	113	132,75	146,68
LDH (UI/L)	106	450,23	187,83
Bilirrubina total (mg/dl)	110	1,66	3,59
Bilirrubina directa (mg/dl)	110	0,32	0,44
VSG (mm/h)	117	93,65	108,70

VER ANEXO F

2.2.2.- Características de la radiología de tórax:

Al estudiar los hallazgos de la radiología de tórax encontramos que del total de los episodios estudiados, 130 (21,17%) presentaban un patrón dentro de la normalidad mientras que en 484 (78,83%) la radiología era patológica. Al analizar de forma separada los patrones radiológicos patológicos encontramos que 189 (30,78%) eran primarios y 295 (48,05%) eran post-primario. Ver tabla 26. Al desglosar el patrón radiológico primario se halló que el predominante fue el Miliar con 81 casos (42,92%) seguido del patrón linfadenopático con 45 casos (25,95%). En menor proporción la atelectasia en cinco casos (0,12%). Ver tabla 27. Un paciente presentó un patrón intersticial asociado a neumocistosis y otro con una lesión cavitaria asociada a neumonía neumocócica complicada.

Tabla 26.- Imágenes radiológicas de tórax.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje (%)
Normal	130	21,17
Primaria	188	30,78
Post-primaria	294	48,05
Total	612	100,00

Tabla 27.- Patrón radiológico primario.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje (%)
Consolidación	20	10,69
Atelectasia	5	0,12
Linfadenopatía	45	25,95
Derrame pleural	38	21,42
Milliar	81	42,92
Total	189	100,00

El patrón radiológico post-primario más frecuentemente observado fue el infiltrado de lóbulo superior 123 casos (41,69%) seguido por el fibronodular en 83 casos (28,14%). Fue de menor proporción las bronquiectasias 3 (1,01%). Ver tabla 28

Tabla 28.- Patrón radiológico post-primario.

Patrón radiológico	Nº casos	Porcentaje (%)
Infiltrado lob superior	123	41,69
Cavitación	38	12,88
Fibronodular	83	28,14
Bronquiectasias	3	1,01
Engrosamiento pleural	24	8,14
Retracción hilar	24	8,14
Total	295	100,00

2.2.2.1.- Patrón radiológico torácico con afectación pulmonar:

Los episodios con afectación pulmonar presentaron un patrón radiológico normal en 50 casos (10,35%). En 158 (32,71%) y 275 (56,94%) presentaron patrón radiológico primario y post-primario respectivamente. Ver tabla 29.

Tabla 29.- Patrón radiológico de la tuberculosis que afecta pulmón.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje (%)
Normal	50	10,35
Primaria	158	32,71
Post-primaria	275	56,94
Total	483	100,00

2.2.2.1.1.- Patrón radiológico primario con afección pulmonar:

Al analizar los patrones radiológicos de forma separada se encontró que la forma primaria más frecuente fue la miliar con 80 casos (50,64%) seguido por el linfadenopático 35 casos (22,15%). El derrame pleural se presentó sólo en el 11,39% de los episodios. Ver tabla 30.

Tabla 30.- Patrón radiológico primario con afección pulmonar

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje (%)
Consolidación	20	12,66
Atelectasia	5	3,16
Linfadenopatía	35	22,15
Derrame pleural	18	11,39
Milliar	80	50,64
Total	158	100,00

2.2.2.1.2.- Patrón radiológico post-primario con afección pulmonar:

El patrón radiológico post-primario más habitual fue el infiltrado pulmonar con 121 (44,00%), seguido por el fibronodular 80 (29,09%). La cavitación se encontró en 37 episodios (13,46%). Las bronquiectasias se observaron en tres episodios (1,09%). Ver tabla 31.

Tabla 31.- Patrón radiológico post-primario con afección pulmonar

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje (%)
Infiltrado lob superior	121	44,00
Cavitación	37	13,46
Fibronodular	80	29,09
Bronquiectasias	3	1,09
Engrosamiento pleural	17	6,18
Retracción hilar	17	6,18
Total	275	100,00

2.3.- Tratamiento antituberculoso:

Las pautas de tratamiento antituberculoso fueron divididas de acuerdo a la realización de tres ó cuatro medicamentos. Se observó que 320 episodios (54,70%) fueron tratados con tres fármacos, 252 (43,08%) con cuatro fármacos y una minoría 13 (2,22%) realizaron tratamiento con pautas de segunda línea. Estos últimos asociado siempre al estudio de sensibilidad de la micobacteria. Los hombres y las mujeres realizaron pautas terapéuticas similares no existiendo diferencias significativas. La duración del tratamiento osciló entre los nueve y 18 meses. En 30 (4,90%) episodios no había constancia en los registros clínicos de la pauta terapéutica utilizada.

Tabla 32.- Tratamiento antituberculoso con tres o cuatro medicamentos por sexos.

Pautas	Sexo N°(%)		Total N°(%)
	Hombre	Mujer	
Tres	263 (56,30)	57 (48,30)	320 (54,70)
Cuatro	193 (41,30)	59 (50,00)	252 (43,08)
Otras pautas	11 (2,40)	2 (1,70)	13 (2,22)
Total	467 (100,00)	118 (100,00)	585 (100,00)

2.4.- Evolución:

El número de episodios con criterios de curación fue de 408 (66,30%). El fracaso del tratamiento se presentó en 17 casos (2,80%). Las muertes relacionadas o no con la tuberculosis se evidenció en 83 pacientes; este punto será desarrollando posteriormente. Ver tabla 33.

Tabla 33.- Evolución de los episodios con tuberculosis:

Evolución	Nº Casos	Porcentaje (%)
Curación	408	66,30
Fracaso al tratamiento	17	2,80
Abandono de tratamiento	27	4,40
Traslado o desconocidos	80	13,00
Muerte relacionada	38	6,20
Muerte no relacionada	45	7,30
Total	615	100,00

2.5.- Epidemiología:

2.5.1.- Prueba del PPD, previa y actual:

El PPD previo fue realizado en 385 episodios, el cual fue positivo en 115 ocasiones (18,70%) y negativo en 144 (23,40%), el resto fue desconocido. En cuanto al PPD actual éste se efectuó en 591 episodios el cual fue positivo en 205 casos (33,32%) y negativo en 339 (55,05%). En 29 pacientes se observó un viraje positivo (4,71%), mientras que en 52 episodios con un PPD actual negativo, existía el antecedente de tener un PPD previamente positivo (8,45%). El número de casos con ambas pruebas negativas fue de 105 (17,10%). En 230 episodios no había PPD previo; en estos casos el PPD actual fue positivo en 90 (14,63%) y negativo en 122 (19,83%). El resto de resultados pueden ser observados en la tabla 34.

Tabla 34.- Prueba de PPD previa y actual de los casos de tuberculosis.

PPD PREVIO	PPD ACTUAL N°(%)				total
	Positivo	Negativo	No realizado	desconocido	
Positivo	55(8,94)	52(8,45)	5(0,81)	3(0,48)	115(18,68)
Negativo	29(4,71)	105(17,10)	7(1,14)	3(0,48)	144(23,40)
No realizado	90(14,63)	122(19,83)	9(1,46)	9(1,46)	230(37,39)
Desconocido	31(5,04)	60(9,75)	3(0,48)	32(5,20)	126(20,48)
Total	205(33,32)	339(55,05)	24(3,89)	47(7,62)	615(100,00)

2.5.2.- Riesgo familiar y de contactos:

El riesgo familiar en los hombre fue positivo en 69 episodios (14,00%) y en las mujeres 27 (22,00%). En contraste el riesgo de contacto era positivo en 306 episodios (62,20%) y 85 (69,10%) en los hombres y las mujeres, respectivamente. En los hombres 39 (7,90%) y en las mujeres 16 casos (13,00%) fueron positivos para ambos parámetros epidemiológicos. Los datos detallados pueden observarse en la tabla 35.

Tabla 35.- Riesgo familiar y riesgo de contacto, general y por sexos.

Sexo	Riesgo familiar	Riesgo de contacto N° (%)			Total
		Positivo	Negativo	Desconocido	
Hombre	Positivo	39 (7,90)	13(2,60)	17(3,50)	69(14,00)
	Negativo	248(50,40)	23(4,70)	32(6,50)	303(61,60)
	Desconocido	19(3,90)	1(0,80)	100(83,30)	120(24,40)
	Total	306(62,20)	37(7,50)	149(30,30)	492(100,00)
	Mujer	Positivo	16(13,00)	4(3,30)	7(5,70)
Mujer	Negativo	62(50,40)	7(5,70)	2(1,60)	71(57,70)
	Desconocido	7(5,70)	1(0,80)	17(13,80)	25(20,30)
	Total	85(69,10)	12(9,80)	26(21,10)	123(100,00)

2.5.3.- Clasificación internacional de la tuberculosis:

La mayoría de los episodios se clasificaron dentro de los estadío uno, 201 (32,70%) y estadío dos, 240 (39,00%). Al ser analizado por sexo, se encontró resultados similares en los estadíos. Estadío uno, 160 (32,50%) y 41 (33,30%) en hombres y mujeres, respectivamente. Estadío dos en hombres 184 (37,40%) y en mujeres 56 (45,50%). El estadío de menor proporción fue el tres (tuberculosis activa) con siete (1,40%) para hombres y uno (0,80%) en las mujeres, lo cual se corresponde con los pacientes que abandonaron el tratamiento y retornaron al centro hospitalario. Ver tabla 36.

Tabla 36.- Clasificación internacional de la tuberculosis por sexos.

Clasificación	Sexo N° (%)		Total N°(%)
	Hombre	Mujer	
0	33(6,70)	4(3,30)	37 (6,00)
1	160(32,50)	41(33,30)	201 (32,70)
2	184(37,40)	56(45,50)	240 (39,00)
3	7(1,40)	1(0,80)	8 (1,30)
4	66(13,40)	13(10,60)	79 (12,80)
5	0	0	0
Desconocido	42(8,50)	8(6,50)	50 (8,10)
Total	492(100,00)	123(100,00)	615 (100,00)

Ver Anexo B.

2.5.4.- Tratamiento profiláctico antituberculoso:

Sólo 18 pacientes (2,90%) de los estudiados realizaron tratamiento profiláctico para la tuberculosis. Al examinar al grupo que realizó tratamiento profiláctico se observó que estaba formado por 12 hombres (66,70%) y seis mujeres (33,30%). La mayoría de los pacientes que realizaron pautas profilácticas la efectuaron con isoniacida, 13 (72,2%). Otras pautas fueron la de rifampicina-pirazinamida en tres casos (16,7%). Detalles de los datos anteriores se pueden ver en la tabla 37 y 38.

Tabla 37.- Tratamiento profiláctico antituberculoso por sexos.

Profilaxis	Sexo N°(%)		Total N° (%)
	Hombre	Mujer	
Negativo	455 (80,20)	112 (19,800)	567 (100,00)
Positivo	12 (66,70)	6 (33,30)	18 (100,00)
Desconocido	25 (82,80)	5 (17,20)	30 (100,00)
Total	492 (80,00)	123 (20,00)	615 (100,00)

Tabla 38.- Pauta profiláctica utilizada para la tuberculosis

Tratamiento	Número	Porcentaje
Isoniacida	13	72,20
Rifampicina-pirazinamida	3	16,70
Isoniacida-rifampicina	1	5,60
Rifabutina-pirazinamida	1	5,60
Total	18	100,00

3.- CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS DESGLOSADA POR DIAGNÓSTICO CLÍNICO-ANATÓMICO:

3.1.- Tuberculosis pulmonar:

3.1.1.- Presentación clínica:

3.1.1.1.- Tiempo de evolución de la infección por el VIH y de la tuberculosis:

El tiempo medio entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el episodio de tuberculosis pulmonar fue de 33,67 meses. El tiempo medio de sintomatología hasta el momento del ingreso hospitalario fue de 37,26

días. El tiempo medio entre el ingreso y el diagnóstico de tuberculosis fue de 10,14 días. Ver tabla 39.

Tabla 39.- Tiempos de evolución de la infección por el VIH y de la tuberculosis.

Tiempos	Media	Desviación estándar
Tiempo de VIH (Meses)	33,67	39,62
Tiempo de evolución de la tuberculosis (días)	37,26	40,77
Tiempo de diagnóstico (días)	10,14	16,77

3.1.1.2.- Síntomas y signos de la tuberculosis pulmonar:

La sintomatología y los signos más frecuentes fueron: fiebre en 259 casos (87,79%), signos respiratorios 248 casos (84,06%) y la tos en 225 (76,27%). Otros síntomas y signos han sido descritos en la tabla 40.

3.1.2.-Pruebas complementarias:

3.1.2.1.- Analíticas:

Los valores de la hemoglobina de los pacientes con tuberculosis pulmonar ofrecían una media de 11,287 g/dl, los leucocitos presentaron una media de $5249,47 \times 10^6/L$ mientras que los linfocitos $1054,15 \times 10^6/L$. En cuanto a los parámetros bioquímicos, cabe destacar T-aspartato (SGOT) y T-alanino (SGPT), con medias de 54,42 UI/L y 61,87UI/L respectivamente. La VSG presentó cifras elevadas, con una media de 88,24 mm/h. Otros parámetros analíticos pueden verse en la tabla 41.

Tabla 40.- Síntomas y signos de la tuberculosis pulmonar.

Síntomas	Nº Casos	Porcentaje (%)
Fiebre	259	87,79
Respiratorios	248	84,06
Tos	225	76,27
Expectoración	149	50,50
Hepatomegalia	144	48,81
Pérdida de peso	133	45,08
Ganglios	124	42,03
Sudoración	87	29,49
Dolor torácico	46	15,59
Disnea	38	12,88
Dolor abdominal	10	3,38
Cefalea	7	2,37
Esplenomegalia	6	2,03
Náuseas y vómitos	3	1,01
Convulsiones	4	3,03
Otros	24	8,13

3.1.2.2.- Característica de la radiología de tórax en la tuberculosis pulmonar:

El patrón radiológico predominante fue el postprimario en 196 casos (66,40%). En 23 ocasiones (7,80%) el patrón fue normal; mientras que el restante correspondió al patrón primario. Ver tabla 42 El patrón primario más frecuente fue el miliar en 43 casos (56,60%), seguido por el patrón de consolidación en 14 episodios (18,40%). El menos frecuente fue el derrame pleural, con dos casos (2,60%). Ver tabla 43.

Tabla 41.- Valores analíticos de los episodios con tuberculosis pulmonar

Parámetro	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	11,28	2,038
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	5249,47	2892,38
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	1054,15	695,63
Aspartato SGOT (UI/L)	54,42	61,87
Alanino SGPT (UI/L)	43,19	45,75
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	264,89	228,62
GGT (UI/L)	122,78	127,22
LDH (UI/L)	427,47	218,96
Bilirrubina total (mg/dl)	0,89	3,19
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,36	0,54
VSG (mm/h)	88,24	75,34

VER ANEXO F

Tabla 42.- Patrón radiológico de la tuberculosis pulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Normal	23	7,80
Primario	76	25,80
Postprimario	196	66,40
Total	295	100,00

Al analizar los patrones post-primarios se encontró que el principal lo constituyó el infiltrado del lóbulo superior con 97 casos (49,50%), seguido por el patrón fibronodular con 43 (21,90%). La cavitación ocupó el tercer lugar con 35 casos (17,90%). Es importante recordar que estos patrones son exclusivos de la tuberculosis pulmonar. Por lo tanto, no están incluidos en ellos la tuberculosis diseminada. Ver tabla 44.

Interesante señalar que los patrones pulmonares, de engrosamiento pleural y de retracción hilar - considerados como cicatrízales - estaban

presentes en un 4,1% y 6,1% de los casos. Las bronquiectasias sólo se observaron en un caso (0,50%).

Tabla 43.- Patrones primarios de la tuberculosis pulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Consolidación	14	18,40
Atelectasia	4	5,30
Linfoadenopatías	13	17,10
Derrame pleural	2	2,60
Miliar	43	56,60
Total	76	100,00

Tabla 44.- Patrones postprimarios de la tuberculosis pulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Infiltrado lob. Superior	97	49,50
Cavitación	35	17,90
Fibronodular	43	21,90
Bronquiectasia	1	0,50
Engrosamiento pleural	8	4,10
Retracción hilar	12	6,10
Total	196	100,00

3.1.2.3.- Diagnóstico microbiológico:

El esputo fue la muestra más frecuente para realizar el diagnóstico microbiológico. En 240 casos (81,35%) fue positivo la tinción de Z-N y el cultivo del mismo fue positivo en 258 (87,45%). En 82 casos (66,12%) la tinción de Z-N en las muestra de aspirado gástrico fue positiva y el cultivo fue positivo en 96 (77,41%). Otras muestras obtenidas por otros procedimientos se muestran en la tabla 45.

Tabla 45.- Diagnóstico microbiológico de las diferentes muestras obtenidas en los pacientes con tuberculosis pulmonar:

Muestras	Método	Nº positivas / Nº pruebas (%)
Espudo	Tinción Z-N	240/295 (81,35)
	Cultivo	258/295 (87,45)
Lavado bronquio-alveolar	Tinción Z-N	15/67 (22,38)
	Cultivo	56/67 (83,20)
Aspirado gástrico	Tinción Z-N	82/124 (66,12)
	Cultivo	96/124 (77,41)
Bx bronquial	Histología	2/2 (100,00)

3.1.3.- Tratamiento antituberculoso en la tuberculosis pulmonar:

La mayor parte de los episodios de tuberculosis pulmonar fueron tratados con pautas que incluían cuatro fármacos (59,50%) mientras que con tres medicamentos fueron tratados en 109 de los casos (39,10%). Ver tabla 46.

Tabla 46.- Pautas de tratamiento utilizadas en la tuberculosis pulmonar.

Pautas de tratamiento	Nº Casos	Porcentaje
Cuatro fármacos	166	59,50
Tres fármacos	109	39,10
Otros	4	1,40
Total	279	100,00

3.1.4.- Evolución de la tuberculosis pulmonar:

El número de episodios que presentaron criterios de curación fue de 193 (65,40%). El fracaso terapéutico fue de 11 casos (3,70%). El número de fallecidos fue de 35 (11,90%) relacionadas o no con la tuberculosis. Las causas y características de las mismas serán analizadas en un apartado posterior. Ver tabla 47

Tabla 47.-Evolución de los episodios con tuberculosis pulmonar:

Evolución	Número	Porcentaje (%)
Curación	193	65,40
Fracaso al tratamiento	11	3,70
Abandono de tratamiento	12	4,10
Traslado o desconocidos	44	14,90
Muerte relacionada	18	6,10
Muerte no relacionada	17	5,80
Total	295	100,00

3.1.5.- Epidemiología de la tuberculosis pulmonar:**3.1.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis pulmonar:**

Se encontró un PPD previo y actual positivo en 31 casos (10,50%). El viraje del PPD se dio en 17 ocasiones (5,80%). Sin embargo, 157 de los casos (53,20%) presentaban un PPD negativo en el momento del diagnóstico de la tuberculosis, lo cual es definido como un PPD anérgico. Un PPD actual positivo se observó en 102 casos (34,60%) del total de PPD practicados. Un número no despreciable de pacientes presentaron ambos parámetros negativos (46 casos; 15,60%). Ver tabla 48.

Tabla 48.- PPD actual y PPD previo en la tuberculosis pulmonar.

PPD PREVIO	PPD ACTUAL N° (%)				Total N° (%)
	Positivo	Negativo	No realizado	Desconocido	
Positivo	31(10,50)	29(9,80)	3(1,00)	1(0,30)	64(21,70)
Negativo	17(5,80)	46(15,60)	3(1,00)	3(1,00)	69(23,40)
No realizado	41(13,90)	57(19,30)	4(1,40)	4(1,40)	106(35,60)
Desconocido	13(4,40)	25(8,50)	3(1,00)	15(5,10)	56(19,00)
Total	102(34,60)	157(53,20)	13(4,40)	23(7,80)	295(100,00)

3.1.5.2.- Riesgo de contacto y familiar en la tuberculosis pulmonar:

Sólo una pequeña proporción de los casos no habían presentando contacto aparente con la tuberculosis, 15 pacientes (5,10%). Sin embargo, en 261 casos (88,40%) había, al menos un antecedente de contacto con la tuberculosis. Ver tabla 49.

Tabla 49.- Riesgo de contacto y Riesgo familiar en los pacientes con tuberculosis pulmonar.

Riesgo familiar	Riesgo de contacto N° (%)			Total N° (%)
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Positivo	39 (13,20)	13(4,40)	18(6,10)	70(23,70)
Negativo	145(49,20)	15(5,10)	11(3,70)	303(58,00)
Desconocido	7(2,40)		47(15,90)	54(18,30)
Total	191(64,70)	28(9,50)	75(30,30)	295(100,00)

3.1.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis:

El estadio dos fue el más frecuente dentro de la clasificación de tuberculosis con 118 casos (40%). Cabe destacar que 42 casos (14,20%) presentaban un estadio cuatro; es decir, antecedentes de una

tuberculosis. En 13 casos (4,40%) no había indicios epidemiológicos de infección tuberculosa. Ver tabla 50.

Tabla 50.- Clasificación Internacional de la tuberculosis en los pacientes con afectación pulmonar.

Clasificación	Nº Casos	Porcentaje
0	13	4,40
1	97	32,90
2	118	40,00
3	0	0
4	42	14,20
5	0	0
Desconocido	23	8,50
Total	295	100,00

VER ANEXO B

3.1.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis pulmonar:

En la mayoría de los casos de tuberculosis pulmonar no se realizó profilaxis para la tuberculosis (91,50%). Solamente ocho pacientes habían recibido quimioprofilaxis (2,70%). Ver tabla 51. La pauta profiláctica utilizada fue isoniacida en seis enfermos (75%) durante un año y rifampicina-pirazinamida dos (25%) durante dos meses.

Tabla 51.- Profilaxis en los episodios con tuberculosis pulmonar.

Profilaxis	Frecuencia	Porcentaje
Positiva	8	2,70
Negativa	270	91,50
Desconocida	17	5,80
Total	295	100,00

3.1.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis pulmonar:

3.1.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad:

Al analizar la clasificación del CDC de Atlanta para la infección por el VIH de los episodios de la tuberculosis pulmonar se observó que la mayoría de casos se encontraban en los estadios C3 (42,20%), B3 (21,40%) y A3 (10,80%). Los otros estadios no eran tan frecuentes, como puede observarse en la tabla 52. Los estadios de la historia natural de la enfermedad por el VIH más frecuentes fueron los de mayor grado de inmunodeficiencia, los cuales eran infección sintomática precoz, SIDA y enfermedad avanzada con una proporción de 16,90%, 38,30% y 29,50%, respectivamente. Ver tabla 53.

Tabla 52.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos: revisión de 1993.

Estadíos	Nº Casos	Porcentaje
C3	125	42,20
C2	12	4,10
C1	6	2,00
B3	63	21,40
B2	15	5,10
B1	2	0,70
A3	32	10,80
A2	13	4,40
A1	7	2,40
Desconocido	20	6,80
Total	295	100,00

VER ANEXO A

Tabla 53.- Clasificación del estadio clínico de la historia natural de la infección por el VIH en los casos con tuberculosis pulmonar

Estadio clínico	Nº Casos	Porcentaje
Primoinfección	1	0,30
Seroconversión	3	1,00
Enfermedad precoz	5	1,70
Infección asintomática	10	3,40
Infección sintomática precoz	50	16,90
SIDA	113	38,30
Enfermedad avanzada	87	29,50
Desconocido	26	8,80
Total	295	100,00

3.1.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis pulmonar:

La media de los CD4+ se mantenía por debajo de las 200 ($\times 10^9$) células con un valor de 134,88($\times 10^9$). La media de CD8+ era de 623,21 ($\times 10^9$). La carga viral era elevada, con una media de 425941,62 copias RNA/ml. Ver tabla 54.

Tabla 54.- Parámetros inmuno-virológicos de los episodios con tuberculosis pulmonar.

Parámetros	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	134,88	154,06
CD8 +($\times 10^9$)	623,21	450,05
Carga Viral (copias RNA/ml)	425041,62	919109,95

VER ANEXO F

3.1.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis pulmonar:

En 78 casos los pacientes realizaban algún tipo de tratamiento antirretroviral, entre los cuales 46 (59%) eran tratados con un solo medicamento; mientras que el número de enfermos tratados con dos o tres medicamentos eran de 16 (20,50%). Ver tabla 55.

Tabla 55.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis pulmonar.

Tratamiento antirretroviral	Nº Casos	Porcentaje
Monoterapia	46	59,00
Biterapia	16	20,50
Tripleterapia	16	20,50
Total	78	100,00

3.2.- Tuberculosis extrapulmonar:

3.2.1.- Presentación clínica:

3.2.1.1.- Tiempo de la evolución de la infección por el VIH y la tuberculosis:

El tiempo medio de evolución del VIH en los episodios de tuberculosis extrapulmonar fue de 33,24 meses. El tiempo medio de evolución de la enfermedad tuberculosa fue de 45,33 días y finalmente el tiempo medio de diagnóstico en estos episodios fue de 17,46 días. Ver tabla 56.

Tabla 56.- Tiempos de evolución de la infección por el VIH y de la tuberculosis en los episodios con tuberculosis extrapulmonar.

Tiempos de evolución	Media	Desviación estándar
Tiempo de dx del VIH (meses)	33,24	40,20
Tiempo de evolución TB (días)	45,33	56,80
Tiempo de diagnóstico TB (días)	17,46	24,19

3.2.1.2 Síntomas y signos de la tuberculosis extrapulmonar:

La sintomatología y el conjunto de signos clínicos más frecuentes fueron: la fiebre en 24 casos (89,39%), la presencia de ganglios en 82 episodios (62,12%) y hepatomegalia en 76 ocasiones (57,57%). La afectación de sistema nervioso central se hizo evidente en 11 pacientes con signos meníngeos. Otros síntomas y signos clínicos han sido descritos en la tabla 57.

3.2.1.3.- Órganos afectados en la tuberculosis extrapulmonar:

Los órganos que con más afectados fueron: los ganglios 60 casos (45,50%), pleura 20 (15,15%) y sistema nervioso central 19 (14,40%). Otros órganos fueron perjudicados en menor proporción. Ver tabla 58

3.2.2.- Pruebas complementarias:

3.2.2.1.- Parámetros analíticos:

Los valores de la hemoglobina en los casos con tuberculosis extrapulmonar oscilaban alrededor de una media de 11,59 g/dl. Los leucocitos presentaron una media de 4851,71 ($\times 10^6/L$) y los linfocitos de 958,16 ($\times 10^6/L$). En cuanto a los parámetros bioquímicos, cabe destacar SGOT y SGPT, con medias de 50,70(UI/L) y 48,53(UI/L), respectivamente. La bilirrubina presentó valores por encima de la normalidad con una media de 2,16 mg/dl. La VSG presentó cifras elevadas con una media de 90,78 mm/h. Ver tabla 59

Tabla 57.- Síntomas y signos de la tuberculosis extrapulmonar.

Síntomas	Número	Porcentaje (%)
Fiebre	118	89,39
Ganglios	82	62,12
Hepatomegalia	76	57,57
Pérdida de peso	65	49,24
Sudoración	48	36,36
Esplenomegalia	31	23,48
Respiratorios	28	13,63
Tos	28	13,63
Dolor torácico	17	12,87
Cefalea	13	9,84
Meníngeos	11	8,33
Náuseas y vómitos	10	7,57
Dolor abdominal	10	7,57
Alt. estado gral.	9	6,81
Déficit neurológico	9	6,81
Expectoración	8	6,06
Convulsiones	4	3,03
Otros	11	8,33

3.2.2.2.- Característica de la radiología de tórax en la tuberculosis extrapulmonar:

El patrón radiológico predominante fue el normal en 80 casos (60,60%). Sin embargo, el patrón primario fue hallado en 30 casos (22,74%), mientras que en los casos restantes correspondió al patrón postprimario (20 casos; 15,15%). Un paciente presentó un patrón intersticial asociado a neumocistosis y otro con una lesión cavitaria asociado a neumonía neumococica complicada. Ver tabla 60

Tabla 58.- Órganos afectados en los episodios con tuberculosis extrapulmonar.

Órganos	Nº Casos	Porcentajes
Ganglios	60	45,50
Pleura	20	15,15
Sistema nervioso	19	14,40
Gastrointestinal	16	12,12
Genitourinario	4	3,03
Pericardio	4	3,03
Osteoarticular	2	1,51
Otros	19	14,40

Tabla 59.- Valores analíticos de los episodios con tuberculosis extrapulmonar

Parámetro	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	11,59	2,30
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	4851,71	2680,11
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	958,16	619,99
Aspartato SGOT (UI/L)	50,70	40,43
Alanino SGPT (UI/L)	48,53	43,44
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	291,88	417,73
GGT (UI/L)	144,91	277,02
LDH (UI/L)	486,53	315,73
Bilirrubina total (mg/dl)	2,16	11,40
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,61	2,23
VSG (mm/h)	90,78	98,56

VER ANEXO F

Tabla 60.- Patrón radiológico tuberculosis extrapulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Normal	80	60,60
Primaria	30	22,74
Postprimaria	20	15,15
Otro hallazgo	2	1,51
Total	132	100,00

El patrón primario más frecuente fue la presencia de derrame pleural en 20 episodios (64,50%), seguido por el patrón de linfadenopatías en 10 casos (32,30%). El derrame pleural bilateral estuvo presente en dos enfermos. Al analizar los patrones post-primarios se encontró que los patrones cicatrizales eran los principales - el engrosamiento pleural y la retracción hilar - con siete casos (35,00%) respectivamente. El infiltrado de los lóbulos superiores se encontró en dos ocasiones (10,00%). Ver tabla 61 y 62.

Tabla 61.- Patrones primarios de la tuberculosis extrapulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Consolidación	0	0
Atelectasia	0	0
Linfadenopatías	10	3,34
Derrame pleural	20	66,66
Miliar	0	0
Total	3	100,00

Tabla 62.- Patrones postprimarios de la tuberculosis extrapulmonar.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Infiltrado lob. Superior	2	10,00
Cavitación	0	0
Fibronodular	4	20,00
Bronquiectasia	0	0
Engrosamiento pleural	7	35,00
Retracción hilar	7	35,00
Total	20	100,00

3.2.2.3.- Diagnóstico microbiológico:

Las muestras obtenidas para realizar las pruebas microbiológicas se describen en la tabla 63. La punción-aspiración con aguja fina fue el método más utilizado. La tinción fue positiva en 71,11% de los casos y el cultivo 97,77%. La determinación de los niveles de ADA en los líquidos pleural, cefalorraquídeo y peritoneal fueron positivos en el 95%, 89,47% y 91,66% de los episodios, respectivamente.

3.2.3.- Tratamiento antituberculoso:

La mayor parte de los episodios con tuberculosis extrapulmonar realizó pautas de tratamiento que incluían cuatro fármacos (52,30%), mientras que las pautas de tres fármacos fueron realizadas sólo en 57 casos (44,50%). Ver tabla 64.

Tabla 64.- Pautas de tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar.

Pautas de tratamientos	Nº Casos	Porcentaje
4 fármacos	67	52,30
3 fármacos	57	44,50
Otros	4	3,10
Total	128	100,00

3.2.4.- Evolución de la tuberculosis extrapulmonar:

Los criterios de curación estuvieron presentes en 94 casos (71,20%). El fracaso terapéutico fue del 3% (4 casos). El número total de fallecidos fue de 13 pacientes (9,90%) relacionadas o no con la tuberculosis. Un 13,6% (18 casos) de los pacientes fueron trasladado a otros centros o se desconoce la evolución de los mismo. Ver tabla 65.

3.2.5.- Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar:**3.2.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis extrapulmonar:**

Del total de 132 episodios, 30 (22,70%) tenían un PPD previo positivo y en 26 (19,70%) el PPD previo era negativo. El PPD actual fue positivo en 58 de los episodios (43,90%) y negativo en 66 (50,00%). Un viraje a positivo observó en cinco episodios (3,80%), mientras que en 11 (8,30%) con un PPD actual negativo, existía el antecedente de tener un PPD previamente positivo. El resto de los resultados pueden ser observados en la tabla 66.

3.2.5.2.- Riesgo de contacto y familiar en la tuberculosis extrapulmonar:

Sólo una pequeña proporción (6 casos; 4,5%) no presentaban ningún tipo de contacto previo conocido con un paciente afecto de la tuberculosis. En el resto de los episodios se evidenció que en 86 casos (65,20%) existía un riesgo de contacto y en nueve (6,80%) un riesgo familiar. Ver tabla 67.

Tabla 63.- Diagnóstico microbiológico de las diferentes muestras obtenidas en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y ADA en líquidos:

Muestras		Método	Nº positivas / Nº pruebas (%)
Ganglio	Biopsia	Tinción Z-N	10/15 (66,66)
		Cultivo	14/15 (93,00)
	PAAF	Tinción Z-N	32/45 (71,11)
		Cultivo	44/45 (97,77)
Pleura	Líquido	Tinción Z-N	3/20 (15,00)
		Cultivo	11/20 (55,00)
	Biopsia	Tinción Z-N	4/8 (50,00)
		Cultivo	7/8 (87,50)
	ADA	>45UI/L	19/20 (95,00)
Líquido cefalorraquídeo		Tinción Z-N	1/19 (5,26)
		Cultivo	15/19 (78,94)
		ADA > 9UI/L	17/19 (89,47)
Gastrointestinal	Bx hepática	Tinción Z-N	13/14 (92,85)
		Cultivo	8/14 (57,40)
	L peritoneal	Tinción Z-N	2/12 (16,66)
		Cultivo	11/12 (91,66)
	ADA	>33 UI/L	11/12 (91,66)
Pericardio		Tinción Z-N	2/4 (50,00)
		Cultivo	4/4 (100,00)
Genitourinario		Cultivo	3/4 (75,00)
Médula Ósea		Tinción Z-N	6/8 (75,00)
		Cultivo	8/8 (100,00)
		Histología	7/8 (87,5)

Tinción Z-N: Tinción de Ziehl-Nielsen

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

ADA: Adenosin-desaminasa

Bx hepática: biopsia hepática

Tabla 65.- Evolución de los episodios con tuberculosis extrapulmonar:

Evolución	Nº Casos	Porcentaje
Curación	94	71,20
Fracaso al tratamiento	4	3,00
Abandono de tratamiento	3	2,30
Traslado o desconocidos	18	13,60
Muerte relacionada	3	2,30
Muerte no relacionada	10	7,60
Total	132	100,00

Tabla 66.- PPD actual y PPD previo en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

PPD PREVIO	PPD ACTUAL Nº Casos (%)				Total Nº (%)
	Positivo	Negativo	No realizado	Desconocido	
Positivo	18(13,60)	11(8,3)		1(0,80)	30(22,70)
Negativo	5(3,80)	20(15,20)	1(0,80)		26(19,70)
No realizado	25(18,90)	22(16,70)		1(0,80)	48(36,40)
Desconocido	10(7,60)	13(9,80)		5(3,80)	28(21,10)
Total	58(43,90)	66(50,00)	1(0,80)	7(5,30)	132(100,00)

Tabla 67.- Riesgo familiar y de contacto en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Riesgo familiar	Riesgo de contacto Nº Casos (%)			Total Nº (%)
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Positivo	6(4,50)	1(0,80)	2(1,50)	9(6,80)
Negativo	74(56,10)	6(4,50)	11(8,40)	91(68,90)
Desconocido	6(4,50)		26(19,70)	32(24,20)
Total	86(65,20)	7(5,30)	39(29,60)	132(100,00)

3.2.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis:

La mayoría de los episodios de tuberculosis extrapulmonar correspondían al estadio 2, (63 casos; 47,70%) y estadio 1, (32 casos; 24,20%). En 15 casos estaban clasificados como estadio 4, (11,40%) y sólo tres episodios (2,30%), eran estadio 3. Ver tabla 68.

Tabla 68.- Clasificación Internacional de la tuberculosis de los episodios con afectación extrapulmonar.

Clasificación	Nº Casos	Porcentaje
0	11	8,30
1	32	24,20
2	63	47,70
3	3	2,30
4	15	11,40
5	0	0
Desconocido	8	6,10
Total	132	100,00

VER ANEXO B

3.2.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis extrapulmonar:

La quimioprofilaxis sólo se realizó en tres pacientes (2,30%), de los cuales dos cumplieron tratamiento con isoniacida (66,70%) y uno fue tratado con rifabutina-pirazinamida (33,30%). La primera pauta por seis meses y la segunda por 10 semanas. Ver tabla 69.

Tabla 69.- Profilaxis de la tuberculosis en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Profilaxis	Nº Casos	Porcentaje
Positiva	3	2,30
Negativa	123	93,20
Desconocida	2	4,50
Total	132	100,00

3.2.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis extrapulmonar:

3.2.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad:

Al analizar la clasificación del VIH de los episodios de la tuberculosis extrapulmonar se encontró que la mayoría de casos se encontraban en los estadios C3 (37,10%), B3 (25%) y A3 (13,60%). Los otros estadios no eran tan frecuentes, como puede observarse en la tabla 70.

En cuanto a los estadios clínicos de la historia natural de la infección por el VIH los más frecuentes fueron SIDA con 53 episodios (40,20%), enfermedad avanzada en 43 casos (32,60%). También destaca la infección sintomática precoz en un 15,90% de los casos. Los demás estadios se dieron en menor frecuencia. Sin embargo, es interesante la presencia de un caso (0,80%) en la primoinfección. Ver tabla 71.

3.2.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis extrapulmonar:

La media de los CD4+ se mantenía por debajo de las 200 células con un valor de 141,88 ($\times 10^9$). Mientras que la media de CD8+ era de 563,38 ($\times 10^9$). Por otro lado, la carga viral era elevada, con una media de 425941,62 copias RNA/ml Ver tabla 72.

Tabla 70.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos: revisión de 1993.

Estadío	Nº Casos	Porcentaje
C3	49	37,10
C2	8	6,10
C1	0	0
B3	33	25,00
B2	5	3,80
B1	0	0
A3	18	13,60
A2	7	5,30
A1	7	5,30
Desconocido	5	3,80
Total	132	100,00

VER ANEXO A

Tabla 71.- Clasificación del estadio clínico de la historia natural de la infección por el VIH en los casos con tuberculosis extrapulmonar

Estadío clínico	Nº Casos	Porcentaje
Primoinfección	1	0,80
Seroconversión	3	2,30
Enfermedad precoz	4	3,00
Infección asintomática	1	0,80
Infección sintomática precoz	21	15,90
SIDA	53	40,20
Enfermedad avanzada	43	32,60
Desconocido	6	4,50
Total	132	100,00

Tabla 72.- Parámetros inmuno-virológicos de los casos con tuberculosis extrapulmonar.

Parámetros	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	141,29	197,84
CD8 +($\times 10^9$)	563,38	392,32
Carga Viral (copias RNA/ml)	573394,44	611636,76

VER ANEXO F

3.2.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis extrapulmonar:

El número de casos de tuberculosis extrapulmonar que realizaban tratamiento antirretroviral fue de 36. Entre estos, 24 (66,70%) seguían un tratamiento con un solo medicamento, ocho (22,20%) con dos medicamento y sólo cuatro casos realizaban un tratamiento antirretroviral con tres fármacos. Ver tabla 73.

Tabla 73.- Tratamiento antirretroviral en los casos con tuberculosis extrapulmonar.

Tratamiento antirretroviral	Nº casos	Porcentaje
Monoterapia	24	66,70
Biterapia	8	22,20
Tripleterapia	4	11,10
Total	36	100,00

3.3.- Tuberculosis Diseminada:

3.3.1.- Presentación clínica:

3.3.1.1.- Tiempo de la evolución de la infección por el VIH y la tuberculosis:

El tiempo medio de evolución del VIH oscilaba alrededor de los 30,88 meses. El tiempo de evolución de la tuberculosis diseminada fue de 38,07 días de media, mientras el tiempo de diagnóstico fue de 10,75 días de media. Ver tabla 41.

Tabla 74.- Tiempos de evolución de los casos con tuberculosis diseminada.

Tiempos de evolución	Media	Desviación estándar
Tiempo de dx del VIH (meses)	30,88	36,31
Tiempo de evolución TB (días)	38,07	32,80
Tiempo de diagnóstico TB (días)	10,75	15,51

3.3.1.2.- Síntomas y signos de la tuberculosis diseminada:

En este grupo la sintomatología y signos clínicos más frecuentes fueron: la fiebre (170 casos, 94,44%), ganglios (135 casos, 71,80%) y signos respiratorios (133 casos, 70,74%). Otros síntomas y signos clínicos se describen en la tabla 75.

3.3.1.3.- Órganos afectados en la tuberculosis diseminada:

Los órganos o aparatos más afectados fueron: los ganglios 86 casos (45,74%), gastrointestinal 29 (15,42%), pleura 22 (11,70%) y sistema nervioso central 21 (11,17%). Otros órganos estaban implicados en una menor proporción. Ver tabla 76.

Tabla 75.- Síntomas y signos de la tuberculosis diseminada.

Síntomas	Número	Porcentaje(%)
Fiebre	170	94,44
Ganglios	135	71,80
Respiratorios	133	70,74
Tos	123	65,42
Hepatomegalia	110	58,50
Pérdida de peso	91	48,40
Expectoración	72	38,29
Sudoración	66	35,10
Esplenomegalia	31	16,49
Dolor torácico	28	14,89
Cefalea	18	9,57
Dolor abdominal	16	8,51
Alt. estado gral.	12	6,38
Déficit neurológico	10	5,32
Meníngeos	10	5,32
Náuseas y vómitos	9	4,78
Otros	14	7,44

Tabla 76.- Órganos afectados por tuberculosis diseminada.

Órganos	Número	Porcentajes
Ganglios	86	45,74
Gastrointestinal	29	15,42
Pleura	22	11,70
Sistema nervioso	21	11,17
Genitourinario	10	5,32
Pericardio	7	3,72
Suprarrenal	1	0,53
Otros	12	6,40

3.3.2.- Pruebas complementarias:

3.3.2.1.- Parámetros analíticos:

Los valores de la hemoglobina en los casos de tuberculosis diseminada ofrecían una media de 10,615 g/dl. Los leucocitos presentaron una media de 5249,47($\times 10^6/L$), mientras que los linfocitos de 1054,15($\times 10^6/L$). Por lo que respecta a los parámetros bioquímicos, cabe destacar SGOT y SGPT, con medias de 54,42(UI/L) y 61,87(UI/L), respectivamente. La VSG presentó cifras elevadas con una media de 88,24(mm/h). Ver tabla 77.

3.3.2.2.- Característica de la radiología de tórax en la tuberculosis diseminada:

El patrón radiológico predominante fue el primario, con 82 casos (43,60%). El patrón postprimario fue hallado en 79 casos (42,00%) y el restante correspondió al patrón normal con 27 casos (14,40%). Ver tabla 78.

Tabla 77.- Valores analíticos de los casos con tuberculosis diseminada

Parámetro	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	10,615	1,79
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	4645,00	2257,35
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	879,67	605,53
Aspartato SGOT (UI/L)	63,01	61,14
Alanino SGPT (UI/L)	48,07	41,42
Fosfatasa alcalinas (UI/L)	287,80	253,34
GGT (UI/L)	150,08	183,50
LDH (UI/L)	517,44	311,42
Bilirrubina total (mg/dl)	1,07	7,75
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,86	1,54
VSG (mm/h)	87,03	38,72

VER ANEXO F

Tabla 78.- Patrón radiológico de los casos con tuberculosis diseminada.

Patrón radiológico	Nº casos	Porcentaje
Normal	27	14,40
Primaria	82	43,60
Postprimaria	79	42,00
Total	188	100,00

El patrón primario más frecuente fue el miliar, con 37 casos (45,20%) seguido por el patrón de linfadenopatías con 22 casos (26,80%). El derrame pleural estuvo presente en 16 ocasiones (19,50%). Al analizar los patrones post-primarios se encontró que el patrón más frecuente fue el fibronodular, con 37 casos (46,80%), seguido por el infiltrado del lóbulo superior con 24 casos (30,40%). En los patrones cicatrizales, el engrosamiento pleural y la retracción hilar se hallaron en nueve (11,50%) y en cinco ocasiones (6,30%), respectivamente. La cavitación y las bronquiectasias estaban presentes en dos casos (2,50%) cada una. Ver tabla 79 y 80.

Tabla 79.- Patrones primarios de los casos de tuberculosis diseminada.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Consolidación	6	7,30
Atelectasia	1	1,20
Linfadenopatías	22	26,80
Derrame pleural	16	19,50
Miliar	37	45,20
Total	82	100,00

Tabla 80.- Patrones postprimarios de los casos con tuberculosis diseminada.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Infiltrado lob. Superior	24	30,40
Cavitación	2	2,50
Fibronodular	37	46,80
Bronquiectasia	2	2,50
Engrosamiento pleural	9	11,50
Retracción hilar	5	6,30
Total	79	100,00

3.3.2.3.- Diagnóstico microbiológico:

Las muestras obtenidas para realizar las pruebas microbiológicas se describen en la tabla 81. Además se incluye los niveles de ADA en los líquidos orgánicos. La tinción y el cultivo de esputo fueron positivos en 75 (39,89%) y 141 (75%) de los casos; resultados muy similares fueron obtenidos en la muestra de aspirado gástrico que fueron positivas en 35 (31,81%) y 75 (68,18%) para la tinción de Z-N y cultivo respectivamente. Mejores resultados se pudieron apreciar en la tinción y cultivo de ganglios de muestras obtenidas por biopsia que fueron positivas en 19 (90,47%) y 21 (100%) casos, respectivamente. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) fue ser positiva en 58 (89,23%) y 64 (98,46%) de los casos para la tinción y el cultivo, respectivamente. Los niveles de la enzima Adenosin-desaminasa (ADA) en los diferentes líquidos pleural, cefalorraquídeo y peritoneal, fue diagnóstica en 22 (100%), 18 (90%) y 13 (98,97%) de los casos, respectivamente. La biopsia hepática a nivel histológico fue positiva en 19 enfermos (90,47%) mientras que el cultivo del mismo fue positivo en 10 (47,62%). La biopsia de médula ósea fue positiva en 21 (95,45%) y 20 (90,90%) de los casos, a nivel histológico y de cultivo respectivamente. Otros resultados pueden ser revisados en la tabla 81.

Tabla 81.- Diagnóstico microbiológico de las diferentes muestras obtenidas en los pacientes con tuberculosis diseminada:

Muestras		Método	Nº positivas / Nº pruebas (%)
Espudo		Tinción Z-N	75/188 (39,89)
		Cultivo	141/188 (75,00)
Lavado bronquio-alveolar		Tinción Z-N	12/47 (25,43)
		Cultivo	36/47 (76,59)
Aspirado gástrico		Tinción Z-N	35/110 (31,81)
		Cultivo	75/110 (68,18)
Bx bronquial		Histología	2/3 (66,66)
Ganglio	Biopsia	Tinción Z-N	19/21 (90,47)
		Cultivo	21/21 (100,00)
	PAAF	Tinción Z-N	58/65 (89,23)
		Cultivo	64/65 (98,46)
Pleura	Líquido	Tinción Z-N	5/22 (22,70)
		Cultivo	18/22 (81,81)
	Biopsia	Tinción Z-N	4/6 (66,66)
		Cultivo	5/6 (83,30)
	ADA	>45UI/L	22/22 (100,00)
	Líquido cefalorraquídeo		Tinción Z-N
Cultivo			16/20 (80,00)
ADA >9UI/L			18/20 (90,00)
Gastrointestinal	Bx hepática	Histología	19/21 (90,47)
		Cultivo	10/21(47,62)
	L peritoneal	Tinción Z-N	5/14 (35,71)
		Cultivo	12/14 (85,71)
	ADA	>33UI/L	13/14 (98,97)
Pericardio		Tinción Z-N	3/7 (42,86)
		Cultivo	7/7 (100,00)
Genitourinario		Cultivo	8/10 (80,00)
Medula Ósea		Tinción Z-N	8/22 (36,36)
		Cultivo	20/22 (90,90)
		Histología	21/22 (95,45)

Tinción Z-N: Tinción de Ziehl-Nielsen

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

ADA: Adenosin-desaminasa

Bx hepática: biopsia hepática

3.3.3.- Tratamiento antituberculoso:

La mayor parte de los pacientes con tuberculosis diseminada realizaron pautas de tratamiento que incluían o bien cuatro fármacos (87 casos; 48,90%) o tres fármacos (86 casos 48,30%). Ver tabla 82.

Tabla 82.- Pautas de tratamiento de los casos con tuberculosis diseminada.

Pautas de tratamiento	Nº Casos	Porcentaje
4 fármacos	87	48,90
3 fármacos	86	48,30
Otros	5	2,80
Total	178	100,00

3.3.4.- Evolución de la tuberculosis diseminada:

Los episodios con tuberculosis diseminada cumplieron criterios de curación en el 64,40 % (121 casos). La muerte relacionada o no con la tuberculosis se presentó en 35 pacientes (18,60%). Dos casos hubo fracaso al tratamiento. Ver tabla 83.

Tabla 83.- Evolución de los episodios con tuberculosis diseminada:

Evolución	Nº Casos	Porcentaje
Curación	121	64,40
fracaso al tratamiento	2	1,10
abandono de tratamiento	12	6,40
traslado o desconocidos	18	9,60
muerte relacionada	17	9,00
muerte no relacionada	18	9,60
Total	188	100,00

3.3.5.- Epidemiología de la tuberculosis diseminada:

3.3.5.1.- PPD previo y actual en la tuberculosis diseminada:

Se comprobó que en 21 episodios (11,20%) el PPD previo era positivo, siendo negativo en 49 casos (26,10%) El PPD actual fue valorado positivamente en 45 casos (23,90%) y negativo en 116 (61,70%). Un viraje a positivo del PPD actual se constató en siete episodios (3,70%), mientras que en 12 (6,40%) con un PPD actual negativo, existía el antecedente de tener un PPD previo positivo. El resto de los resultados pueden se describen en la tabla 84.

Tabla 84.- PPD actual y PPD previo en pacientes con tuberculosis diseminada.

PPD PREVIO	PPD ACTUAL N° (%)				Total N° (%)
	Positivo	Negativo	No realizado	Desconocido	
Positivo	6(3,20)	12(6,40)	2(1,10)	1(0,50)	21(11,20)
Negativo	7(3,70)	39(20,70)	3(1,60)		49(26,10)
No realizado	24(12,80)	43(22,90)	5(2,70)	4(2,10)	76(40,40)
Desconocido	8(4,30)	22(11,70)		12(6,40)	42(22,30)
Total	45(23,90)	116(61,70)	10(5,30)	17(9,00)	188(100,00)

3.3.5.2.- Riesgo de contacto y familiar en la tuberculosis diseminada:

Sólo una pequeña proporción de pacientes no presentaba ningún tipo de contacto previo conocido con la tuberculosis (9 casos; 4,80%). En el resto de los episodios se evidenció que existía el riesgo de contacto y en 17 (9,00%) de riesgo familiar. En 23 casos (19,70%) se desconocía todo tipo de contacto con la enfermedad. Ver tabla 85.

Tabla 85.- Riesgo familiar y de contacto en los episodios con tuberculosis diseminada.

Riesgo familiar	Riesgo de contacto N° casos (%)			Total N° (%)
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Positivo	10(5,30)	3(1,60)	4(2,10)	17(9,00)
Negativo	91(48,40)	9(4,80)	12(6,40)	112(59,60)
Desconocido	13(6,90)	1(1,10)	23(19,70)	59(31,40)
Total	114(60,60)	14(87,40)	60(31,0)	188 (100,00)

3.3.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis:

La mayoría de los episodios de tuberculosis diseminada estaban ubicados en el estadio 1, (72 casos; 38,30%) y estadio 2, (59 casos; 31,40%). Veintidós (11,4%) era un estadio 4. Solo tres episodios (2,3%), estaban clasificados como un estadio 3. Ver tabla 86.

Tabla 86.- Clasificación Internacional de la tuberculosis de los episodios con afectación diseminada.

Clasificación	N° Casos	Porcentaje
0	13	6,90
1	72	38,30
2	59	31,40
3	3	1,60
4	22	11,70
5	0	0
Desconocida	19	10,10
Total	188	100,00

VER ANEXO B

3.3.5.4.- Tratamiento profiláctico en los episodios de tuberculosis diseminada:

La quimioprofilaxis sólo fue administrada en siete casos (3,70%). El resto no la realizó (174 casos; 92,60%) o fue desconocido (7 casos; 3,70%). Las pautas profilácticas realizadas incluían cinco casos con isoniacida (71,40%), uno con rifampicina-pirazinamida (14,30%) y otro con rifampicina-isoniacida (14,3%). La primera pauta fue realizada durante nueve meses y los otros dos meses. Ver tabla 87.

Tabla 87.- Profilaxis de la tuberculosis en los casos con tuberculosis diseminada.

Profilaxis	Nº Casos	Porcentaje
Positiva	7	3,70
Negativa	174	92,60
Desconocida	7	3,70
Total	188	100,00

3.3.6.- Características de la infección por el VIH en los episodios con tuberculosis diseminada:

3.3.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad:

Al analizar la clasificación del VIH de los casos de tuberculosis diseminada se constató que la mayoría se encontraban en los estadios C3 (82 casos; 43,60%), B3 (53 casos; 28,20%) y A3 (21 casos; 11,20%). Los otros grupos fueron menos frecuentes, como puede observarse en la tabla 88.

Tabla 88.- Clasificación de la infección por el VIH del CDC de Atlanta para adolescentes y adultos: revisión de 1993. Ver anexo A.

Estadío	Nº Casos	Porcentaje
C3	82	43,6
C2	2	1,0
C1	1	0,5
B3	53	28,2
B2	9	4,8
B1	0	0
A3	21	11,2
A2	11	5,9
A1	0	0
Desconocido	9	4,8
Total	188	100,0

VER ANEXO A

Los estadios clínicos de la infección por el VIH más frecuentes fueron SIDA con 78 casos (41,50%), enfermedad avanzada con 77 casos (41,00%) e infección sintomática precoz con 20 casos (10,60%). Menos frecuentes fueron los otros grupos. Sin embargo, es interesante destacar un caso (0,80%) en la primoinfección. Ver tabla 89.

3.3.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en los episodios con tuberculosis diseminada:

La media de los CD4+ se mantenía por debajo de las 200 células con un valor de 86,44 ($\times 10^9/L$). La media de CD8+ era de 616,84 ($\times 10^9/L$). Por otro lado, la carga viral era elevada, con una media de 397023,23 copias RNA/ml. Ver tabla 90.

Tabla 89.- Clasificación del estadio clínico de la historia natural de la infección por el VIH en los casos con tuberculosis diseminada

Estadio clínico	Nº Casos	Porcentaje
Primoinfección	1	0,50
Seroconversión	0	0
Enfermedad precoz	1	0,50
Infección asintomática	1	0,50
Infección sintomática precoz	20	10,60
SIDA	78	41,50
Enfermedad avanzada	77	41,00
Desconocido	10	5,40
Total	188	100,0

Tabla 90.- Parámetros inmuno-virológicos de los casos con tuberculosis diseminada.

Parámetros	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9/L$)	86,44	87,92
CD8+ ($\times 10^9/L$)	616,84	851,54
Carga Viral (copias RNA/ml)	397023,23	636953,30

VER ANEXO F

3.3.6.3.- Tratamiento antirretroviral en los episodios con tuberculosis diseminada:

En 55 ocasiones los pacientes con tuberculosis diseminada realizaban algún tipo de tratamiento antirretroviral. Entre ellos, 34 (61,80%) seguían un tratamiento con un solo medicamento; biterapia en 12 casos (21,80%) y tripleterapia en nueva casos (16,40%). Ver tabla 91.

Tabla 91.- Tratamiento antirretroviral en los casos de tuberculosis diseminada.

Tratamiento antirretroviral	Nº Casos	Porcentaje
Monoterapia	34	61,80
Biterapia	12	21,80
Tripleterapia	9	16,40
Total	55	100,00

3.4.- Comparación de las variables entre los diagnósticos clínico-anatómicos:

3.4.1.- Presentación clínica:

3.4.1.1.- Tiempo de la evolución de la infección por el VIH y la tuberculosis:

Al estudiar el tiempo evolutivo del VIH y el tiempo de evolución de la tuberculosis entre los tres grupos, se apreció que no había diferencias estadísticamente significativas. [Tiempo evolutivo del VIH: tuberculosis pulmonar 33,66 meses \pm 39,61 (M \pm DE); tuberculosis extrapulmonar 33,24 meses \pm 40,20 (M \pm DE); tuberculosis diseminada 30,88 meses \pm 36,31 (M \pm DE)]; [Tiempo de evolución de la tuberculosis: tuberculosis pulmonar 37,25 días \pm 40,77 (M \pm DE); tuberculosis extrapulmonar 45,33 días \pm 56,80 (M \pm DE); tuberculosis diseminada 38,07 \pm 32,80 (M \pm DE)]. En cuanto al tiempo de diagnóstico se observó que el grupo de tuberculosis pulmonar [10,14 días \pm 16,77 (M \pm DE)] y el de la tuberculosis diseminada [10,75 días \pm 15,51 (M \pm DE)] no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al compararlos con el grupo de tuberculosis extrapulmonar las diferencias si que fueron estadísticamente significativas [tuberculosis pulmonar 10,14 días \pm 16,77 (M \pm DE); tuberculosis extrapulmonar 17,46 días \pm 24,19 (M \pm DE); p=0,05]. [Tuberculosis diseminada 10,75 días \pm 15,51 (M \pm DE)]

tuberculosis extrapulmonar 17,46 días \pm 24,19 (M \pm DE); p=0,05]. Ver tablas 39,56 y 74.

3.4.1.2.- Síntomas y signos de la tuberculosis

Al examinar este apartado los tres grupos presentaron como síntoma principal la fiebre [tuberculosis pulmonar 87,79%; tuberculosis extrapulmonar 89,39%; tuberculosis diseminada 94,44%]. El predominio de los síntomas respiratorios, la tos y la expectoración formaron parte importante de la enfermedad tuberculosa pulmonar y diseminada. La afectación ganglionar fue el signo clínico más frecuente en la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis diseminada. La hepatomegalia se presentó en la mitad de los casos de los tres grupos [tuberculosis pulmonar 48,81%; tuberculosis extrapulmonar 57,57%; tuberculosis diseminada 58,50]. Ver tablas 40, 57 y 75.

3.4.1.3.- Órganos afectados en la tuberculosis:

En la afectación de los órganos se compararon los grupos de tuberculosis extrapulmonar y diseminada dado que en estas formas de la enfermedad existe el compromiso de otros órganos en conjunto. En ambos grupos predominaron la afectación ganglionar, pleural, gastrointestinal y el sistema nervioso central con diferencias que no llegaron a ser estadísticamente significativas. Ver tablas 58 y 76.

3.4.2.- Pruebas complementarias:

3.4.2.1.- Parámetros analíticos:

Al valorar los parámetros analíticos entre los tres grupos no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, los valores de los linfocitos entre los diferentes grupos estuvieron cerca de presentar diferencias estadísticamente significativas. [Tuberculosis pulmonar 1054,15 ($\times 10^6/L$) \pm 695,63 (M \pm DE); tuberculosis extrapulmonar 958,16 ($\times 10^6/L$) \pm 619,99 (M \pm DE); tuberculosis diseminada 879,67 ($\times 10^6/L$) \pm 605,53 (M \pm DE)]. Ver tabla 41, 59 y 77).

3.4.2.2.- Característica de la radiología de tórax:

La radiología pulmonar únicamente se comparó en los grupos de tuberculosis pulmonar y tuberculosis diseminada, dado que son las únicas formas de la enfermedad tuberculosa con compromiso pulmonar. Al comparar el patrón normal, se halló que la diferencia era estadísticamente significativa. [Tuberculosis pulmonar 7,80%; tuberculosis diseminada 14,40%; $p=0,05$]. Igualmente la diferencia entre ambos grupos para el patrón primario fue estadísticamente significativa. [Tuberculosis pulmonar 25,80%; tuberculosis diseminada 43,60%; $p=0,03$]. También la diferencia fue estadísticamente significativa para el patrón postprimario. [Tuberculosis pulmonar 66,40%; tuberculosis diseminada 42,00%; $p=0,04$]. Ver tabla 42 y 78.

Se ha incluido en el análisis del patrón primario el grupo de la tuberculosis extrapulmonar debido a que el compromiso pleural fue considerado como afectación extrapulmonar y la manifestación radiológica del mismo era el derrame pleural. Al comparar los patrones primarios entre los tres grupos, se encontró que el patrón miliar era el predominante en la tuberculosis pulmonar (56,60%) y la tuberculosis diseminada (45,20%) aunque sin constituir una diferencia estadísticamente significativa. El patrón de derrame pleural fue estadísticamente significativa entre los diferentes grupos [tuberculosis extrapulmonar 64,50%; tuberculosis pulmonar 2,60%; $p=0,04$]; [tuberculosis extrapulmonar 64,50%; tuberculosis diseminada 19,50%; $p=0,05$]. Las otras manifestaciones radiológicas dentro de estos grupos fueron poco frecuentes y por ello fue imposible demostrar significancia estadística o clínica. Ver tabla 43,60 y 79.

Al explorar los patrones postprimario se excluyó al grupo de tuberculosis extrapulmonar dado que la patología radiológica observada se debía a un proceso tuberculoso residual o bien era secundaria a una enfermedad provocada por otro agente etiológico. Al comparar el patrón de cavitación entre los grupos de la tuberculosis pulmonar y diseminada se encontró que era estadísticamente significativa. [Tuberculosis pulmonar 17,90%;

tuberculosis diseminada 2,50%; $p=0,04$]. El infiltrado del lóbulo superior fue estadísticamente significativo. [Tuberculosis pulmonar 49,50%; tuberculosis diseminada 30,40%; $p=0,03$]. Igual comportamiento presentó el patrón fibronodular, siendo la diferencia estadísticamente significativa. [Tuberculosis pulmonar 21,90%; tuberculosis diseminada 46,80%; $p=0,02$]. Los otros patrones postprimarios no fueron estadísticamente significativos. Ver tabla 44 y 80.

3.4.2.3.- Diagnóstico microbiológico:

Al comparar la tinción de Z-N y el cultivo de esputo entre la tuberculosis pulmonar y la tuberculosis diseminada, se observó que presentaron una diferencia estadísticamente significativa [Tinción de ZN esputo: tuberculosis pulmonar 81,35%; tuberculosis diseminada 39,89%; $p<0,05$]; [Cultivo de esputo: tuberculosis pulmonar 87,45%; tuberculosis diseminada 75%; $p=0,05$]. Resultados similares fueron encontrados en la tinción y el cultivo de las muestras obtenidas por el aspirado gástrico con una diferencia que fue estadísticamente significativa [Tinción ZN de aspirado gástrico: tuberculosis pulmonar 66,12%; tuberculosis diseminada 31,81%; $p<0,05$]; [Cultivo de aspirado gástrico: tuberculosis pulmonar 77,41%; tuberculosis diseminada 68,18%; $p<0,05$]. Los resultados de la tinción y cultivo de las muestras obtenidas por lavado bronquio-alveolar no llegaron a ser significativas. Igualmente, no alcanzó la significación las muestras obtenidas por biopsia bronquial. Ver tablas 92.

Al analizar estos métodos diagnósticos en otros tejidos se encontró que la tinción de Z-N de las muestras de adenopatías obtenidas por biopsias y por punción aspiración con aguja fina en la tuberculosis extrapulmonar y diseminada presentaron una diferencia estadísticamente significativa [Tinción de ZN biopsia: tuberculosis extrapulmonar 66,66%; tuberculosis diseminada 90,47%; $p<0,05$]; [Tinción de ZN PAAF: tuberculosis extrapulmonar 71,11%; tuberculosis diseminada 89,23%; $p<0,05$]. Resultados similares fueron hallados al comparar el cultivo en las muestra de líquido pleural de la tuberculosis extrapulmonar y diseminada [Cultivo de líquido pleural: tuberculosis extrapulmonar 55%; tuberculosis

diseminada 81,81%; $p < 0,05$]. Los datos detallados de los mismos pueden ser revisados, al igual que los resultados de otras muestras en la tabla 93.

Tabla 92.- Diagnóstico microbiológico de las diferentes muestras obtenidas en los pacientes con tuberculosis pulmonar y diseminada:

Muestras	Método	Tuberculosis pulmonar	Tuberculosis diseminada	p
		Nº positivas / Nº pruebas (%)	Nº positivas / Nº pruebas (%)	
Esputo	Tinción Z-N	240/295 (81,35)	75/188 (39,89)	<0,05
	Cultivo	258/295 (87,45)	141/188 (75,00)	<0,05
LBA	Tinción Z-N	15/67 (22,38)	12/47 (25,43)	NS
	Cultivo	56/67 (83,20)	36/47 (76,59)	NS
Asp gástrico	Tinción Z-N	82/124 (66,12)	35/110 (31,81)	<0,05
	Cultivo	96/124 (77,41)	75/110 (68,18)	<0,05
Bx bronquial	Histología	2/2 (100,00)	2/3 (66,66)	NS

Tinción Z-N: Tinción de Ziehl-Nielsen

LBA: lavado bronquio-alveolar

Bx bronquial: Biopsia bronquial

Asp gástrico: aspirado gástrico

Tabla 93.- Diagnóstico microbiológico de las diferentes muestras obtenidas en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y diseminada:

Muestras		Método	Tuberculosis extrapulmonar	Tuberculosis diseminada	p
			Nº positivas / Nº pruebas (%)	Nº positivas / Nº pruebas (%)	
Ganglio	Biopsia	Tinción Z-N	10/15 (66,66)	19/21 (90,47)	<0,05
		Cultivo	14/15 (93,00)	21/21 (100,00)	NS
	PAAF	Tinción Z-N	32/45 (71,11)	58/65 (89,23)	<0,05
		Cultivo	44/45 (97,77)	64/65 (98,46)	NS
Pleura	Líquido	Tinción Z-N	3/20 (15,00)	5/22 (22,70)	NS
		Cultivo	11/20 (55,00)	18/22 (81,81)	<0,05
	Biopsia	Tinción Z-N	4/8 (50,00)	4/6 (66,66)	NS
		Cultivo	7/8 (87,50)	5/6 (83,30)	NS
	ADA	>45 UI/L	19/20 (95,00)	22/22 (100,00)	NS
LCR		Tinción Z-N	2/20 (10,00)	1/19 (5,26)	NS
		Cultivo	16/20 (80,00)	15/19 (78,94)	NS
		ADA > 9UI/L	18/20 (90,00)	17/19 (89,47)	NS
GI	Bx hepática	Histología	13/14 (92,85)	19/21 (90,47)	NS
		Cultivo	8/14 (57,40)	10/21(47,62)	NS
	L peritoneal	Tinción Z-N	2/12 (16,66)	5/14 (35,71)	NS
		Cultivo	11/12 (91,66)	12/14 (85,71)	NS
	ADA	>33UI/L	11/12 (91,66)	13/14 (98,97)	NS
Pericardio		Tinción Z-N	2/4 (50,00)	3/7 (42,86)	NS
		Cultivo	4/4 (100,00)	7/7 (100,00)	NS
Orina		Cultivo	3/4 (75,00)	8/10 (80,00)	NS
M. ósea		Tinción Z-N	6/8 (75,00)	8/22 (36,36)	NS
		Cultivo	8/8 (100,00)	20/22 (90,90)	NS
		Histología	7/8 (87,50)	21/22 (95,45)	NS

Tinción Z-N: Tinción de Ziehl-Nielsen

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina

ADA: Adenosin-desaminasa

Bx hepática: biopsia hepática

GI: gastrointestinal

M ósea: medula ósea

3.4.3.- Tratamiento antituberculoso:

Al examinar las pautas terapéuticas con cuatro fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y la extrapulmonar no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Igual comportamiento presentó la pauta con tres fármacos entre los mismos grupos. Al analizar las pautas terapéuticas entre los grupos de la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis diseminada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la pauta de cuatro fármacos se indicó con mayor frecuencia en el grupo de la tuberculosis pulmonar que en la tuberculosis diseminada, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa [tuberculosis pulmonar 59,50%; tuberculosis diseminada 48,90%; $p=0,05$]. Ver tablas 46, 64 y 82.

3.4.4.- Evolución de la tuberculosis:

Al evaluar la evolución de los tres grupos se encontró que presentaban proporciones similares de curación, fracaso de tratamiento y muertes relacionadas o no a la tuberculosis, con diferencias que no llegaron a ser estadísticamente significativas. Ver tabla 94.

Tabla 94.- Evolución de los diferentes diagnósticos clínico-anatómico:

Evolución	Tuberculosis diseminada %	Tuberculosis extrapulmonar %	Tuberculosis pulmonar %
Curación	64,40	71,20	65,40
Fracaso al tratamiento	1,10	3,00	3,70
Abandono de tratamiento	6,40	2,30	4,10
Traslado o desconocidos	9,60	13,60	14,90
Muerte relacionada	9,00	2,30	6,10
Muerte no relacionada	9,60	7,60	5,80

3.4.5.- Epidemiología de la tuberculosis:

3.4.5.1.- PPD previo y actual en los diferentes diagnósticos clínico-anatómicos:

Al analizar resultados de PPD previo positivo se encontró que al comparar los tres grupos no existían diferencias estadísticamente significativas [tuberculosis pulmonar 21,70%; tuberculosis extrapulmonar 19,70%; tuberculosis diseminada 11,20%]. Igual comportamiento presenta el PPD previo negativo. Al valorar el PPD actual positivo entre los diferentes grupos se encontró que existía una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de la tuberculosis pulmonar (34,60%) y la tuberculosis diseminada (23,90%, $P=0,05$). No hubo diferencias valorables entre la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En cuanto al PPD actual negativo la diferencia entre los tres grupos no fue estadísticamente significativa. El viraje de un PPD previo negativo a un PPD actual positivo entre los diferentes grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 48, 66 y 84.

3.4.5.2.- Riesgo de contacto y familiar en los diferentes diagnósticos clínico-anatómico:

Al estudiar el riesgo de contacto y familiar entre los diferentes grupos se apreció que no existían diferencias estadísticamente significativas. [Riesgo de contacto; tuberculosis pulmonar 64,70%; tuberculosis extrapulmonar 65,20%; tuberculosis diseminada 60,60%]. [Riesgo familiar tuberculosis pulmonar 23,70%; tuberculosis extrapulmonar 6,80%; tuberculosis diseminada 9,00%]. Ver tablas 49, 67 y 85.

3.4.5.3.- Clasificación Internacional de la tuberculosis:

El análisis basado en la clasificación internacional de la tuberculosis dio como resultado unos valores proporcionales similares entre los tres grupos. No existiendo, diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 50, 68 y 86.

3.4.5.4.- Tratamiento profiláctico de la tuberculosis:

Al comparar los tres grupos, se comprobó como el porcentaje de casos que habían efectuado quimioprofilaxis era similar [tuberculosis pulmonar 2,70%; tuberculosis extrapulmonar 2,30%; tuberculosis diseminada 3,70%]. Ver tabla 51,69 y 87.

3.4.6.- Características de la infección por el VIH con tuberculosis:**3.4.6.1.- Clasificación del CDC de Atlanta e Historia natural de la enfermedad:**

Al analizar los grupos basados en la clasificación del VIH por el CDC de Atlanta, se halló un predominio de los estadios inmunológicos del tercer grado en los tres grupos; no existiendo pues diferencias estadísticamente significativas. Ver tablas 52, 70 y 88. Al examinar los mismos grupos basados en el estadio clínico del VIH se apreció que entre el grupo de la tuberculosis pulmonar y el de la tuberculosis extrapulmonar, las proporciones son muy similares, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes estadios; Sin embargo, al confrontar estos grupos con el de la tuberculosis diseminada, se observaron diferencias entre los estadios. Mientras que enfermedad avanzada representaba el 29,50% y 32,60% en los grupos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, en la forma de tuberculosis diseminada era del 41%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$). De forma similar, en el estadio de la infección sintomática precoz la tuberculosis pulmonar y la extrapulmonar presentaron valores de 16,50% y 15,90% respectivamente que al compararlo con el 10,60% de la tuberculosis diseminada, se evidenció una diferencia estadísticamente significativo ($p=0,05$). Ver tablas 53, 71 y 89.

3.4.6.2.- Parámetros inmuno-virológicos en la tuberculosis:

Al analizar los parámetros inmunológicos se apreció que los CD4+ del grupo de la tuberculosis pulmonar [$134,88 \times 10^9/L \pm 154,06$ (M \pm DE)] y de la tuberculosis extrapulmonar [$141,29 \times 10^9/L \pm 197,84$ (M \pm DE)] no presentaron diferencias valorables. Sin embargo, la diferencia fue estadísticamente significativa con respecto al grupo de la tuberculosis diseminada. [Tuberculosis pulmonar $134,88 \times 10^9/L \pm 154,06$ (M \pm DE); tuberculosis diseminada $86,44 \times 10^9/L \pm 87,92$ (M \pm DE); P=0,05]. [Tuberculosis extrapulmonar $141,29 \times 10^9/L \pm 197,84$ (M \pm DE) tuberculosis diseminada $86,44 \times 10^9/L \pm 87,92$ (M \pm DE); P=0,05]. Ver tablas 54,72 y 90.

3.4.6.3.- Tratamiento antirretroviral:

Al examinar el tratamiento antirretroviral, los tres grupos presentaron proporciones y frecuencias similares, con diferencias que no llegaron a ser estadísticamente significativas. Ver tablas 55, 73 y 91.

4.- CARACTERÍSTICAS DE LA Recaída Y DE LA REINFECCIÓN DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA:

4.1.- Recaída de la enfermedad tuberculosa:

4.1.1.- Datos demográficos:

El número de pacientes que presentaron un episodio de recaída fue de 26 (4,20%). Dicho grupo estaba formado por 23 varones (88,50%) y tres mujeres, con una edad media de 31,83 años \pm DE 6,85 (límites 17 – 77). Todos lo pacientes se encontraban en un estado avanzado de inmunodepresión. Ver tabla 95.

La recaída de los enfermos con tuberculosis se relacionó en 23 casos (88,50%) con el abandono o incumplimiento del tratamiento antituberculoso. En los restantes tres pacientes (11,50%) la recaída

estuvo asociada a la multiresistencia de la micobacteria frente a los fármacos antituberculosos.

4.1.2.- Presentación clínica:

4.1.2.1.- Tiempo de evolución de la recaída de la enfermedad tuberculosa:

El tiempo medio de sintomatología clínica hasta el momento del ingreso en el hospital fue de 45,88 días \pm DE 44,63. El tiempo medio entre el ingreso en el hospital y el diagnóstico de la tuberculosis fue de 11,69 días \pm DE 13,45. Tabla 96.

4.1.2.2.- Síntomas y signos clínicos:

La sintomatología y el conjunto de signos clínicos más frecuentes fueron la fiebre en 24 casos (92,30%), signos respiratorios en 22 episodios (84,61%) y la tos en 21 casos (80,76%). Otros síntomas y signos clínicos han sido descritos en la tabla 97. Seis pacientes se presentaron clínicamente como un síndrome febril prolongado, el tiempo de la fiebre osciló entre 10 – 12 semanas.

4.1.2.3.- Diagnóstico clínico-anatómico:

Los pacientes con recaída presentaban tuberculosis pulmonar en 13 pacientes (50%), extrapulmonar en cuatro pacientes (15,40%) y tuberculosis diseminada en nueve pacientes (34,60%). Tabla 98.

Tabla 95.- Distribución de la recaída de la tuberculosis por sexos.

Sexo	Nº Casos	Porcentaje
Hombres	23	88,50
Mujeres	3	11,50
Total	26	100,00

Tabla 96.- Tiempo de evolución y de diagnóstico de la recaída de tuberculosis.

Tiempos	Media	Desviación estándar
Tiempo de evolución (días)	45,88	44,63
Tiempo de diagnóstico (días)	11,69	13,45

4.1.3.- Pruebas complementarias:

4.1.3.1.- Parámetros analíticos:

Al examinar los parámetros analíticos se encontró que las transaminasas, la GGT y las fosfatasa alcalinas estaban elevadas. Igualmente ocurría con la LDH y la VSG. La media de la hemoglobina fue de 10,43 g/L y la media de linfocitos fue de 826,67. Tabla 99.

4.1.3.2.- Características de la radiología de tórax en la recaída de la enfermedad tuberculosa:

Al analizar los hallazgos radiológicos se encontró que cuatro de los 26 pacientes presentaban un patrón normal (15,38%), nueve un patrón primario (34,62%) y los restantes 13 pacientes (50%) presentaron un patrón post-primario. Aquellos enfermos que presentaron un patrón normal eran los afectados de una tuberculosis extrapulmonar. Ver tabla 100.

Al desglosar el patrón radiológico primario se halló que los predominantes eran el Miliar y el linfadenopático, cada uno con tres pacientes (33,33%). Ver tabla 101. En el patrón radiológico postprimario predominó el infiltrado del lóbulo superior con nueve enfermos (69,23%). Tabla 102.

Tabla 97.- Síntomas y signos de la recaída de las tuberculosis.

Síntomas	Nº Casos	Porcentaje
Fiebre	24	92,30
Respiratorios	22	84,61
Tos	21	80,76
Expectoración	20	76,92
Hepatomegalia	19	73,03
Sudoración	19	73,07
Ganglios	14	53,84
Disnea	9	34,62
Pérdida de peso	4	1,53
Dolor torácico	3	11,53
Cefalea	2	0,76
Náuseas y vómitos	2	0,76
Esplenomegalia	2	0,76
Meníngeos	1	0,38
Alt. estado gral.	1	0,38
Déficit neurológico	1	0,38
Dolor abdominal	1	0,38
Otros	4	1,53

Tabla 98.- Diagnóstico anatómico de las recaídas de la tuberculosis

Tuberculosis	Nº Casos	Porcentaje
Pulmonar	13	50,00
Extrapulmonar	4	15,40
Diseminada	9	34,60
Total	26	100,00

Tabla 99.- Parámetros analíticos de las recaídas de la tuberculosis.

Parámetro	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	10,43	1,42
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	4966,67	3403,43
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	826,67	253,25
Aspartato SGOT (UI/L)	93	60,59
Alanino SGPT (UI/L)	57	25,24
Fosfatasa alcalinas (UI/L)	322,33	224,96
GGT (UI/L)	231,00	238,96
LDH (UI/L)	399,67	86,23
Bilirrubina total (mg/dl)	0,50	0,26
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,20	0,10
VSG (mm/h)	102,00	14,00

VER ANEXO F

Tabla 100.- Patrones radiográficos de las recaídas de la tuberculosis.

Patrones radiográficos	Nº Casos	Porcentaje
Normal	4	15,38
Primario	9	34,62
Post-primario	13	50,0
Total	26	100,0

Tabla 101.- Patrones primarios de las recaídas de la tuberculosis

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Consolidación	2	22,30
Atelectasia	1	11,10
Linfoadenopatía	3	33,30
Derrame pleural	0	0
Miliar	3	33,30
Total	9	100,00

Tabla 102.- Patrones post-primarios de la recaída de la tuberculosis.

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Infiltrado lob superior	9	69,23
Cavitación	1	7,69
Fibronodular	3	23,08
Bronquiectasias	0	0
Engrosamiento pleural	0	0
Retracción hilar	0	0
Total	13	100,00

4.1.3.3.- Diagnóstico microbiológico:

El aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* se realizó en las diferentes muestras de los órganos o sistemas, las cuales fueron positivas en todos los enfermos.

4.1.4.- Tratamiento antituberculoso:

Dieciséis pacientes (61,53%) fueron tratados con tres fármacos, nueve pacientes con cuatro fármacos y el paciente restante efectuó tratamiento con medicamentos de segunda línea, basado en el antibiograma de la micobacteria. Tabla 103.

Tabla 103.- Tratamiento de las recaídas de tuberculosis

N ° de fármacos	Nº Casos	Porcentaje
3	16	61,53
4	9	34,61
Otras pautas	1	3,86
Total	26	100,0

4.1.5.- Evolución de las recaídas de la enfermedad tuberculosa:

El número de pacientes que cumplieron los criterios de curación era de 15 (57,70%). Sin embargo, seis pacientes (23%) fallecieron, relacionados o no con la tuberculosis. Ningún enfermo fracasó al tratamiento. Tabla 104.

Tabla 104.- Evolución de las recaídas de la tuberculosis.

Evolución	Nº Casos	Porcentaje
Curación	15	57,70
Fracaso al tratamiento	0	0
Abandono de tratamiento	4	15,40
Traslado o desconocidos	1	3,80
Muerte relacionada	3	11,50
Muerte no relacionada	3	11,50
Total	26	100,00

4.1.6.- Características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa y la infección por el VIH:

Quince pacientes (57,70%) presentaban un PPD anérgico, y el resto eran positivos. El mayor factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH continuó siendo la adicción a drogas endovenosas (19 pacientes 73,10%).

Al analizar los parámetros inmuno-virológicos se encontró que las cifras de CD4+ presentaban una media de 39,33 células \pm DE 34,43. El número de CD8+ presentaba una media de 584,00 células \pm DE 242,58. La carga viral de los pacientes tenía una media de 740000,00 copias/ml \pm DE 117932,84. Tabla 105.

Tabla 105.- Parámetros inmunológicos de las recaídas de la tuberculosis.

Parámetros	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	39,33	34,43
CD8+ ($\times 10^9$)	584,00	242,58
Carga Viral (copias RNA/ml)	740000,00	117932,84

VER ANEXO F

4.2.- Reinfeción de la enfermedad tuberculosa:

4.2.1.- Datos demográficos:

El número de pacientes que presentaron un episodio de reinfeción fue de 38 (6,20%). El grupo estaba formado por 28 varones (73,70%) y 10 mujeres (26,30%), una edad media de 30,65 años \pm DE 7,40 (límites 19 – 62). Tabla 106.

Todos los pacientes presentaban un episodio previo de tuberculosis que fue considerado clínica y microbiológicamente curado. En todos los casos la cumplimentación del tratamiento antituberculoso fue correcta y se obtuvieron cultivos controles negativos.

4.2.2.- Presentación clínica:

4.2.2.1.- Tiempo de la evolución de la reinfeción de la enfermedad tuberculosa:

El tiempo medio de sintomatología clínica hasta el momento del ingreso en el hospital fue de 36,21 días \pm DE 31,64. El tiempo medio entre el

ingreso en el hospital y el diagnóstico de la tuberculosis fue de 10,39 días \pm DE 17,05. Ver tabla 107. El tiempo transcurrido desde el primer episodio y la reinfección oscilaban entre cuatro y 25 meses.

4.2.2.2.-Síntomas y signos clínicos:

La sintomatología y los signos clínicos más frecuentes fueron la fiebre en 34 enfermos (89,47%), la tos en 31 pacientes (81,57%) y los ganglios en 28 enfermos (78,94%). Otros síntomas y signos clínicos son descritos en la tabla 108.

Tabla 106.- Distribución de la reinfección de la tuberculosis por sexos.

Sexo	Nº Casos	Porcentaje
Hombres	28	73,70
Mujeres	10	26,30
Total	38	100,00

Tabla 107.- Tiempo de evolución y de diagnóstico de la reinfección de la tuberculosis.

Tiempos	Media	Desviación estándar
Tiempo de evolución (días)	36,21	31,64
Tiempo de diagnóstico (días)	12,01	18,79

4.2.2.3.- Diagnóstico clínico-anatómico:

Los pacientes con recaídas presentaban tuberculosis pulmonar en 17 casos (44,7%), extrapulmonar en seis pacientes (15,8%) y tuberculosis diseminada en 15 (39,6%). Tabla 109.

4.2.3.- Pruebas complementarias:**4.2.3.1.- Parámetros analíticos:**

Al examinar los parámetros analíticos se encontró que la LDH y la VSG estaban elevadas y la media de hemoglobina estaba disminuida. El resto de los parámetros se encuentran dentro de la normalidad. Tabla 110.

Tabla 108.- Sintomatología de la reinfección de la tuberculosis.

Síntomas	Nº Casos	Porcentaje
Fiebre	34	89,47
Tos	31	81,57
Ganglios	30	78,94
Expectoración	28	73,68
Respiratorios	28	73,68
Hepatomegalia	26	68,42
Perdida de peso	16	42,10
Sudoración	15	39,47
Dolor torácico	7	18,42
Disnea	5	13,15
Esplenomegalia	4	10,52
Dolor abdominal	3	7,89
Alteración edo Gral	3	7,89
Otros	6	15,78

Tabla 109.- Diagnóstico clínico-anatómico de la reinfección de la tuberculosis

Tuberculosis	Nº Casos	Porcentaje
Pulmonar	17	44,70
Extrapulmonar	6	15,80
Diseminada	15	39,60
Total	38	100,00

Tabla 110.- Parámetros analíticos de la reinfección de la tuberculosis.

Parámetro	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	10,57	1,49
Leucocitos ($\times 10^6/L$)	6225,00	2563,40
Linfocitos ($\times 10^6/L$)	1446,25	1171,92
Aspartato SGOT (UI/L)	43	18,49
Alanino SGPT (UI/L)	29	12,79
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	206,00	83,43
GGT (UI/L)	47,25	35,25
LDH (UI/L)	394,00	116,70
Bilirrubina total (mg/dl)	0,40	0,07
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,19	0,03
VSG (mm/h)	90,50	16,82

VER ANEXO F

4.2.3.2.- Características de la radiología de tórax en la reinfección de la enfermedad tuberculosa:

Al analizar los hallazgos radiológicos se encontró que seis de los pacientes presentaban un patrón normal (15,79%), 12 un patrón primario (31,54%) y los restantes 20 pacientes (52,67%) presentaron un patrón post-primario. Aquellos enfermos con un patrón normal eran los que manifestaban una tuberculosis extrapulmonar. Tabla 111.

Al analizar el patrón radiológico primario se halló que la forma miliar era la predominante, con seis pacientes (50,00%). Tabla 112.

En el patrón radiológico post primario predominó el infiltrado del lóbulo superior con 11 pacientes (55,00%). Tabla 113.

Tabla 111.- Patrones radiográficos de la reinfección por tuberculosis.

Patrones radiográficos	Nº Casos	Porcentaje
Normal	6	15,79
Primario	12	31,54
Post primario	20	52,67
Total	38	100,00

Tabla 112.- Patrones primarios de la reinfección de la tuberculosis

Patrón radiológico	Nº Casos	Porcentaje
Consolidación	1	8,30
Atelectasia	0	0
Linfoadenopatía	3	25,00
Derrame pleural	2	16,70
Miliar	6	50,00
Total	12	100,00

Tabla 113.- Patrones post primarios de la reinfección de la tuberculosis.

Patrón radiológico	Nº	Porcentaje
Infiltrado lob superior	11	55,00
Cavitación	4	20,00
Fibronodular	4	20,00
Bronquiectasias	0	0
Engrosamiento pleural	0	0
Retracción hilar	1	5,00
Total	20	100,00

4.2.3.3.- Diagnóstico microbiológico:

El diagnóstico microbiológico se realizó en el 100% de los enfermos a través de la tinción de ZN y cultivo de las diferentes muestras de los órganos afectados, los cuales fueron positivos en todos los casos.

4.2.4.- Tratamiento antituberculoso:

Se observó que el número de pacientes tratados con tres y cuatro fármacos era el mismo, 18 (47,37%). Un paciente efectuó tratamiento con medicamentos de segunda línea, debido a toxicidad previa a un fármaco de primera línea. Ver tabla 114.

4.2.5.- Evolución de las reinfección de la enfermedad tuberculosa:

Los pacientes con reinfección por tuberculosis cumplieron criterios de curación en el 60,50% (23 pacientes). Seis enfermos (15,80%) fallecieron por causas no relacionadas con la tuberculosis, mientras que la muerte relacionada se produjo en cuatro enfermos (10,50%). Ninguno abandonó el tratamiento, aunque hubo un fracaso terapéutico. Ver tabla 115.

Tabla 114.- Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con reinfección

N ° de fármacos	Nº Casos	Porcentaje
3	18	47,37
4	18	47,37
Otras pautas	1	2,63
Desconocidos	1	2,63
Total	38	100,0

Tabla 115.- Evolución de la reinfección de la tuberculosis.

Evolución	Nº Casos	Porcentaje
Curación	23	60,50
Fracaso al tratamiento	1	2,60
Abandono de tratamiento	0	0
Traslado o desconocidos	4	10,50
Muerte relacionada	4	10,50
Muerte no relacionada	6	15,80
Total	38	100,0

4.2.6.- Características epidemiológicas de la enfermedad tuberculosa y la infección por el VIH:

Veinticuatro de los pacientes (63,20%) presentaban un PPD anérgico. En ellos, el factor de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH continuo siendo la adicción a drogas endovenosas (28 pacientes 73,70%).

Al analizar los parámetros inmuno-virológicos se encontró que la cifras de CD4+ presentaban una media de 123,50 ($\times 10^9$) \pm DE 77,53. El número de CD8+ presentaba un media de 1060,50 ($\times 10^9$) \pm DE 997,22. El 97,22% de los pacientes tenían cifras de CD4+ por debajo de 200 células. La carga viral de los pacientes tenía una media de 813500,00 copias RNA/ml \pm DE 980208,65. Ver tabla 116.

Tabla 116.- Parámetros inmuno-virológicos de la reinfección

Parámetros	Media	Desviación estándar
CD4+ ($\times 10^9$)	123,50	77,53
CD8+ ($\times 10^9$)	1066,50	997,22
Carga Viral (copias RNA/ml)	813500,00	980280,65

VER ANEXO F

5.- CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS BASADO EN EL ESTADO INMUNOLÓGICO:

5.1.- Datos demográficos:

El análisis del grupo de estudio, basado en el grado de inmunodeficiencia, se hizo clasificándolo en función de la tasa de linfocitos CD4+. Se estableció un grupo de 463 con menos de 200×10^9 y otro con 102 casos con más de 200×10^9 . Ver tabla 117.

Al analizar los grupos según la variable sexo, se encontró que el grupo con mayor grado de inmunodeficiencia estaba formado por 376 hombres (81,20%) y 87 mujeres (18,80%). Mientras que el otro lo componían 76 hombres (74,50%) y 26 mujeres (25,50%). Ver tabla 117.

Tabla 117.- Datos demográficos

Nivel de CD4+	Sexo N° (%)		Total N° (%)
	Hombres	Mujeres	
CD4+ < 200	376 (81,20)	87 (18,80)	463 (81,90)
CD4+ > 200	76 (74,50)	26 (25,50)	102 (18,10)
Total	452 (80,00)	113 (20,00)	565 (100,00)

VER ANEXO F

El grupo con un mayor grado de inmunodeficiencia presentaban una edad media de 33,14 años con una DE 8,53. Mientras que segundo grupo la edad media era de 31,15 años con una DE 8,10. Sin diferencia estadísticamente significativa. Ver tabla 118.

Tabla 118.- Datos demográficos por grupo de inmunodeficiencia.

Nivel CD4+	Nº Casos	Porcentaje(%)	Edad (media) años	Des estándar
CD4 < 200	463	81,90	33,14	8,53
CD4 > 200	102	18,10	31,11	8,10
Total	565	100,00	32,22	8,41

VER ANEXO F

5.2.- Presentación clínica:

5.2.1.- Tiempo de la evolución:

El tiempo de evolución del VIH para el grupo con CD4+ inferior a 200 fue de 33,70 meses \pm 38,41 (M \pm DE) y el del grupo con CD4+ superior a 200 fue de 31,56 meses \pm 37,35 (M \pm DE) no existiendo diferencia significativa entre ambos. El tiempo de evolución de la tuberculosis para el grupo con CD4 menor de 200 era de 39,35 días \pm 39,25 (M \pm DE); mientras que en el grupo con CD4 mayor de 200 fue de 33,83 días \pm 40,19 (M \pm DE), no existiendo tampoco diferencia significativa. Al evaluar el tiempo de diagnóstico se encontró que en el grupo con mayor grado de inmunodeficiencia fue de 11,42 días \pm 16,70 (M \pm DE) mientras que en el grupo de menor grado de inmunodeficiencia fue de 14,39 días \pm 24,27 la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($p=0,055$). Ver tabla 119.

Tabla 119.- Tiempos de evolución de la tuberculosis en relación al grado de inmunodeficiencia

Tiempos	CD4+ > 200 (M±DE)	CD4+ < 200 (M±DE)
Tiempo de dx del VIH (meses)	33,70 ± 38,41	31,56 ± 37,35
Tiempo de evolución (días)	39,35 ± 39,25	33,83 ± 40,19
Tiempo de diagnostico (días)	11,42 ± 16,70	14,39 ± 24,27

5.2.2.-Síntomas y signos clínicos:

Los síntomas y signos apreciados en ambos grupos fueron similares. El síntoma predominante fue la fiebre [CD4+<200, 416 (92,03%); CD4+>200 100 (88,49%)]. El signo más frecuente fue la presencia de adenopatías [CD4+<200, 280 (61,94%); CD4+>200 100 64 (56,63%)]. Ver tabla 120.

5.2.3.- Órganos afectos:

Al analizar la afectación de los diferentes órganos en relación con el grado de inmunodeficiencia se encontró que ambos grupos presentaban características muy similares. Si que existieron diferencias significativas en cuanto a la afectación pleural [CD4+ menor de 200: 4,14%; CD4+ mayor de 200: 17,03%; p=0,04] y en una serie de localizaciones inhabituales en la población inmunocompetente (ocular, cutánea, suprarrenal, ótico, etc.) [CD4+ menor de 200: 4,14%; CD4+ mayor de 200: 0,74%; p=0,02]. Ver tabla 121.

Tabla 120.- Síntomas y signos en relación al grado de inmunodeficiencia

Síntomas y signos	CD4+ <200	CD4+ >200
	Nº Casos (%)	Nº Casos (%)
Fiebre	416 (92,03)	100 (88,49)
Respiratorios	280 (61,95)	75 (66,37)
Tos	276 (61,06)	68 (60,17)
Ganglios	280 (61,94)	64 (56,63)
Hepatomegalia	256 (56,64)	60 (53,09)
Pérdida de peso	208 (46,02)	51 (45,13)
Expectoración	172 (38,05)	50 (44,24)
Disnea	127 (38,09)	36 (31,85)
Sudoración	122 (26,99)	34 (30,08)
Dolor torácico	64 (14,15)	14 (12,38)
Esplenomegalia	54 (11,94)	11 (9,73)
Dolor abdominal	32 (7,07)	6 (5,30)
Cefalea	23 (5,08)	8 (7,07)
Alt. estado gral.	20 (4,42)	5 (4,42)
Náuseas y vómitos	14 (3,09)	3 (2,60)
Meníngeos	14 (3,09)	3 (2,60)
Déficit neurológico	9 (1,99)	3 (2,60)
Otros	41 (9,07)	9 (7,96)

Tabla 121.- Órganos afectados en relación al grado de inmunodeficiencia

Órganos	CD4+ < 200 (%)	CD4+ > 200 (%)
Pulmón	365 (58,12)	73 (54,07)
Ganglios	114 (18,15)	25 (18,51)
Pleura	26 (4,14)	23 (17,03)
Sistema nervioso	38 (6,06)	5 (3,40)
Gastrointestinal	39 (6,21)	6 (4,24)
Genitourinario	10 (1,59)	1 (0,74)
Pericardio	9 (1,44)	0
Osteoarticular	0	2 (1,48)
Otros	26 (4,14)	1 (0,74)

5.2.4.- Diagnóstico clínico-anatómico:

La forma predominante en ambos grupo fue la tuberculosis pulmonar. No obstante, fue más frecuente en el grupo de menor grado de inmunodeficiencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa. [CD4+ menor de 200: 45,40%; CD4+ mayor de 200: 54,90%; p=0,05]. Al analizar el diagnóstico de tuberculosis diseminada se encontró que era más frecuente en el grupo con mayor grado de inmunodeficiencia siendo la diferencia estadísticamente significativa [CD4+ menor de 200: 33,60%; CD4+ mayor de 200: 17,6%; p=0,04]. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar [CD4+ menor de 200: 21,00%; CD4+ mayor de 200: 27,50%; p=0,06]. Al analizar estos mismo datos basados en el diagnóstico anatómico. Se encontró: tuberculosis pulmonar 78,94% (210 casos) tenían CD4+ inferior a 200 y 21,06% (56 casos) CD4+ superior a 200; tuberculosis extrapulmonar 77,60% (97 casos) CD4+ inferior a 200 y superior a 200, 22,40% (28 casos); tuberculosis diseminada 89,65% (156 casos) y superior a 200, 17,60% (18 casos). Ver tabla 122.

Tabla 122.- Diagnóstico clínico-anatómico de la tuberculosis por grado de inmunodeficiencia

Diagnóstico anatómico	CD4 < 200 N° (%)	CD4 > 200 N° (%)
Pulmonar	210 (45,40)	56 (54,90)
Extrapulmonar	97 (21,00)	28 (27,50)
Diseminada	156 (33,60)	18 (17,60)
Total	463 (100,00)	102 (100,00)

5.3.- Pruebas complementarias:

5.3.1.- Parámetros analíticos:

En la valoración de los diferentes parámetros analíticos de rutina de ambos grupos (Tabla 123) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 123.- Parámetros analíticos de los episodios por estado de inmunodeficiencia.

Parámetro	CD4+ > 200 (M±DE)	CD4+ < 200 (M±DE)
Hemoglobina (g/dl)	10,77 ± 1,95	12,20 ± 1,83
Leucocitos (x10 ⁶ /L)	4476,52 ± 2396,46	6436,71 ± 2619,90
Linfocitos (x10 ⁶ /L)	805,85 ± 518,44	1759,18 ± 654,10
Aspartato SGOT (UI/L)	57,55 ± 59,13	46,38 ± 42,69
Alanino SGPT (UI/L)	45,09 ± 41,90	41,33 ± 38,93
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	297,47 ± 322,31	227,30 ± 132,89
GGT (UI/L)	141,65 ± 204,86	126,27 ± 171,46
LDH (UI/L)	486,43 ± 293,73	400,18 ± 207,89
Bilirrubina total (mg/dl)	0,83 ± 1,37	0,86 ± 1,05
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,45 ± 0,85	0,30 ± 0,35
VSG (mm/h)	92,54 ± 85,93	76,35 ± 27,86

VER ANEXO F

5.3.2.- Características de la radiología de tórax:

El grupo con CD4+ menor de 200 presentó un patrón normal en 103 ocasiones (22,20%) un patrón primario en 145 casos (31,30%) y un patrón postprimario en 215 casos (46,50%). En el grupo con CD4 mayor de 200 se encontró con un patrón normal en 23 casos (22,50%), un patrón primario en 25 casos (24,60%) y un patrón postprimario en 54 casos (52,90%). Al comparar los diferentes patrones radiológicos de ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 124.

Al estudiar los diferentes patrones primarios se observó que el derrame pleural fue más frecuente en el grupo con CD4+ mayor de 200, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,03$). Al analizar el patrón miliar se encontró que fue más frecuente en el grupo con CD4+ menor de 200 y al compararlo con el grupo con CD4+ mayor de 200 se halló que la diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,04$). El patrón de consolidación fue más frecuente en el grupo con CD4+ menor de 200 pero al compararlo con el otro grupo su diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,055$). Ver tabla 125.

La cavitación fue más frecuente en el grupo con CD4+ superior a 200 (27,80%) y al compararlo con el grupo con CD4+ menor de 200, se encontró que existía una diferencia estadísticamente significativa [CD4+ < 200; 9,80%; $p=0,03$]. Al analizar el patrón fibronodular se encontró que fue más frecuente en el grupo con CD4+ menor de 200, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$). El infiltrado pulmonar fue el patrón pulmonar más frecuente en ambos grupos. Sin diferencias estadísticamente significativas en los grupos estudiados [CD4+ menor de 200; 38,60%; CD4+ mayor de 200; 48,10%; $p=0,06$]. Ver tabla 126.

Tabla 124.- Patrón radiológico de los casos por grado de inmunodeficiencia.

Patrón radiológico	CD4+ < 200 (%)	CD4+ > 200 (%)
Normal	103 (22,20)	23 (22,50)
Primaria	145 (31,30)	25 (24,60)
Postprimaria	215 (46,50)	54 (52,90)
Total	463 (100,00)	102 (100,00)

Tabla 125.- Patrones primarios de la tuberculosis pulmonar casos por grado de inmunodeficiencia.

Patrón radiológico	CD4+ < 200 (%)	CD4+ > 200 (%)
Consolidación	16 (11,00)	1 (4,00)
Atelectasia	4 (2,80)	1 (4,00)
Linfoadenopatías	38 (26,20)	5 (20,00)
Derrame pleural	23 (15,90)	10 (40,00)
Miliar	64 (44,10)	8 (32,00)
Total	145 (100,00)	25 (100,00)

Tabla 126.- Patrones postprimarios de la tuberculosis pulmonar por grado de inmunodeficiencia.

Patrón radiológico	CD4+ < 200 (%)	CD4+ > 200 (%)
Infiltrado lob. Superior	83 (38,60)	26 (48,10)
Cavitación	21 (9,80)	15 (27,80)
Fibronodular	68 (31,60)	9 (16,70)
Bronquiectasia	3 (1,40)	0
Engrosamiento pleural	22 (10,20)	1 (1,90)
Retracción hiliar	18 (8,40)	3 (5,60)
Total	215 (100,00)	54 (100,00)

5.4.- Tratamiento antituberculoso:

La pauta terapéutica más frecuente en ambos grupos fue la de cuatro fármacos; no existiendo diferencias significativas entre los mismos. Otras pautas fueron utilizadas solo en el grupo con CD4+ menor de 200. Sin embargo, la diferencia con el otro grupo no es clínicamente importante. Ver tabla 127.

Tabla 127.- Pautas de tratamiento de la tuberculosis por grado de inmunodeficiencia.

Pautas de tratamiento	CD4+ < 200 (%)	CD4+ > 200 (%)
4 fármacos	227 (51,60)	62 (62,00)
3 fármacos	109 (45,70)	38 (38,00)
Otros	12 (2,70)	0
Total	440 (100,00)	100 (100,00)

5.5.- Evolución:

Al comparar la evolución de los dos grupos se encontró que presentaban proporciones similares de curación, fracaso de tratamiento y muertes relacionadas o no con la tuberculosis, con diferencias que no llegaron a ser estadísticamente significativas. Sin embargo, la curación fue superior en el grupo con menor inmunosupresión. Ver tabla 128.

Tabla 128.- Evolución de los episodios de tuberculosis basada en el estado inmunológico.

Evolución	CD4+ < 200	CD4+>200
	Nº Casos (%)	Nº casos (%)
Curación	347(74,94)	83(81,40)
Fracaso al tratamiento	15(3,20)	2(2,00)
Abandono de tratamiento	19(4,10)	3(2,90)
Traslado o desconocidos	10(2,20)	3(2,90)
Muerte relacionada	29(6,30)	3(2,90)
Muerte no relacionada	43(9,28)	8(7,90)
Total	463(100,00)	102(100,00)

5.6.- Características epidemiológicas basadas en el estado inmunológico:

5.6.1.- PPD previo y PPD actual:

Al analizar el grupo con un recuento de CD4+ inferior a 200 se observó que el PPD previo fue positivo en 18 ocasiones (17,60%) y negativo en 24 (23,50%). El PPD actual fue positivo en 67 casos (65,70%) y negativo en el 26 casos (25,50%). Ver tabla 129.

El grupo con un recuento de CD4+ superior de 200 presentaban un PPD previo positivo en 91 ocasiones (19,70%) siendo negativo en 113 casos (24,40%). Se observó un PPD actual positivo en 116 episodios (25,10%) y negativo en 293 casos (63,30%). Un viraje positivo fue observado en sólo 13 ocasiones (2,80%). Sin embargo, se observó que 46 casos (9,90%), que presentaban un PPD actual negativo, habían presentando un PPD positivo previamente. Ver tabla 130.

Tabla 129.- PPD actual y PPD previo para casos con CD4+ < 200

PPD PREVIO	PPD ACTUAL N° Casos (%)				Total N° (%)
	Positivo	Negativo	No realizado	Desconocido	
Positivo	39(8,40)	46(9,90)	4(0,90)	2(0,40)	91(19,70)
Negativo	13(2,80)	91(19,70)	7(1,50)	2(0,40)	113(24,40)
No realizado	48(10,40)	106(22,90)	6(1,30)	7(1,50)	167(36,10)
Desconocido	16(3,50)	50(10,80)	1(0,20)	25(5,40)	92(19,90)
Total	116(25,10)	293(63,30)	18(3,90)	36(7,80)	463(100,00)

Tabla 130.- PPD actual y PPD previo para casos con CD4+ > 200

PPD PREVIO	PPD ACTUAL N° Casos (%)				Total N° (%)
	Positivo	Negativo	No realizado	Desconocido	
Positivo	12(11,80)	4(3,90)	1(1,00)	1(1,00)	18(17,60)
Negativo	13(12,70)	10(9,80)	0	1(1,00)	24(23,50)
No realizado	31(30,40)	8(7,80)	1(1,00)	2(2,00)	42(41,20)
Desconocido	11(10,80)	4(3,90)	0	3(2,90)	18(17,60)
Total	67(65,70)	26(25,50)	2(2,00)	7(6,90)	102(100,00%)

En la valoración del PPD actual se comprobó como el número de casos con PPD positivo en el grupo de menor grado de inmunodeficiencia era significativamente superior al observado en el otro grupo ($p=0,03$). Con la valoración del PPD negativo se observó el resultado inverso, también con significancia estadística ($p=0,03$). El viraje de PPD actual a positivo, fue en el grupo con mayor inmunodeficiencia del 2,80%, mientras que en el otro grupo fue de 12,70%, con diferencia estadísticamente significativa.

5.6.2.- Riesgo de contacto y familiar:

En el grupo con CD4+ inferior a 200 el riesgo familiar existió en de 63 casos (13,60%). Sin embargo, el riesgo de contacto era positivo en 282 ocasiones (60,90%). En 143 episodios (30,90%) se desconocía algún dato o ambos. Al analizar el grupo con CD4+ mayor de 200, se encontró que el riesgo familiar positivo se dio en 23 casos (22,50%) mientras que el riesgo de contacto se objetivo en 75 ocasiones (73,50%). Al comparar ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros estudiados. Los resultados restantes de ambos grupos pueden ser observados en la tabla 131 y 132.

Tabla 131.- Riesgo de contacto y riesgo familiar para casos con CD4+ < 200.

Riesgo familiar	Riesgo de contacto N° Casos (%)			Total N° (%)
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Positivo	35 (7,60)	11(2,40)	17(3,70)	63(13,60)
Negativo	226(48,80)	26(5,60)	30(6,50)	282(60,90)
Desconocido	21(4,50)	1(0,20)	96(20,70)	118(25,50)
Total	282(60,90)	38(8,20)	143(30,90)	463(100,00)

Tabla 132.- Riesgo de contacto y riesgo familiar para casos con CD4+ > 200.

Riesgo familiar	Riesgo de contacto N° Casos (%)			Total N° (%)
	Positivo	Negativo	Desconocido	
Positivo	14 (13,70)	5(4,90)	4(3,90)	23(22,50)
Negativo	58(56,90)	2(2,00)	3(2,90)	63(61,80)
Desconocido	3(2,90)	0	13(12,70)	16(15,70)
Total	75(73,50)	7(6,90)	20(19,60)	102(100,00)

5.6.3.- Profilaxis:

Al analizar los casos por grupos encontramos que sólo en una pequeña proporción se había efectuado quimioprofilaxis. En el grupo con CD4+ menor de 200 se encontró que 17 episodios (3%) la habían realizado quimioprofilaxis. En el otro grupo sólo un paciente la había llevado a cabo. Ver Tabla 133.

Tabla 133.- Profilaxis de la tuberculosis basada en el estado inmunológico.

Profilaxis	CD4+ < 200 N° (%)	CD4+ > 200 N° (%)	Total N° (%)
Positiva	17(3,00)	1(0,20)	18(3,20)
Negativa	427(75,60)	95(16,80)	522(92,40)
Desconocida	19(3,40)	6(1,10)	25(4,40)
Total	463(81,90)	102(18,10)	565(100,00)

5.7.- Características de la infección por el VIH basado en el estado inmunológico:**5.7.1.- Factores de Riesgo:**

El factor de riesgo más importante para ambos grupos fue el de la adicción a drogas de uso parenteral. Al comparar ambos grupos se observó que los ADVP del grupo de mayor grado de inmunodeficiencia representaban un 73,00% mientras que el otro grupo era del 77,50%, sin diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 134.

5.7.2.- Parámetros inmuno-virológicos:

En el grupo de mayor inmunodeficiencia la cifra media de CD4+ era de $66,10 \pm DE 53,66$; mientras que el otro grupo era de $365 \pm DE 203,32$. La diferencia entre los dos grupos era estadísticamente significativa ($p=0,001$). El grupo de mayor inmunodeficiencia la media de CD8+ era $528,87 \pm DE 377,50$; mientras que el grupo con menor grado de inmunodeficiencia la media era de CD8+ de $1087,24 \pm DE 584,67$, lo cual

permite apreciar una diferencia estadísticamente significativas ($p=0,01$). Al analizar la carga viral se encontró que el grupo con mayor grado de inmunodeficiencia presentaba una media de 520731,03 copias RNA/mm \pm DE 8211917,88. El otro grupo presentó una media de 173273,53 copias RNA/mm \pm DE 327514,63. La diferencia fue estadísticamente significativa entre los dos grupos $p= 0,01$). Ver tabla 135.

Tabla 134.- Factores de riesgo basado en el estado inmunológico

Factor de riesgo	CD4+ < 200 N° (%)	CD4+ > 200 N° (%)	Total N° (%)
Homosexual	37(6,50)	6(1,10)	43(7,60)
Heterosexual	65(11,50)	15(2,70)	80(14,20)
Bisexual	4(0,70)	1(0,20)	5(0,90)
ADVP	338(59,80)	79(14,00)	417(73,80)
Hemofilia	6(1,10)	1(0,20)	7(1,20)
Transfusiones	4(0,70)	0	4(0,70)
Otros	0	0	0
Desconocido	9(1,60)	0	9(1,60)
Total	463 (81,90)	102(18,10)	565(100,00)

Tabla 135.- Estado inmunológico por grupo de inmunodeficiencia

Parámetros	CD4+ < 200		CD4+ > 200	
	Media	DE	Media	DE
CD4+ ($\times 10^9$)	66,10	53,66	365,22	203,32
CD8+ ($\times 10^9$)	528,87	377,50	1087,24	584,67
Carga Viral (copias RNA/ml)	520731,03	821917,88	173273,53	372514,63

VER ANEXO F

5.7.3.- Enfermedades oportunistas:

En la mitad de los casos (48,20%) con niveles de CD4+ inferior a 200 existía el antecedente de haber sufrido una enfermedad oportunista o bien tenían una patología oportunista que coexistía en el tiempo, con la presentación de la tuberculosis. En el grupo con menor grado de inmunodeficiencia solamente un 15,70% las habían presentado, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($P=0,002$). Ver tabla 136. La proporción de casos del grupo de mayor inmunodeficiencia que había recibido quimioprofilaxis era significativamente superior a la del otro grupo. Ver tabla 137.

Tabla 136.- Antecedentes o presencia de enfermedades oportunistas basado en el estado inmunológico.

Enfermedad Oportunista	CD4+ < 200 N° (%)	CD4+ > 200 N° (%)
Presente	223(48,20)	16(15,70)
Ausente	233(50,30)	86(84,30)
Desconocido	7(1,50)	0
Total	463(100,00)	102(100,00%)

VER ANEXO F

Tabla 137.- Tratamiento profiláctico basado en el estado inmunológico.

Tratamiento profiláctico	CD4+ < 200	CD4+ > 200
Presente	167(36,10)	10(9,80)
Ausente	291(62,90)	91(89,20)
Desconocido	5(1,10)	1(1,00)
Total	463(100,00)	102(100,00)

5.7.4.- Tratamiento antirretroviral:

El número de casos que realizaban tratamiento era de 143 (30,88%) y 24 (23,52%) para los grupos con menos de 200 CD4+ y con más de 200 CD4+, respectivamente. No efectuaron tratamiento 320 casos en el grupo con CD4+ inferior a 200 y 78 en el grupo con CD4+ superior a 200. Del grupo con mayor grado de inmunodeficiencia sólo 20 casos (14,00%) realizaban tratamiento triple, 33 (23,10%) tratamiento doble y 90 ocasiones tratamiento con monoterapia (62,90%). En el otro grupo, realizaban tratamiento triple nueve enfermos (37,50%), biterapia dos (8,30%) y tratamiento con monoterapia 13 pacientes (54,20%). En el grupo con el menor grado de inmunodeficiencia el número de casos tratados con triple terapia era significativamente superior con respecto al otro grupo ($p=0,01$). Al valorar la biterapia se comprobó la existencia de un mayor número de casos en el grupo de mayor inmunodeficiencia, también con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$). Ver tabla 138.

Tabla 138.- Tratamiento antirretroviral basado en el estado inmunológico.

Tratamiento antirretroviral	CD4+ < 200 N° (%)	CD4+ > 200 N° (%)
Monoterapia	90(62,90)	13(54,20)
Biterapia	33(23,10)	2(8,30)
Triple terapia	20(14,00)	9(37,50)
Total	143(100,00)	24(100,00)

6.- CARACTERÍSTICAS DE LOS EVENTOS ADVERSOS:

6.1.- Datos demográficos:

Los eventos adversos durante el tratamiento antituberculoso se presentaron en 66 pacientes (10,73%). El grupo estaba formado por 57 varones (86,40%) y nueve mujeres (13,60%), con una edad media de 31,24 años \pm DE 6,75 (límites 17 – 75).

6.2.- Presentación clínica:

6.2.1.- Tiempo de evolución:

El tiempo medio de aparición de los eventos adversos después del inicio del tratamiento antituberculoso fue de 15,88 días \pm DE 14,63. Los fármacos que presentaron mayor grado de toxicidad fueron: la rifampicina (56,10%), la isoniacida (19,70%), seguido por la pirazinamida (18,20%). Otros fármacos presentaron en menor proporción efectos colaterales. Ver gráfica 1.

6.2.2.- Síntomas y signos clínicos:

La sintomatología y signos clínicos más frecuentes fueron la ictericia en 24 pacientes (36,36%), seguidos por náuseas-vómitos y hepatomegalia, con 30,30% y 27,27%, respectivamente. Otros síntomas y signos clínicos son descritos en la tabla 139.

6.2.3.- Diagnóstico clínico:

La toxicidad hepática se presentó como el evento adverso más frecuente en la serie analizada. La colestasis (50%) y la hepatitis (10,60%), fueron las formas de presentación más frecuentes. Otra forma de manifestación de los efectos colaterales, lo constituyó la artralgia y/o artritis (19,70%). Reacción alérgica a los medicamentos antituberculosos sólo se presentó en cuatro pacientes (6,00%; rifampicina tres pacientes; isoniacida un paciente). Otros efectos secundarios han sido descritos en la tabla 140.

Gráfico.- 1 Toxicidad de los fármacos antituberculosos

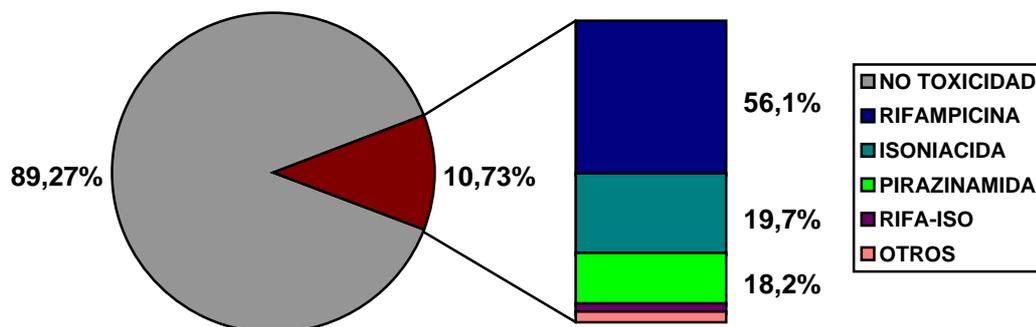


Tabla 139.- Síntomas y signos de los eventos adversos.

Síntomas y signos	Nº Casos	Porcentaje
Ictericia	24	36,36
Nauseas – vómitos	20	30,30
Hepatomegalia	18	27,27
Dolor abdominal	16	24,24
Dolor articular	16	24,24
Fiebre	8	12,12
Rash	6	9,09
Otros	6	9,09

Tabla 140.- Diagnósticos de los eventos adversos

Evento adverso	Nº Casos	Porcentaje
Colestasis	33	50,00
Artralgias y/o artritis	13	19,70
Hepatitis	7	10,60
Alergia al medicamento	4	6,00
Intolerancia gástrica	3	4,50
Insuficiencia renal	3	4,50
Trombocitopenia	2	3,00
Convulsiones	1	1,50

6.2.4.- Gravedad y Causalidad de los eventos adversos:

La forma de presentación de los eventos adversos estuvo catalogado, por los médicos responsables, en su mayoría como no graves (77,30%).

Tabla 141. En cuanto a la relación causa-efecto de los fármacos antituberculosos con respecto a los eventos adversos, se encontró que estuvo definida como posible o probable, en el 54,50% y el 39,40%, respectivamente. Tabla 142.

Tabla 141.- Gravedad de los eventos adversos relacionados con los fármacos antituberculosos.

Tipo de gravedad	Nº Casos	Porcentaje
Graves	13	19,70
No graves	51	77,30
Indeterminado	2	3,00
Total	66	100,00

Tabla 142.- Causalidad de los eventos adversos por fármacos antituberculosos.

Causalidad	Nº Casos	Porcentaje
Sin relación	0	0
Posiblemente no relacionado	2	3,00
Posiblemente relacionado	36	54,50
Probablemente relacionado	26	39,40
Indeterminado	2	3,00
Total	66	100,00

6.3.- Fármacos antituberculosos y toxicidad hepática:

Se analizó la relación entre los diferentes fármacos antituberculosos y la toxicidad hepática, observándose que la rifampicina fue la principal responsable de colestasis (37,90%); mientras que isoniacida lo fue de la hepatitis (7,60%). Sin embargo, dos pacientes presentaron hepatitis a ambos medicamentos (3%). En siete pacientes (21%) con colestasis, el evento fue considerado como grave; de igual forma en un paciente con hepatitis (14%). El tiempo medio de inicio de la toxicidad hepática fue de $14,17 \pm 6,28$ DE.

El reinicio de tratamiento se realizó a los 12,35 días \pm 4,34 DE después de haber interrumpido la pauta inicial. En ningún caso, en el esquema terapéutico, se reintrodujo el fármaco que se consideró responsable de la toxicidad.

6.4.- Antecedentes de patología hepática:

El antecedente de hepatopatía se encontró presente en el 87,80% de los pacientes con eventos adversos. El principal antecedente lo constituyo las hepatitis víricas filiadas o no. Ver tabla 143.

Tabla 143.- Antecedentes de Hepatopatía en pacientes con eventos adversos

Hepatopatía	Nº Casos	Porcentaje
Negativo	8	12,20
Hepatitis víricas	50	75,60
Hepatitis no filiadas	4	6,10
Hepatopatía crónica	4	6,10
Total	66	100,00

En los pacientes con hepatitis víricas se encontró que la etiología más frecuente fue el virus de la Hepatitis C (48 pacientes; 96%), seguido por el virus de la Hepatitis B (33 pacientes, 66%). En este último subgrupo, se evidenció replicación viral en seis pacientes. No obstante, de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad a los fármacos antituberculosos 36 presentaban marcadores serológicos para el virus de la hepatitis C, seis pacientes para hepatitis B crónica y cuatro pacientes para la coinfección por hepatitis B y D. Ver tabla 144.

Tabla 144.- Diagnóstico de hepatitis víricas en pacientes con eventos adversos.

Hepatitis vírica	Nº Casos	Porcentaje
Hepatitis C	48	96
Hepatitis B curada	27	54
Hepatitis B crónica	6	12
Hepatitis B-D	4	8

VER ANEXO C

6.5.- Tratamiento antituberculoso efectuado por los pacientes con eventos adversos:

Se observó que 36 pacientes (54,54%) fueron tratados con tres fármacos; 24 (36,36%) con cuatro fármacos y en tres pacientes (9,10%) se utilizó un

tratamiento con fármacos de segunda línea, basado en el antibiograma de la micobacteria.

6.6.- Parámetros inmuno-virológicos de los pacientes con eventos adversos:

Las cifras de CD4+ presentaban una media de 148,92 células \pm DE 138,78. El número de CD8+ presentaba una media de 640,75 células \pm DE 201,33. La carga viral de los pacientes tenía una media de 445000,00 copias RNA/ml \pm DE 117932,84.

7.- CARACTERÍSTICAS DE LA MORTALIDAD EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA:

7.1.- Datos demográficos:

El número de pacientes fallecidos durante el seguimiento fue de 83 (13,49%). El grupo estuvo formado por 68 varones (81,92%) y 15 mujeres (18,08%), con una edad media de 33,65 años \pm DE 10,75 (límites 17 – 76).

7.2.- Causas de muertes:

La causa de muerte más frecuente fue la tuberculosis con 6,80% (38 pacientes). La segunda causa la constituyó la neumonía con 3,58% (20 pacientes), de los cuales en cinco casos fallecieron en sepsis por *Streptococcus pneumoniae*. Las otras causas de muerte estuvieron asociadas a las enfermedades oportunistas propias de la definición de SIDA y varias patologías oportunistas podían confluir en un mismo enfermo. En tres pacientes el fallecimiento estuvo asociado a una enfermedad por otras micobacterias, las cuales se manifestaron con posterioridad a la enfermedad tuberculosa. Ver tabla 145.

Dos pacientes, ADVP activos, murieron por endocarditis tricúspideas; el agente etiológico de las mismas fue *Staphylococcus aureus* y la causa directa de la muerte fue el tromboembolismo pulmonar masivo y sepsis. Ambos pacientes presentaron un estado avanzado de la enfermedad.

Tabla 145.- Causas de muertes de los pacientes durante el seguimiento

Causa de muerte	Nº Casos	Porcentaje
Tuberculosis	38	6,80
Neumonía	20	3,58
Neumocistosis	13	2,32
Toxoplamosis	4	0,70
Otras micobacterias	3	0,53
Candidemia	3	0,53
Endocarditis	2	0,35

7.3.- Evaluación de la mortalidad:

El 59,02% de los pacientes (49) fallecieron durante los primeros 12 meses después del diagnóstico de la tuberculosis. Las muertes ocurrieron en la mayoría de los casos en el período comprendido entre el primer y sexto mes. La mortalidad atribuida a la tuberculosis durante el primer año fue de 43,68% (38 pacientes) y la mortalidad atribuida a otras causas, durante el mismo período fue de 56,32% (49 pacientes). Ver tabla 146.

7.4.- Características generales de la población fallecida:

Los pacientes fallecidos presentaban el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en un 42,17% (35 pacientes), de tuberculosis diseminada en 42,17% (35 pacientes) y de tuberculosis extrapulmonar 15,66% (13 pacientes). Todos los pacientes se encontraban en estadios clínicos del grupo 3 y en las etapas avanzadas de la historia natural de la enfermedad del VIH. El grupo de riesgo más afectado fue el de los ADVP (66 paciente,

79,05%), seguidos por homosexuales (9 pacientes, 10,84%) y heterosexuales (8 pacientes, 9,45%).

Tabla 146.- Pacientes fallecidos durante los primeros 12 meses.

Periodo de tiempo	Nº Muertes	Porcentaje
Día1 – 30 días	20	24,09
Mes1 – mes 6	21	25,30
Mes 6 – mes 12	8	9,63
Más de 12 meses	34	40,98
Total	148	100,00

8.- Microbiología y fármacorresistencia:

8.1.- Microbiología:

Se pudo identificar *Mycobacterium tuberculosis* en 542 episodios (88,10%). Se presentó un caso de coinfección de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium-complex* lo que representó el 0,20% y finalmente 72 episodios (11,70%) en que el cultivo fue negativo. Ver tabla 147

El antibiograma para *Mycobacterium tuberculosis* se realizó en 311 ocasiones (57,40%). No se efectuó en 164 (30,30%) y en 67 ocasiones (12,40%) no hubo crecimiento. Ver tabla 148.

8.2.- Fármacorresistencia:

Al analizar la sensibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* a los diferentes fármacos se encontró que el 281 (90,40%) eran sensibles a todos los medicamentos. Eran multiresistente 1,60% (5 casos), tres resistentes a rifampicina e isoniacida y dos resistentes rifampicina, isoniacida y etambutol. Además, se observó que siete (2,30%) y cuatro (1,30%) eran

resistentes a la isoniacida y la rifampicina respectivamente. La resistencia a otros medicamentos tuberculosos se puede ver en la tabla 149.

Tabla 147.- Identificación de Micobacterias.

Micobacteria	Nº Cepas	Porcentaje
<i>M tuberculosis</i>	542	88,10
<i>M avium complex</i>	1	0,20
No determinado	72	11,70
Total	615	100,00

Tabla 148.- *M. tuberculosis* resultado de antibiograma

Resultado de antibiograma	Número	Porcentaje
Positivo	311	57,40
No realizado	164	30,30
No creció	67	12,40
Total	542	100,00

8.2.1.- Resistencia Primaria:

Se encontró 14 cepas (4,50%) de *M tuberculosis* aislados de pacientes no tratados previamente con antituberculosos, de los cuales 13 fueron monoresistente y uno presentó multirresistencia. La resistencia mas frecuente fue a la rifampicina y la estreptomocina con 4 cepas cada uno. Ver tabla 150.

8.2.2.- Resistencia Adquirida:

Se observó 16 cepas (23,18%) resistentes de los 69 pacientes tratados previamente. De estos 12 (17,39%) eran monorresistente y cuatro (5,79%) multirresistente. El total de cepas resistente a rifampicina fue de 8 (11,59%). Ver tabla 150.

Tabla 149.- Sensibilidad y resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*

Fármacos	Número	Porcentaje
Sensible	281	90,40
Isoniacida	7	2,30
Rifampicina	4	1,30
Etambutol	2	0,60
Pirazinamida	6	1,90
Estreptomina	5	1,60
Rifampicina isoniacida	3	1,00
Ofloxacino cicloserina	1	0,30
Rifampicina isoniacida etambutol	2	0,60

Tabla 150.- Resistencias primarias y adquiridas:

Fármaco	Resistencia primaria	Resistencia adquirida
Multirresistencia	1	4
Rifampicina	3	4
Isoniacida	2	2
Pirazinamida	1	1
Estreptomina	4	1
Etambutol	2	4
Cicloserina	1	0
Total	14	16

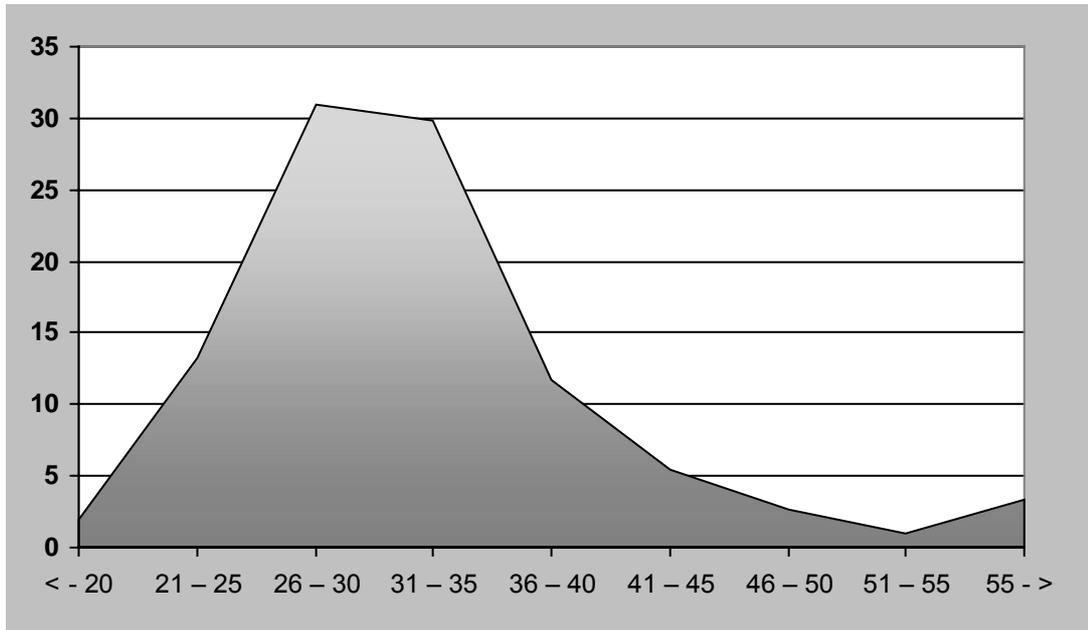
8.- EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS DURANTE EL PERIODO 1986 – 2000:

Los grupos de edades afectados con mayor frecuencia son los comprendidos entre la segunda y tercera década de la vida. Destacando los comprendidos entre los 26 y 30 años con 30,90% y el de 31 – 35 con 29,90%. La suma de ambos grupos constituyen dos tercios de la población estudiada Ver grafico 1.

En la segunda mitad de la década de los 80, se inicia la epidemia de la infección por el VIH. La aparición de casos de tuberculosis en esta población inmunocomprometida se inicia de forma paralela. Sin embargo, el mayor número de casos registrado, no se observó hasta la primera mitad de la década de los 90. Posteriormente en los últimos años de esta década hay una disminución progresiva de nuevos casos de tuberculosis en la población infectada con el VIH. A pesar de la evolución de la coinfección tuberculosis-VIH, el número de casos totales de tuberculosis en la población que acudió al Hospital no presentó ningún aumento de forma significativa.

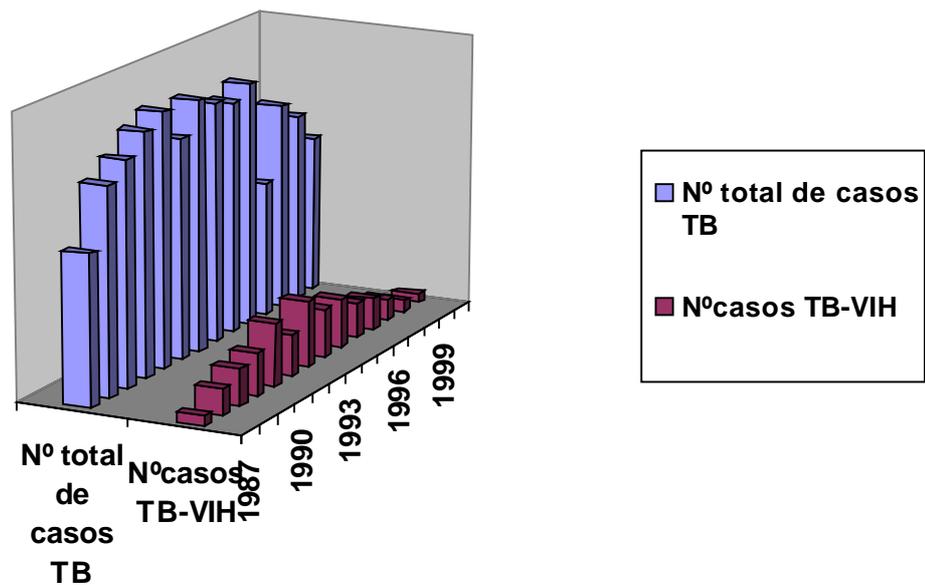
Un número importante de pacientes presentaron tuberculosis como primer evento de la infección por el VIH. Este hecho se observó en 182 pacientes (33,09%); es decir, en un tercio de la población estudiada. En este subgrupo la presentación clínica de la tuberculosis estuvo formada por tuberculosis pulmonar (45,05%), tuberculosis extrapulmonar (21,43%) y tuberculosis diseminada (33,52%). De lo anterior se puede deducir que casi dos tercios de los pacientes infectados con VIH y que debutaron con tuberculosis presentaron un compromiso de un órgano extrapulmonar.

Gráfico 2.- Distribución de los episodios por grupo de edades



VER ANEXO H

Gráfico 3.- Número total de casos de tuberculosis y número de casos de coinfección de tuberculosis y VIH en Hospital Universitari Hospital Vall d'Hebron. 1987 – 2000. Anexo I.



DISCUSIÓN

10.- DISCUSIÓN:

10.1.- GENERALIDADES:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha supuesto la aparición de una nueva población de pacientes inmunocomprometidos. Este proceso ha ocasionado un impacto significativo en la historia natural de otras patologías; tales como la toxoplasmosis, la tuberculosis, etc; en su mayoría enfermedades de causa infecciosas, que de una u otra forma precisan de una buena respuesta de la inmunidad celular para el control de las misma^{2,3,4}.

La tuberculosis es una de estas enfermedades. La interacción entre la tuberculosis y el VIH está bien establecida^{7,12,20}. Para efectuar este trabajo se seleccionaron los casos de tuberculosis en pacientes infectados por VIH. Sin embargo, la población era heterogénea, debido a que un número importante de pacientes no tenían a su disposición un tratamiento antirretroviral de alta efectividad, a causa de la ausencia del mismo en el inicio de la epidemia del SIDA.

La cohorte está formada por 492 varones y 123 mujeres (relación 4:1). El grupo de edades con una mayor población estaba entre los 25 y 40 años. Los datos anteriores concuerdan con los obtenidos en los diferentes estudios. El informe de casos verificados por el CDC de Atlanta entre 1992-1999 con VIH-tuberculosis identificó a un tercio de los pacientes dentro del intervalo de los 25 - 44 años de edad y un predominio en varones^{3,13}. Igualmente un estudio que se realizó en la India occidental describió resultados similares en relación al grupo de edades y el predominio de los varones⁸.

La conducta de riesgo más importante para la adquisición de la infección por el VIH era la adicción a drogas endovenosas (452 casos, 73,5%), y entre ellos, 153 casos (33,84%) eran usuarios activos de drogas endovenosas en el momento del diagnóstico de la tuberculosis. En el continente europeo, en los países del sur (Italia, Portugal y España) la

conducta de riesgo que ha predominado en la adquisición de la infección por el VIH lo constituyó el uso de drogas endovenosas. A diferencia de los países del norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos, donde la principal vía de transmisión ha sido la sexual (homosexuales y heterosexuales)^{11,12,13}.

En la población objeto de nuestro estudio, sin tener en cuenta la infección actual de tuberculosis, se encontró al analizar el estadio de la infección por VIH basado en la clasificación del CDC de Atlanta y en las etapas clínicas de la historia natural de la enfermedad, que los estadios predominantes eran los de mayor inmunocompromiso - estadios A3, B3, C3 - los cuales coinciden con las etapas avanzadas de la enfermedad: infección sintomática precoz, SIDA y enfermedad avanzada; sin encontrar diferencias significativas al analizar ambos sexos. Estos hallazgos contrastan con los descritos en otros estudios donde se señala que la tuberculosis en el paciente VIH aparece generalmente en las etapas precoces de la historia natural de la enfermedad, en donde se relacionó con la mayor virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Por que, estos trabajos se realizaron durante el inicio de la epidemia de la infección por el VIH y se conocía poco la historia natural de la infección por el VIH y no existía ningún tratamiento antirretroviral^{26,27,34}. *BE Jones* y colaboradores describieron la relación entre el grado de inmunosupresión, basado en el número de CD4+, y el incremento de la tuberculosis en los pacientes VIH. Los pacientes, en su mayoría, presentaban un grado importante de inmunosupresión y un incremento de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar²⁴⁸. Es importante destacar el hallazgo de tres pacientes diagnosticados de tuberculosis en el momento de la primoinfección del VIH, que se encontraban en el período de ventana inmunológico con anticuerpos VIH negativos y una prueba de antigenemia P24 positiva con cargas virales elevadas y con niveles de CD4+ por debajo de $50 \times 10^9/L$.

El compromiso inmunológico del grupo en estudio se evidenció por la presencia de enfermedades oportunistas, previas al momento del

diagnóstico de la tuberculosis, en el 40 % de los episodios. El antecedente o la asociación de enfermedades oportunistas con la coinfección de la tuberculosis y el VIH es un factor que aumenta la mortalidad en este grupo poblacional^{40,41}. Las enfermedades oportunistas más frecuentes fueron: la candidiasis oral (42,78%), Herpes zoster (10,84%) y *Pneumocystis carinii* (9,70%). En dos pacientes existió la coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium intracelulare*; ambos pacientes con cifras de CD4+ inferiores a $50 \times 10^9/L$. Otro paciente presentaba la coinfección *Pneumocystis carinii* y *Mycobacterium tuberculosis*. La coinfección por micobacterias de diferentes especies u otros patógenos se presenta de forma excepcional en el paciente inmunocompetente. Sin embargo, se han descrito casos en paciente VIH con un grado elevado de inmunosupresión^{30,112}. En los estudios de epidemiología molecular se describen casos de pacientes VIH infectados por cepas diferentes de micobacterias^{43,178}.

A pesar de la alta prevalencia de las enfermedades oportunistas, sólo el 29,4% (181 episodios) realizaban algún tratamiento profiláctico. Principalmente con trimetropin-sulfametoazol y pentamidina para *Pneumocystis carinii* y fluconazol para candidiasis oro-faríngea y esofágica.

El grupo estudiado comprendió a pacientes desde el inicio de la epidemia (1986) hasta el 2000. Durante este período de tiempo la terapéutica antirretroviral ha evolucionado de manera significativa. El tratamiento antirretroviral altamente efectivo fue realizado en una proporción muy pequeña de pacientes 29 (17,20%). El número de casos nuevos de VIH/SIDA ha ido disminuyendo paulatinamente posterior a la aparición del tratamiento antirretroviral altamente efectivo^{3,21,38}. Una evolución similar ha ocurrido con la tuberculosis, en parte probablemente, a las políticas sanitarias de prevención y al menor inmunocompromiso de los pacientes debido a la terapia antirretroviral altamente efectiva^{51,54,62,65}.

Estudios previos han establecido que la cifra de CD4+ en pacientes co-infectados con el VIH-TBC se encuentran en el intervalo de 150 – 300 $\times 10^9$ ^{112,116,248}. En nuestro análisis encontramos que el número de CD4+ de la población estudiada era de 121,38 $\times 10^9$; dicho valor variaba levemente si el grupo era dividido por sexos. Las mujeres presentaban cifras de CD4+ ligeramente más elevados que los hombres, sin embargo las mismas persistían por debajo de 200 $\times 10^9$. Todo esto denota el estado avanzado de inmunocompromiso de esta población. Queda establecido, por tanto, que la cifra de CD4+ es un factor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes ^{249,250}.

La coexistencia de otros factores y/o conductas de riesgo que favorecieron el desarrollo de la tuberculosis estuvieron presentes en muchos de los pacientes de la población estudiada. Hay que destacar la adicción a drogas endovenosas, el alcoholismo, la presencia de neoplasias y pacientes sometidos a hemodiálisis. Algunos de estos factores están asociados con condiciones socioeconómicas deficientes, que por sí mismas constituyen un factor de riesgo. Todo lo anterior trae como consecuencia una mayor susceptibilidad a la infección por micobacterias. Rieder y colaboradores ²⁵¹ describieron el riesgo relativo de infección tuberculosa en diferentes grupos poblacionales con respecto a la población general, determinando de forma cuantitativa la probabilidad de desarrollar la infección en cada grupo estudiado. Ver tabla 152.

Tabla 152.- Factores de riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en comparación con la población general.

Factor de riesgo	Riesgo relativo
ADVP	20-300
Presos	10-80
Indigentes	4-40
Neoplasias hematológicas	4-15
Hemodiálisis	10-15
Bajo nivel socioeconómico	2-4
Desnutrición	2-4
Tabaquismo	2-4

Los estudios epidemiológicos analizan los factores de riesgo de forma individual. La coexistencia de varios factores de riesgo no ha sido determinada, a pesar de que en la población estudiada es habitual la presencia de varios factores de riesgo.

En nuestra cohorte, el tratamiento preventivo se efectuó en pacientes en contacto con enfermos tuberculosos y/o PPD positivo, teniendo en cuenta que un PPD ≥ 5 mm es considerado reactivo en la población VIH^{110,175}. Sólo una proporción pequeña de enfermos (18; 2,9%) realizó tratamiento preventivo y desarrolló tuberculosis. Sin embargo, no se puede establecer la importancia de este hallazgo debido a que se desconocía el número de pacientes que realizó tratamiento preventivo durante el período de estudio^{242,243,244}. El papel de la terapia preventiva ha sido avalado por varios estudios. Uno de es estos estudio multicéntrico, realizado en Europa, comparaba la eficacia de tres pautas de tratamiento (3, 6 y 12 meses) con isoniacida. Los pacientes que recibieron medicación durante 12 meses tuvieron una mejor protección frente a la tuberculosis (93%) en comparación con los que realizaron seis meses (69%)²⁵². Basándose en los diferentes estudios de prevención, el CDC de Atlanta, a través de la reunión del comité de expertos sugirió, que la duración óptima del

tratamiento preventivo con isoniacida debería ser de seis meses; la pauta terapéutica con nueve meses sería suficiente y un tratamiento superior a 12 meses no ofrecería ninguna protección adicional^{110,111}.

En nuestra población la pauta profiláctica con isoniacida durante 12 meses fue la más utilizada (13 pacientes; 72,20%) en la población estudiada. El resto de los pacientes realizaron pautas que incluían rifampicina, asociada a otro fármaco antituberculoso (isoniacida o pirazinamida), durante un período de tiempo de dos a tres meses. Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, Haití, Brasil y México demostró que la magnitud de la protección de un régimen de isoniacida por 12 meses fue similar a la protección obtenida por una pauta terapéutica con rifampicina y pirazinamida durante dos meses. Ambos grupos presentaron tasas similares de efectos adversos y mortalidad. Sin embargo, el grupo de rifampicina y pirazinamida durante dos meses tenía mayor probabilidad de completar el tratamiento que los pacientes con isoniacida, existiendo una diferencia estadísticamente significativa, debido a que el menor tiempo de tratamiento se relacionó con una mayor cumplimentación²⁴⁶.

La profilaxis en aquellas situaciones en las que se obtiene un PPD anérgico son descritas en un estudio realizado en Uganda en donde los pacientes efectuaron tratamiento profiláctico con isoniacida versus placebo. Se encontró que la isoniacida no ofrecía un efecto protector en el desarrollo de la enfermedad tuberculosa²⁴³. Otro estudio de características similares se llevó a cabo en Estados Unidos obteniéndose resultados muy parecidos²⁵³. Estos trabajos sugieren que la indicación de tratamiento preventivo en pacientes anérgicos conlleva un dudoso beneficio. Un metanálisis de los estudios que evalúan la profilaxis con isoniacida establece de forma clara que no hay ningún beneficio de esta pauta profiláctica en este subgrupo poblacional²⁴⁵. Pero algunos expertos han recomendado la terapia preventiva a los pacientes VIH anérgicos o con un PPD negativo, residenciados en instituciones que posean alto riesgo de exposición a *Mycobacterium tuberculosis*. (prisiones, geriátricos,

etc)¹¹⁰. En nuestro grupo solamente dos pacientes de los que tenían un PPD anérgico habían efectuado profilaxis con isoniacida.

En relación a la clínica de la tuberculosis, sus manifestaciones son amplias y variadas en función de los órganos y tejidos afectados. No obstante, la presencia de fiebre es el síntoma sistémico más habitual en la población general y en la población VIH¹¹⁴. De hecho, se encontró que la fiebre era el síntoma más frecuente en nuestra serie (82,60%). Estos resultados concuerdan con los hallazgos descritos en otros estudios. La frecuencia con que se observa la fiebre en estas series oscilan entre 70 – 80%^{114,115,116,119,120}. En un estudio en que el 21% de los enfermos se encontraban afébriles en el momento del diagnóstico, el 64% de estos pacientes presentaron fiebre en el transcurso de la primera semana de hospitalización, todos asociados a la tuberculosis¹¹⁹. A pesar de la ausencia de fiebre la mayoría presentaba algún síntoma o signo relacionado con la enfermedad. Los signos más frecuentes en el transcurso de la tuberculosis fueron los respiratorios (67,48%) hallazgo que coincide con los de la literatura donde dos terceras partes de la población VIH presenta un compromiso pulmonar^{120,121}. Sin embargo, los síntomas y signos de la tuberculosis en la población VIH con una inmunidad alterada, son en ocasiones inespecíficos y muchas veces no permiten distinguir entre las diferentes enfermedades o infecciones oportunistas. Entre estos signos, encontramos la pérdida de peso (47,32%), la sudoración nocturna (33,00%) y la alteración del estado general (3,42%). Posteriormente, se procederá al análisis de los diferentes síntomas y signos según el diagnóstico clínico de tuberculosis.

Se analizó el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento de ingreso hospitalario. Se excluyeron para esta análisis, los pocos pacientes que fueron tratados de forma ambulatoria. También se ha tenido en cuenta la probable subestimación de la cifra debido a que los datos fueron obtenidos de la revisión sistemática de la historia clínica, registrados al inicio de la enfermedad actual. Por tal motivo, es razonable pensar que los síntomas pudieran haber pasado desapercibidos o

atribuidos a otras causas, lo cual pudo producir una subestimación en el tiempo de evolución. Se encontró que la media del tiempo de evolución fue de 32 días. Este dato es comparable con los resultados del tiempo de consulta (definido igualmente como el tiempo de evolución de nuestro estudio) del Proyecto de la tuberculosis en Cataluña cuya mediana registrada era de 26 días, con variaciones entre las diferentes provincias (16 días – 36,50 días)⁶². Hay que comentar que no se deben comparar medianas y medias, pero en vista del volumen de pacientes participantes estas medidas estadísticas tienden a igualarse.

La presentación clínica de la tuberculosis en la población VIH difiere de la observada en la población general⁷⁵. Los pacientes VIH con tuberculosis tienen mayor probabilidad de presentar un compromiso extrapulmonar^{122,125}. En nuestra serie se constató que el 52,10% de los casos presentaban una afectación extrapulmonar y estos datos son consistentes con los descritos por otros estudios, que presentan una frecuencia de afectación extrapulmonar entre 50 – 70%^{122,125,138}. Debido a la presentación atípica de la enfermedad tuberculosa, junto a la posible afectación de cualquier órgano, es fácil confundir la enfermedad con otras patologías propias de esta población como lo es la infección por *Pneumocystis carinii*⁷⁵.

El tiempo de diagnóstico - días transcurrido entre el ingreso y el diagnóstico y/o inicio de la terapia antituberculosa – se analizó en la población estudiada y se encontró que era de 11 días. Muchos enfermos se diagnosticaron durante el primer día. Sin embargo, el hecho de que una parte importante de pacientes presentaran un compromiso extrapulmonar, hacia difícil el acceso para la recogida de las muestras, lo cual contribuyó al retraso en el diagnóstico microbiológico e inicio del tratamiento¹⁰².

Los pacientes VIH tiene mayor probabilidad de tener un compromiso extrapulmonar, condicionado por su estado de inmunodepresión^{122,125}. La

presentación extrapulmonar exclusiva estuvo presente en el 21,50% de los casos. Series anteriores describen resultados similares con un 20 – 32%^{121,123}. El compromiso pulmonar como único lugar de afectación estuvo presente en el 48% de la serie analizada. Estudios anteriores mencionan que la enfermedad tuberculosa pulmonar no se observa en más de la mitad de los casos en la población VIH¹²⁶. Es bien sabido, por análisis previos, que la forma diseminada de la tuberculosis es más frecuente en la población VIH. En nuestro estudio se encontró que esta forma clínica de la enfermedad tuberculosa se presentó en un tercio de la población. Se ha descrito previamente, que la forma diseminada de la tuberculosis en la población VIH era del 15 – 35% de los casos^{156,157}.

En cuanto a la evaluación analítica, las pruebas hematológicas de laboratorio presentaron como principal alteración la anemia, propia de las enfermedades crónicas evolucionadas y la linfopenia, asociada a la infección por el VIH. Los niveles de leucocitos se encontraban dentro de los límites normales. Las principales alteraciones en las pruebas de bioquímica se hallaron en las enzimas hepáticas, con un ligero aumento de las mismas, probablemente relacionado con la coinfección del virus de la hepatitis C, presente en nuestra población. También el aumento de la LDH y la VSG, ambos reactantes inflamatorios inespecíficos. Exceptuando las alteraciones de las enzimas hepáticas, el resto de las alteraciones han sido descritas previamente en la población general y en la población VIH^{75,112,115,116,117,119,121}.

Las pautas terapéuticas de la tuberculosis incluyen de forma estándar la utilización de tres y cuatro fármacos. La respuesta a estos esquemas de tratamiento en los pacientes VIH no difiere de la descrita en enfermos seronegativos. En más del 90% de nuestra población se realizaron pautas terapéuticas clásicas. Solo una pequeña proporción realizó tratamientos con fármacos de segunda línea o con más de cuatro fármacos, en base a estudios de sensibilidad de la micobacteria. La duración del tratamiento fue al menos de nueve meses con un máximo de 18 meses. Los tratamientos de mayor duración estaban en relación con la forma clínica

extrapulmonar de la tuberculosis y al hecho de recibir pautas terapéuticas de segunda línea. La duración del tratamiento antituberculoso no se ha establecido de forma clara. Algunos estudios previos sugieren que las pautas de seis meses de tratamiento son suficientes y adecuadas; sin embargo otros autores describen fallos con regímenes de seis meses sugiriendo pautas terapéuticas de mayor duración. La Sociedad Española recomienda pautas entre los seis y nueve meses en función del grado de inmunosupresión del enfermo^{112,226,229}.

Desde 1995 la incorporación de nuevos fármacos a los esquemas de tratamientos de alta efectividad del VIH ha complicado las pautas terapéuticas de los pacientes con tuberculosis²⁴¹. La interacción entre el grupo de las rifamicinas con los inhibidores de la proteasa o con los no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa, como consecuencia de la participación de ambos en la misma vía metabólica, ha llevado a la necesidad de modificar y ajustar las pautas terapéuticas^{237,240}. Por esta razón es recomendable en este tipo de pacientes efectuar un seguimiento basado en la monitorización de los niveles plasmáticos de los diferentes fármacos.

Actualmente la determinación de las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa o los no análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa en los pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis es un área en pleno desarrollo²³⁷. La finalidad de la monitorización es prevenir los fallos virológicos, por niveles plasmáticos subóptimos y/o evitar la toxicidad derivada de niveles elevados. La coadministración de rifampicina con saquinavir, indinavir, nelfinavir produce una reducción de los niveles del área bajo la curva concentración-tiempo del 80 – 90%, mientras que los niveles de ritonavir descienden solo el 35%. La ventaja del ritonavir de ser un potente inhibidor del CPY450 sobre el metabolismo del saquinavir compensa el efecto inductor de la rifampicina^{234,235}. Actualmente, la utilización de estas pautas terapéuticas están contempladas y sus posibles utilizaciones están justificadas. En caso de la utilización de estas pautas, es recomendable la monitorización de los

fármacos antituberculosos y antirretrovirales con la finalidad de objetivar los parámetros farmacocinéticos de ambos grupos y ajustar dosis para garantizar niveles efectivos²⁵⁴.

La radiografía de tórax de los pacientes estudiados con enfermedad tuberculosa pulmonar fue normal en el 10,35% (50 casos). Como hemos dicho, anteriormente, niveles de inmunosupresión severa están asociados a la normalidad radiográfica pulmonar²¹¹. Series anteriores describen un patrón normal en la radiografía de tórax, en pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis en el 10 – 20% de los casos^{196,210,211}. En el proyecto multicéntrico de la tuberculosis en Cataluña se describe que 11,70% (42 casos de 359 paciente coinfectados con VIH-tuberculosis pulmonar) tenían un patrón radiológico de tórax normal⁶².

Los hallazgos radiológicos de tórax en pacientes con tuberculosis y SIDA, al inicio de la epidemia, describían patrones poco usuales para la edad y población. Es decir, se caracterizaban por la presencia de los patrones radiológicos primarios, típicos de la infancia o de la reciente infección por la tuberculosis^{189,191,192}. Uno de estos primeros estudios se realizó en Sudáfrica y en el mismo se compararon pacientes VIH positivos y negativos, equiparables en edad, sexo y nivel socioeconómico, encontrando que los patrones primarios (adenopatías, patrón miliar, derrame pleural) eran significativamente mayor en la población VIH. Como era de esperarse en el grupo de pacientes VIH negativo predominaron los patrones post primario (cavitación, infiltrado pulmonar de lóbulo superior)²⁵⁵. En nuestra serie encontramos que un tercio de la población estudiada presentaba un patrón primario y los restantes dos tercios correspondían a un patrón post primario. El patrón radiológico primario predominante fue el miliar, en la mitad se los casos, seguidos por las adenopatías. En el post primario el más frecuente fue el infiltrado pulmonar del lóbulo superior y el fibronodular. La cavitación sólo estuvo presente en el 13,47% de los casos. El predominio del patrón post primario, probablemente se deba a la elevada incidencia de tuberculosis en el país y a la confluencia de múltiples factores de riesgo de exposición

a la infección del grupo de pacientes estudiados. Además en estas primeras descripciones de la coinfección de tuberculosis – VIH, se desconocían el nivel de inmunosupresión y su posible influencia en la radiología.

Los estudios anteriores establecieron una clara correlación entre el nivel de inmunosupresión y los hallazgos radiológicos de tórax. Un estudio realizado en la población Haitiana de Florida, en paciente VIH positivos y negativos, describió que los patrones primarios son más frecuentes en la población seropositiva con criterios de SIDA, que en las que no los tienen y a su vez, en este último grupo la presencia de un patrón primario es más frecuente que en la población seronegativa²⁵⁶. La explicación a estos hallazgos es que los pacientes VIH con una inmunidad celular conservada presenta patrones radiológicos similares a la población general^{211,255}. Al analizar en nuestra serie el grupo con la cifra de CD4+, menor y mayor de 200×10^9 ; se encontró que los patrones primarios y post primarios estaban presentes en proporciones muy similares. Sin embargo, fue más frecuente encontrar el patrón primario en los pacientes VIH con CD4+ inferior a 200×10^9 . En este grupo de pacientes predominó el hallazgo del patrón miliar y las adenopatías, lo cual corresponde a un 70%. Existiendo una diferencia muy clara al compararlo con el grupo de CD4+ superior de 200×10^9 .

10.2.- TUBERCULOSIS PULMONAR:

La afectación pulmonar es la forma más frecuente de la tuberculosis y contribuye de forma primordial a la transmisión, en especial las formas bacilíferas, de la enfermedad¹²⁰. La incidencia de la tuberculosis pulmonar en los pacientes VIH representa aproximadamente un tercio del total de casos^{121,126}. En nuestra serie representó el 48% (295 episodios) del total. En algunos estudios previos se comentan incidencias mayores basadas en el compromiso pulmonar del paciente y esto conlleva a que enfermos con tuberculosis diseminada sean englobados dentro de la tuberculosis pulmonar^{116,155}.

El tiempo de evolución de la enfermedad pulmonar fue de 37,25 días. En pocos estudios se comenta este punto; sin embargo, estudios sobre pacientes en edades pediátricas refieren tiempos de evolución de tres a cinco semanas¹⁸⁸. Las series en adultos describen un tiempo de evolución del compromiso pulmonar, incluyendo en esta la tuberculosis diseminada, de 33,56 días^{62,157}.

Los pacientes presentaron características similares a los otros grupos del estudio clínico-anatómico, con un grado importante de inmunosupresión. El 45,50% (210) tenían cifras de CD4+ inferiores a 200×10^9 . Además, tres cuartos de los pacientes (220) se encontraban en el estadio tres de la clasificación del CDC de Atlanta (74,40%) y en proporciones muy similares en las etapas finales de la historia natural de la enfermedad (200 casos; 67,80%). A pesar de presentar altas proporciones de pacientes en estados avanzados de la infección por el VIH, fue la enfermedad tuberculosa diseminada la que presentó mayor estado de inmunosupresión en todos los grupos.

La fiebre fue el síntoma más frecuente en los pacientes con tuberculosis pulmonar (259; 87,79%), seguido por los signos respiratorios (248; 84,06%), tos (225; 76,27%), expectoración (149; 50,50%), hepatomegalia (144; 48,81%) y pérdida de peso (133; 45,08%). En series anteriores la fiebre fue el síntoma más frecuente, entre el 77 – 94% de los casos^{115, 116,121}.

La radiografía de tórax en los pacientes VIH con tuberculosis pulmonar presenta patrones poco comunes, como se ha descrito en la literatura^{209,210} y como ya hemos apuntado anteriormente, los patrones primarios son muy frecuentes. En un estudio los enfermos de tuberculosis pulmonar, el 80% de los casos presentaron patrones radiográficos de infección primaria²⁰⁸. En nuestra serie el patrón radiográfico primario estuvo presente en el 25,80% de los casos (76); el patrón radiológico primario más frecuente fue el miliar (43; 56,60%), seguido por el de

consolidación (14; 18,10%). Es necesario recordar que el patrón miliar es una descripción de los hallazgos radiológicos de tórax y que clínicamente no implica el diagnóstico de enfermedad tuberculosa diseminada. En algunos estudios se han encontrado una menor proporción del patrón miliar (10 – 19%)¹⁹⁶.

Los patrones postprimarios constituyeron dos tercios de los casos de tuberculosis pulmonar (196; 66,40%). Entre ellos el más frecuente fue el infiltrado del lóbulo superior (49,50%) seguido del patrón fibronodular (21,90%). La cavitación ocupó el tercer lugar en frecuencia y representó el 17,90% de los casos. En estudios anteriores se describe el infiltrado de los lóbulos superiores como el patrón pulmonar que con mayor frecuencia se observa en los pacientes VIH con tuberculosis pulmonar (45 – 70%)^{208,209}. Series radiológicas previas sostienen la baja frecuencia con que se presentan las cavitaciones en los enfermos VIH positivos (10 – 30%)^{209,210}. Datos coincidentes con nuestros resultados. Un 10% de los pacientes (20) presentaron patrones radiológicos considerados residuales (engrosamiento pleural y retracción hilar) pese a ello la coloración de Z-N y el cultivo ratificaron un proceso de infección activa. Este hallazgo ha sido descrito en la literatura y representa el 10 – 15 % de los casos^{205,209,211}.

Imágenes radiológicas de tórax normales se han descrito en 12 – 14% pacientes VIH con tuberculosis pulmonar activa^{201,207,210}. En nuestra serie el 7,80% de los casos (23) presentaron una radiografía de tórax normal y el diagnóstico de tuberculosis fue confirmado por la baciloscopia o un cultivo positivo.

Los pacientes con afectación pulmonar presentaron una tinción de Z-N en el esputo en un 81,35% de los casos. Estos datos contrastan con los descritos en series anteriores en donde las muestras de esputo estudiadas en pacientes seronegativos son positivas en mayor proporción que en los pacientes VIH. Esta circunstancia ha sido asociada al grado de inmunodeficiencia de los pacientes. El análisis del Proyecto multicéntrico

de la tuberculosis de Cataluña describe proporciones muy bajas, tan solo el 28,3% de las muestras de esputos fueron positivas⁶². Estos hallazgos pueden variar en los diferentes análisis de un 15 – 32%, pero cabe esperar que sean negativas en mayor proporción en los pacientes VIH^{89,90,105,112}. En cuanto al cultivo de esputo en nuestra serie, encontramos que la proporción de cultivos fue similar a la descrita en otros análisis y similar a la encontrada en la población general^{88,89,105}. El aspirado gástrico en este grupo de pacientes fue útil como método de diagnósticos en aquellos pacientes con dificultad para expectorar. La tinción de Z-N y el cultivo de estas muestras fue positivo en 82 casos (66,12%) y 96 (77,41%) respectivamente. Estos datos son mucho más alentadores que los descritos en la población pediátrica¹²³. Quedando claro la utilidad de este método diagnóstico en la tuberculosis pulmonar.

10.3.- TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EXCLUSIVA:

La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano o sistema. La incidencia de la tuberculosis extrapulmonar ha ido incrementándose en los últimos años debido a múltiples factores: mejoría de los medios de diagnósticos, aumento de la supervivencia de los pacientes inmunodeprimidos, aflujo de enfermos inmigrantes de zonas con alta incidencia de tuberculosis y al aumento de pacientes infectados con el VIH^{124,125,126}. Entre 1985 – 2000, 132 enfermos (21,5%) presentaban exclusivamente una o más localizaciones extrapulmonares. Así mismo, Shafer y colaboradores describen resultados similares de tuberculosis extrapulmonar exclusiva (29%)¹³⁸. En Cataluña el proyecto multicéntrico del investigación de la tuberculosis expone datos parecidos y refiere que la tuberculosis extrapulmonar estuvo presente en el (26,48%) de los casos⁶⁰.

El grupo de riesgo más importante fue el de los usuarios de drogas por vía parenteral, con 209 pacientes (70,80%). Es bien sabido que este grupo presenta una alta prevalencia de ambas patologías (Tuberculosis/VIH)²⁵¹. Series anteriores de Europa del sur y de la ciudad de Nueva York

presentaron resultados similares a los observados por nosotros^{11,43}. Además una proporción (10%) de nuestros enfermos eran usuarios activos en el momento del diagnóstico de la tuberculosis.

El tiempo de evolución de la tuberculosis, considerándose como el período de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta, se presentó con una media de $45,33 \pm 56,80$ días. En otros estudios precedentes se describe el tiempo de evolución en semanas o incluso en meses, pero presentan datos muy similares. Los mismos varían entre las cinco semanas y los nueve meses^{65,123}.

Los pacientes de nuestra serie se presentaron en un estadio avanzado de la infección por el VIH; ello se evidenciaba por las proporciones en el estadio 3 de la clasificación del CDC y por el estado avanzado de la historia natural de la infección. Este hecho es concordante con los niveles de CD4+ observados en este subgrupo, donde el 80% de los enfermos (97) presentaban cifras por debajo de 200×10^9 . El estado de inmunosupresión del paciente parece ser el principal condicionante de la presentación clínica, de tal forma que los enfermos con mayor grado de inmunosupresión tienden a presentar un compromiso extrapulmonar^{112,115,122}.

En nuestro estudio las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre (87,87%), la pérdida de peso (49,24%) y la sudoración nocturna (36,36%). En estudios anteriores se han descrito datos similares como, por ejemplo, un porcentaje de la fiebre entre el 75,25% y 88,25%^{123,124}. Incluso cuatro pacientes debutaron con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido. Por lo tanto, la mayor parte del grupo presentó síntomas inespecíficos. En cuanto a los signos clínicos, el más frecuente fue la hepatomegalia en 105 enfermos (79,54%). Se ha de tener en cuenta que la población presentaba antecedentes de hepatitis víricas en una proporción significativa y muchos de ellos padecían la forma crónica de la enfermedad, lo que podría explicar el hallazgo de la hepatomegalia. A pesar de lo inespecífico de los síntomas, en la mayoría de los casos

existió un síntoma o un signo orientador hacia el diagnóstico de la víscera comprometida.

Los órganos afectados con mayor frecuencia en nuestra serie fueron el sistema linfático ganglionar y la pleura; similares resultados han sido descritos en series anteriores^{124,125,126}. La afectación del sistema nervioso central ocupó el tercer lugar en frecuencia tras el pleural. Otros órganos afectados fueron el genitourinario, osteo-articular, el pericardio y menos frecuentemente, la piel y los ojos.

En relación a la enfermedad ganglionar es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar en los pacientes VIH positivos y negativos^{120,121}. En nuestra serie el 45,50% tenían un compromiso ganglionar. Todos los pacientes presentaban adenopatías extratorácicas y además el 7,57% de ellos presentaban adenopatías intratorácicas. Thornton y colaboradores resaltaron el hecho de que la localización más frecuente en la tuberculosis ganglionar lo constituye la cadena ganglionar cervical y la intratorácica¹²⁴. Predominaron los síntomas sistémicos y el más frecuente fue la fiebre (87,65%). El diagnóstico se efectuó a través de la punción con aguja fina y la biopsia. En el primer método de diagnóstico, la coloración de Z-N y el cultivo presentaron un resultado positivo en una proporción muy alta; 71,11% y 97,77% respectivamente. Estudios previos comentan resultados similares con una sensibilidad para la coloración de Z-N de 77% y la del cultivo del 93%¹²⁸. En el segundo método de diagnóstico - la biopsia ganglionar - la tinción de Z-N resultó positiva en el 66,66% y el cultivo en el 93% de los pacientes. Autores anteriores describen resultados similares con una proporción del 63% para la coloración de Z-N y del cultivo del 93%¹²⁷. Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es la falta de resultados histológicos de las biopsias de tejido linfático; debido a las características del propio estudio; al ser éste un estudio retrospectivo, en la mayoría de las historias clínicas no había evidencia de los resultados histológicos. La biopsia ganglionar constituye el método idóneo y la utilización de la tinción Z-N, del cultivo y de la histología tiene una capacidad diagnóstica cercana al 100%^{124,127,128}.

Si centramos nuestra atención en el derrame pleural encontramos que es la segunda manifestación más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar¹²⁴. En nuestra serie el 15,15% de los pacientes (20) presentaron derrame pleural como manifestación exclusiva de tuberculosis extrapulmonar. En todos estos casos el cultivo de las secreciones respiratorias fue negativo. La afectación pleural en los pacientes VIH se presenta entre un 14 y 16%. La forma de presentación predominante es el derrame unilateral (90%); sólo un 10% de los casos de nuestros enfermos presentaron un derrame pleural bilateral. La presencia de este problema se ha descrito en el 10 y 12% de los casos e incluso puede aparecer durante la hospitalización¹³¹. La radiografía de tórax mostraba sólo compromiso pleural sin lesiones del parénquima pulmonar, por tratarse de tuberculosis extrapulmonar exclusiva. La existencia de compromiso pulmonar fue clasificada como tuberculosis diseminada acorde con los criterios de clasificación.

La realización de la toracocentesis para la obtención de líquido pleural se hizo en los 20 pacientes. La tinción de Z-N fue positiva sólo en el 15% de los casos y el cultivo en el 55%. Datos similares han sido descritos en la literatura médica; el rendimiento de la tinción de Z-N es de 0 – 10% y el cultivo es del 23 - 58%^{131,132}. Los resultados de la biopsia pleural tienen mayor resolución aunque se requiere de un equipo especializado con experiencia. La tinción Z-N fue positiva en el 50% de los casos y el cultivo en el 87,50%. Datos anteriores confirman estos hallazgos, con una sensibilidad de la tinción Z-N de la biopsia que oscila entre el 14 – 39% y del cultivo entre el 40 – 85%^{131,132,136}. En nuestro estudio la determinación del ADA en el líquido pleural fue positiva en el 95% de los casos. Resultados muy similares se han descrito en la literatura con valores que oscilan entre el 98 – 100%^{133,137}. Sin embargo, la combinación de los resultados bioquímicos, microbiológicos e histológicos aunados a los datos clínicos pueden llegar a una sensibilidad cercana al 100%^{135,136}. Los resultados histológicos no son descritos en nuestra serie, al ser un dato

excepcional entre nuestros enfermos. Otros métodos diagnósticos como la toracoscopia no han sido utilizados en nuestro grupo.

En cuanto a la meningitis tuberculosa se presentó en una pequeña proporción de casos con tuberculosis extrapulmonar^{126,138}. Sin embargo, la infección del sistema nervioso central es más frecuente en los pacientes infectados por el VIH¹⁴⁰. En nuestro grupo, la tuberculosis del sistema nervioso central representó el tercer órgano afectado (19 pacientes, 14,40%). La literatura refiere que la mortalidad de esta enfermedad es cercana al 90% de los casos, con frecuencia, en los primeros días después del diagnóstico y también en las edades extremas de la vida, especialmente cuando se suma a un retraso en el inicio del tratamiento; por lo cual es perentorio el rápido diagnóstico y el inicio precoz de los fármacos antituberculosos^{139,140}. La presentación clínica es muy similar entre los pacientes VIH positivos y negativos^{140,149}. Los síntomas neurológicos estuvieron presentes en el 96% de los casos. Los más frecuentes fueron la cefalea (94%), rigidez de nuca (75%), déficit neurológico (40%) y alteración del estado mental (25%). En cuanto a las manifestaciones sistémicas la fiebre (89%) y la pérdida de peso (78%) fueron los más comunes. La radiografía de tórax en los pacientes con meningitis tuberculosa fue en todos los casos normal. En nuestra serie, dos pacientes presentaban en la tomografía computadorizada cerebral, lesiones compatibles con tuberculoma y uno de ellos fue intervenido quirúrgicamente y se extrajo material caseoso cuyo cultivo fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Generalmente los tuberculomas se observan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada¹⁴⁸. La tomografía y la resonancia magnética son los métodos de diagnóstico de elección^{145,146}. No obstante, es frecuente no poder distinguir este tipo de imágenes de otras lesiones ocasionadas por infecciones (toxoplasmosis, absceso cerebral, infecciones fúngicas) o neoplasias intracraneales (primarios o metastásicos)^{145,146,147,148}.

El rendimiento de las pruebas microbiológicas en el líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa es bajo. En la literatura se

comenta que la sensibilidad de la tinción de Z-N en LCR es del 10 – 30% y el cultivo es positivo en el 45 – 87%^{140,141}. Los datos anteriores son similares a los nuestros; la tinción de Z-N fue positiva en el 5,26% y el cultivo en el 78,94%. Debido a la posibilidad de obtener un resultado negativo con la tinción Z-N y el cultivo, se hace necesario complementar el estudio del LCR. Unos niveles de ADA superior a 10 U/L se encuentran en el 75 – 100 % de los pacientes con meningitis tuberculosa¹⁴³. El 89,47% de los pacientes (17) de la serie presentaron cifras por encima de 9 U/L. Los dos enfermos con niveles de ADA < 9 presentaron otros parámetros analíticos, clínicos y/o microbiológicos compatibles con el diagnóstico de tuberculosis meníngea; de ahí la importancia de la correcta interpretación y correlación con los hallazgos clínicos del paciente. Una de las complicaciones frecuente de esta enfermedad es la hidrocefalia¹⁴⁸; dos de los pacientes (10,52%), presentaron hidrocefalia que precisaron tratamiento neuroquirúrgico para su resolución.

En orden de frecuencia, la cuarta causa más frecuente en nuestra serie de tuberculosis extrapulmonar exclusiva la constituyó la tuberculosis del sistema gastrointestinal: 61 casos (12,12%). En este grupo se incluyó la afectación de hígado y bazo. En épocas anteriores la tuberculosis ileocecal fue una de las formas más frecuente de tuberculosis extrapulmonar, probablemente debido a la ingestión de leche infectada. Actualmente, la tuberculosis intestinal es posiblemente secundaria a una infección pulmonar con diseminación hematógica o bien producto de la deglución de secreciones^{124,138}. Los síntomas fueron inespecíficos, predominando el cuadro febril (86,78%), el dolor abdominal (77,43%) y el aumento del volumen abdominal (35,67%) secundario a la presencia de líquido peritoneal. La tinción de Z-N en el líquido peritoneal es positiva en una pequeña proporción de casos (3 – 15%). Sin embargo, el cultivo del mismo es positivo en el 90%¹²⁶. En nuestros pacientes la tinción de Z-N y el cultivo fue positivo en el 16,66% y 91,66% de los casos, respectivamente. La medida de los niveles de ADA en líquido peritoneal jugó un papel importante en el diagnóstico de la tuberculosis¹²¹. El

91,66% de los casos presentó niveles de ADA por encima de 45 U/L. Se describe en la literatura que niveles por encima de 40U/L tienen un sensibilidad del 93 al 97%^{121,126}.

Si dirigimos nuestra atención al corazón, encontramos que la pericarditis tuberculosa es poco frecuente y constituye el 1 – 3% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. En la serie estudiada la pericarditis tuberculosa ocupó el quinto puesto en frecuencia (4 casos; 3,03%). Los síntomas más frecuentes fueron: la tos, fiebre, el dolor torácico, disnea, ortopnea, pérdida de peso y sudoración nocturna. En la radiografía de tórax, la cardiomegalia estuvo presente en el 100% de los casos. Estudios previos evidencian cardiomegalia en la radiografía de tórax en el 82 – 95%. El diagnóstico microbiológico se realizó por tinción de Z-N en el 50% de los casos y el cultivo fue positivo en el 100%. La obtención de líquido pericardico se efectuó a través de una pericardiocentesis. En series anteriores se han descritos datos similares.^{112,115,121,138}

La afectación de otros órganos y sistemas por *Mycobacterium tuberculosis*, son menos frecuentes. En nuestra serie se encontró tuberculosis cutánea, artritis, osteomielitis tuberculosa, tuberculosis ocular, tuberculosis de la glándula suprarrenal y salpingitis tuberculosa.

10.4.- TUBERCULOSIS DISEMINADA:

La tuberculosis diseminada se refiere a la siembra por vía hematógica de *M. tuberculosis* a partir del foco primario de la enfermedad (pulmón). En diversas revisiones se ha observado como la tuberculosis diseminada, al igual que la tuberculosis extrapulmonar ha experimentado un aumento significativo en las últimas dos décadas^{126,157}. Un tercio de los pacientes VIH con tuberculosis presentan la forma diseminada o miliar de la enfermedad. Incluso algunas series describen proporciones tan elevadas como el 76%¹⁵⁷. En nuestro centro durante 1986 – 2000 se diagnosticaron 188 episodios (30,60%).

En la serie estudiada, tres cuartas partes de los pacientes presentaban como factor de riesgo para la infección por el VIH el ser usuarios de drogas por vía parenteral (144 casos; 76,60%) Este grupo de pacientes presentan un riesgo mayor a ambas patologías como ya se ha comentado en apartados anteriores.

El tiempo de evolución de la enfermedad diseminada fue de $38,07 \pm 32,80$ días de media. En las series anteriores se describen tiempos de evolución muy similares, de cuatro a nueve semanas. Se comenta en estos trabajos que la aparición de los síntomas son difíciles de precisar, debido a la sintomatología inespecífica que muchos pacientes presentaron antes de consultar a los centros de salud^{62,156,157}.

El grupo de pacientes con enfermedad tuberculosa diseminada presentó un estado de inmunosupresión importante; el 82,97% de los pacientes (156) tenían niveles de linfocitos CD4+ inferiores a 200×10^9 constatándose como la mayoría de los enfermos se encontraban en los estadios A3, B3 y C3 de la clasificación del CDC de Atlanta (156 casos; 83%) y en los estados finales de la historia natural de la enfermedad (155 casos; 82,50%).

En el grupo predominaron los síntomas sistémicos como la fiebre (170 casos; 94,44%), la tos (123; 65,42%), la pérdida de peso (91; 48,40%) y la sudoración nocturna (66; 32,10%), la mayoría de ellos inespecíficos. Los signos más frecuentes atribuibles a los órganos afectados fueron la presencia de adenopatías (135; 71,80%), los respiratorios (133; 70,74%) y la hepatomegalia (110; 58,50%). Todos estos datos son similares a los descritos en estudios anteriores^{156,157}.

La dispersión del bacilo por el organismo es extensa y puede involucrar a cualquier órgano. Se afecta con mayor frecuencia, además del pulmón, los ganglios linfáticos, el hígado y las meninges^{126,129,147,159}. En nuestra serie los órganos más afectados fueron en orden de frecuencia: los ganglios linfáticos (86 casos; 45,74%), órganos gastrointestinales (incluido

el hígado; 29; 15,42%), la pleura (22; 11,70%) y las meníngeas (21; 11,17%).

En la radiografía de tórax los patrones pulmonares primarios y postprimarios presentaron similares proporciones (42,00 vs. 43,60%) y un 14,40% de los pacientes no tenía alteraciones en la radiología. Sólo un 19,68% del total de nuestros enfermos mostraron un patrón clásico de imagen difusa, micronodular homogénea compatible con el patrón miliar. Shafer y colaboradores comentan en su estudio que el patrón miliar, característico de la tuberculosis diseminada en pacientes VIH sólo estuvo presente en un 30%, siendo la radiografía de tórax normal en el 7% de los pacientes¹¹⁵.

La confirmación del diagnóstico se realizó a través de la detección de *M. tuberculosis* por tinción de Z-N, cultivo en las secreciones y biopsias de tejidos o bien a partir de la presencia de los hallazgos característicos en la histología. El compromiso pulmonar fue corroborado en primera instancia a través de la tinción de Z-N en el esputo, el cual fue positivo en el 39,89% y cuyo cultivo fue también positivo en el 75% de los casos. En muchos pacientes (110) se efectuó un aspirado gástrico matutino de cara a la obtención de muestras representativas. La tinción de Z-N y el cultivo, fueron positivo en el 31,81% y el 68,88%, respectivamente. Sin embargo, al comparar estos resultados con los obtenidos en la tuberculosis pulmonar con el mismo método (tinción Z-N: 66,21% y cultivo 77,41%) se encontró que presentaba mayor proporción de resultados positivos de manera significativa, lo cual, nos permite inferir que el aspirado gástrico es mas útil en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar que en la enfermedad diseminada, pero no se debe prescindir del mismo en esta última situación. En anteriores publicaciones se comenta que la tinción de Z-N y el cultivo de esputo son positivos en 20 – 36% y 54 – 76% de los casos respectivamente^{156,157}. En cuanto al aspirado gástrico, las publicaciones que se tienen en referencia son en su mayoría pediátricas y describen proporciones muy similares a las nuestras; para la coloración de Z-N 30% y el cultivo 50%¹¹⁶.

En algunos pacientes no fue posible llegar a un diagnóstico preciso a través de las pruebas anteriores y en muchos de ellos se hizo necesario realizar diagnósticos diferenciales o de coinfección con otros agentes frecuentes en esta población. Las muestras obtenidas por lavado bronquialveolar a través de la fibrobroncoscopia fueron positivas en el 25,43% para la baciloscopia y 76,59% para el cultivo. La literatura describe resultados muy similares para la baciloscopia; no obstante, el rendimiento comentado para el cultivo es mucho menor 55%^{220,221}. Probablemente, esta diferencia esté en relación con la manipulación de las muestras.

Comparativamente el rendimiento diagnóstico del lavado bronquio-alveolar es significativamente mayor al aspirado gástrico en la tuberculosis diseminada (lavado bronquio-alveolar cultivo positivo: 76,59%; aspirado gástrico 68,88%). Si bien el primer método diagnóstico ofrece un mejor resultado, no hay que desdeñar la utilidad del aspirado gástrico puesto que dicho método proporciona otras series de ventajas: facilidad en la obtención del muestra y no se requiere equipos o personal especializado.

A través de la fibrobroncoscopia se realizaron las biopsias transbronquiales en tres pacientes. En dos ellos el resultado fue compatible con granulomas tuberculosos. La identificación del *M tuberculosis* se realizó a través de otras muestras biológicas de los enfermos. Los hallazgos histológico de la biopsia transbronquial en el conjunto las pruebas microbiológicas aumenta la posibilidad de realizar el diagnóstico clínico. La sensibilidad de ambas pruebas en conjunto es del 62% – 63%²¹⁹. Además, la realización de la broncoscopia permitió determinar el diagnóstico de coinfección por *Pneumocystis carinii* en uno de los enfermos.

El otro método invasivo que se usó fue la biopsia de médula ósea, realizada en una porción de pacientes que presentaban algún indicio de compromiso medular (leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) o en pacientes donde la broncoscopia estaba contraindicada o fue negativa. Estudios anteriores demuestran que la biopsia de médula ósea tiene un alto rendimiento diagnóstico, la presencia de granuloma está presente en el 71 – 100% de los casos^{156,158}. Sin embargo, el rendimiento microbiológico es mucho menor, con una baciloscopia positiva del 25% y un cultivo del 32% de los casos, respectivamente^{156,158}. En nuestra serie la presencia de granulomas estuvo presente en el 95,45%. Estos granulomas presentaban estructuras poco formadas, acompañadas de extensos focos de necrosis. La tinción de Z-N y el cultivo fueron positivos en el 36,36% y el 45,45% de los casos, respectivamente.

La biopsia hepática constituyó un método diagnóstico alternativo en los pacientes en que no había ninguna contraindicación para realizar el procedimiento y en especial, en aquellos enfermos que precisaban de una muestra para la realización del diagnóstico. Estudios previos describen la presencia de granulomas y de cultivo positivo en el 88 – 100% y el 23 – 50% de los casos respectivamente^{126,158}. En nuestra serie se detectó granuloma en el 90,47% y cultivo positivo en el 47,61% de los casos.

La biopsia hepática y la de médula ósea presentan un alto rendimiento en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa diseminada o extrapulmonar. Ambas dependen de la experiencia de un personal entrenado en la búsqueda de la estructura característica del granuloma que en muchas ocasiones en los pacientes VIH se describen con focos de necrosis y la ausencia de la clásica estructura granulomatosa.

10.5.-RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA:

Las recaídas se deben a un fracaso del tratamiento antituberculoso. Con los esquemas terapéuticos actuales, siempre que la cumplimentación sea adecuada, el fracaso terapéutico es excepcional^{218,233}. La pautas de

tratamiento tienen una posibilidad de éxito cercana al 100%²³³. Por tal motivo el fracaso está asociado a la falta de eficacia de alguno de los medicamentos, a la administración irregular o bien al abandono del tratamiento antes del tiempo previsto²⁴¹. Microbiológicamente, la recaída es la aparición de cultivos positivos, en dos exámenes separados en cualquier momento después del alta; la bacteriología es el método más eficaz para el control del tratamiento^{218,233,241}.

La recaída de la enfermedad tuberculosa estuvo presente en 26 (4,20%) de los pacientes. En 22 (84,61%) de los pacientes la recaída se asoció al abandono del tratamiento o a la administración irregular del mismo. En este grupo las cifras de CD4+ eran inferior a 100×10^9 con una media de $39,33 \times 10^9 \pm 34,43$.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la pulmonar con 13 pacientes (50%), seguidos de la diseminada en nueve (34,60%) y por último la extrapulmonar con cuatro (15,40%). Por tanto, el compromiso pulmonar se presentó en 22 enfermos (84,60%). Los síntomas y signos predominantes fueron la fiebre en 24 (92,30%), signos respiratorios 22 (84,61%), la tos 21 (80,76%) y la expectoración 20 (76,92%). El tiempo de evolución fue de $45,88 \text{ días} \pm 44,63$. Probablemente el retraso en la consulta médica esté relacionado con la característica socioeconómica del paciente que además presentaba una mala adherencia.

El patrón radiológico normal se presentó en cuatro pacientes, todos ellos relacionado con la enfermedad tuberculosa extrapulmonar. El patrón primario estuvo presente en nueve pacientes (34,62%), predominando el patrón miliar y las linfadenopatía. El patrón postprimario fue el más frecuente en 13 de los pacientes (50%), predominando el infiltrado pulmonar del lóbulo superior en nueve (69,23%). Sólo un enfermo presentó cavitación en la radiografía de tórax.

El diagnóstico microbiológico se realizó en base a la tinción y cultivo de las diferentes muestras de los enfermos. Todos estos pacientes

presentaron cultivos positivos confirmándose el diagnóstico clínico de enfermedad tuberculosa.

El tratamiento antituberculoso fue realizado por 16 pacientes (61,53%) con tres fármacos. Un enfermo efectuó terapia con una pauta adaptada a la sensibilidad de *M tuberculosis*. La curación se logró en 15 pacientes (57,70%). Tres pacientes fallecieron a causa de la tuberculosis; dos de ellos con una tuberculosis diseminada y una de estas con afectación meníngea, ambos en estado avanzado de la enfermedad por el VIH. La causa directa de la muerte fue debida a un fallo multiorgánico. El tercer enfermo tenía una tuberculosis pulmonar con un patrón miliar y en el momento de su ingreso se encontraba en insuficiencia respiratoria, la cual fue la causa directa de la muerte. Tres fallecieron debido a otras enfermedades oportunistas. Cuatro (15,40%) de los pacientes abandonaron nuevamente el tratamiento. En estos últimos el tratamiento precisó supervisión de personal sanitario y su ingreso al Serveis Clinic, indicándose la misma pauta terapéutica.

10.6.- REINFECCIÓN DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA:

La enfermedad tuberculosa es el resultado de una reactivación endógena de una infección primaria o bien a una infección reciente por *M. tuberculosis* exógeno^{69,181}. Estudios epidemiológicos han sugerido que la reinfección exógena contribuye de forma importante en la incidencia de la tuberculosis. Con la aparición de las nuevas técnicas de DNA se ha confirmado que la reinfección exógena juega un papel importante en la patogénesis de la tuberculosis postprimaria en los adultos, especialmente en áreas de alta incidencia de la enfermedad^{179,180,183}. Clínicamente se consideró reinfección a aquellos casos que presentaron un nuevo episodio de tuberculosis, posterior a la curación comprobada microbiológicamente de una tuberculosis previa o aquellos episodios con un tiempo mínimo de aparición de un año posterior al inicio del tratamiento.

Basados en la definición anterior, nosotros observamos un 6,20% (38 pacientes) de reinfección en nuestra serie. Es difícil comparar estos resultados con los hallados en otros estudios debido a las diferencias en la metodología. La utilización de técnicas de biología molecular ha permitido determinar con precisión los diferentes tipos de DNA de *M tuberculosis* y afirmar con certeza la reinfección del enfermo. Estas técnicas no estaban disponibles en el momento de la realización del estudio.

El segundo episodio de la tuberculosis en nuestros pacientes se presentó entre los cuatro y los 25 meses tras la finalización del tratamiento. En pacientes inmunocompetentes la reinfección es rara durante los primeros dos años^{177,179}. Sin embargo, en los pacientes VIH se ha descrito que la reinfección puede ocurrir, incluso durante el tratamiento de la tuberculosis por cepas que son resistentes a los fármacos antituberculosos^{181,182}. Estos datos sugieren que en los pacientes VIH que viven en áreas endémicas, la reinfección puede ocurrir de forma muy precoz^{179,182}.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la tuberculosis pulmonar (44,70%) y la diseminada (39,60%). Lo cual implica que el pulmón estuvo comprometido en la mayoría de los pacientes (32; 84,30%). Una proporción importante de los enfermos referidos en la literatura médica, presentaron al igual, que en nuestra cohorte, una tuberculosis pulmonar¹⁸³. El tiempo de evolución medio de la reinfección fue de $36,21 \pm 31,64$ días; estos datos son muy similares a los encontrados en la tuberculosis pulmonar y la diseminada de nuestro estudio. La sintomatología predominante fue la fiebre (34; 89,47%), tos (31; 81,57%) y expectoración (28; 78,94%). Sin embargo, no había diferencia en la presentación de los síntomas y signos clínicos de los pacientes con una reinfección y un primer episodio de tuberculosis.

Nuestros pacientes presentaron un grado importante de inmunosupresión, reflejado por la media de los niveles de CD4+ de $123,50 \times 10^9$. El 83,33% (30 pacientes) presentaron cifras de CD4+ por debajo de 200×10^9 .

Chaves y colaboradores comentan en su serie que el 84% (25 pacientes) presentaban cifras de CD4+ muy similares¹⁸². Las principales alteraciones hematológicas observadas fueron: la anemia (10,57 g/dl), linfopenia (1446,25 cel/L), VSG (90,50 mm/h) y una discreta elevación de SGOT (43 U/L) y GGT (47,25U/L).

Los patrones radiológicos postprimario estuvieron presentes en el 52,67% (20 casos), el primario 31,54% (12) y el patrón normal 15,79% (6). En estos últimos la presentación clínica fue la extrapulmonar de forma exclusiva. El patrón miliar significó el 50% (6 casos) de los patrones primarios; mientras que el infiltrado pulmonar del lóbulo superior fue el predominante 55% (11 casos) en los patrones postprimarios. Estudios previos en pacientes VIH negativo comentan que el hallazgo radiológico más frecuente fue la cavitación. Sin embargo, en la serie de pacientes VIH positivos se observa como las imágenes radiológicas más frecuentes fueron el infiltrado del lóbulo superior y la presencia de adenopatías^{182,183}.

El diagnóstico se realizó a través de la tinción y/o cultivo positivo en el 100% de los enfermos. Es evidente que en los estudios epidemiológicos con empleo de las técnicas de biología molecular se aislara en todos los casos la micobacteria, debido a que su ausencia era un criterio de exclusión^{179,180,182,183}. La infección de un paciente por cepas o especies de micobacterias diferentes también han sido descritos^{179,182}. La determinación de las diferentes cepas de micobacterias se realizó a través de las técnicas de biología molecular. La infección por diferentes tipos de micobacterias se han comentado en la literatura; en especial en la población VIH^{121,181}. En nuestra serie encontramos la infección simultánea de *M tuberculosis* y *M avium-complex* en un enfermo con un grado de inmunosupresión severo, dado que presentaba cifra de CD4+ de 34×10^9 .

Cumplieron criterios de curación el 60,50% (23 pacientes). El fracaso del tratamiento asociado a la resistencia de los antituberculosos se observó en un paciente. Cuatro pacientes (10,50%) fallecieron como consecuencia de la infección tuberculosa; en todos los casos durante el primer mes del

tratamiento. Dos de estos pacientes presentaron una tuberculosis pulmonar y los otros dos una tuberculosis diseminada. El fallecimiento fue debido en uno de los casos por falló multiorgánico y en los restante por insuficiencia respiratoria. Todos presentaban un estado severo inmunosupresión y un estado avanzado de la enfermedad por el VIH.

10.7.- EFECTOS ADVERSOS:

Un amplio espectro de efectos adversos producidos por los medicamentos antituberculosos han sido descritos entre los pacientes VIH²³¹. En su mayoría han sido atribuidos a la rifampicina e isoniacida^{231,258}. En un estudio realizado en la ciudad de San Francisco describe una incidencia de 18% de reacciones adversas que precisaron retirar el tratamiento antituberculoso. Estas reacciones incluían eritema cutáneo, hepatitis y disconfort abdominal; y los medicamentos implicados fueron rifampicina, pirazinamida, isoniacida y etambutol²⁵⁹. En nuestra serie la incidencia se eventos adversos estuvo presente en el 10,73%. Se describieron las siguientes reacciones: colestasis, artralgias, hepatitis, eritema cutáneo e intolerancia gástrica. Atribuidos a rifampicina (56,1%), isoniacida (19,7%) y pirazinamida (18,2%). En la población general se han descrito incidencias mucho menores entre el 2% - 5%, persistiendo como fármacos responsables, la rifampicina, la isoniacida y la pirazinamida^{76,229,230}.

Los efectos secundarios se inician, con mayor frecuencia, durante los primeros dos meses de haberse establecido el tratamiento antituberculoso^{236,259}. Nosotros describimos que el tiempo medio del inicio de los eventos adversos es de 16 días. Durante este período tan corto de tiempo ha de mantenerse una supervisión estrecha de los enfermos, con el fin de detectar de forma precoz los efectos secundarios de la medicación antituberculosa y tomar las medidas pertinentes. La terapia antituberculosa se reinicio en un tiempo medio de 12 días y no se reintrodujo el fármaco que se consideró responsable del evento adverso.

Sin embargo, se han empleado técnicas de desensibilización, con resultados óptimos con rifampicina, isoniacida y etambutol^{260,261}.

La hepatotoxicidad de la isoniacida y la rifampicina esta asociada a la alta ingesta de alcohol y a la coinfección con el virus de la hepatitis C²⁶². En nuestra serie el 82% (54 pacientes) de los enfermos que presentaron un evento adverso tenían una hepatopatía crónica (6,10%) o hepatitis vírica (75,60%). No obstante, el resto del población estudiada presentaban similares proporciones de infección por el virus de la hepatitis C. Por tanto, vemos necesario la realización de estudios clínicos con objetivos específicos para evaluar y analizar la contribución de la infección por el virus de la hepatitis C a la toxicidad hepática en pacientes en tratamiento con antituberculosos.

También consideramos que aquellos pacientes que presenten una reacción adversa (leve o moderada) a los antituberculosos, podrían continuar el tratamiento antituberculoso bajo estrecha vigilancia clínica. Creemos necesario la realización de estudios farmacocinéticos con la finalidad de evaluar niveles efectivos de los diferentes fármacos para de ajustar dosis de medicamento y de esta forma disminuir los efectos adversos.

10.8.-FÁRMACO RESISTENCIA DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*:

El conocimiento del estudio de la sensibilidad y resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a los diferentes fármacos antituberculoso en los pacientes VIH tiene como finalidad vigilar, planificar programas con estrategias preventivas y terapéuticas, ante el indicio de micobacterias resistentes o multiresistentes²⁵⁷. La alarma generada en las Estados Unidos en las ciudades de New York y Miami a principios de la década de los 90 en la población VIH por el surgimiento de brotes de tuberculosis multirresistentes con una alta tasa de mortalidad, disparó los sistemas de vigilancia epidemiológica en este grupo de riesgo^{169,251}. La rifampicina fue

la medicación que mayor resistencia ocasionó en la población estudiada^{169,251}. Se ha descrito que la resistencia sólo a la rifampicina es más frecuente en los pacientes VIH que en los pacientes inmunocompetentes. La aparición de resistencia a la rifampicina posterior al inicio de las pautas terapéuticas está asociada a la mala cumplimentación, a la mayor severidad de la inmunosupresión del paciente, y a la positividad de la baciloscopia del esputo^{167, 171, 251}. Sin embargo, el mecanismo de desarrollo de resistencia no está suficientemente claro.

La resistencia primaria es, esencialmente, un fenómeno de transmisión de micobacterias con una proporción significativa de organismo resistentes a los fármacos antituberculosos^{173,211}. En nuestro estudio se observó que la resistencia primaria fue de 4,50%. Comunicaciones españolas previas encontraron resultados que oscilan entre el 0,90 al 8,90%. Martin-Casabona y colaboradores describen que la resistencia primaria en el Hospital Vall d'Hebron fue de 6,40%, entre los pacientes diagnosticados de tuberculosis entre Octubre de 1995 y Septiembre de 1997. En este mismo trabajo la resistencia primaria para el área de Barcelona fue del 5,70% y la inmigración extracomunitaria fue un factor importante ya que tenían dos veces más resistencia a la isoniacida que la población autóctona¹⁷⁴. En nuestro análisis no se estudió el factor inmigración entre los pacientes, pero la resistencia primaria sólo a isoniacida fue del 0,60% la cual es bastante baja. La resistencia sólo a la isoniacida se observa con mayor frecuencia en los pacientes VIH negativos, no obstante la explicación ha este hecho no ha sido determinada^{160,161,163}.

La resistencia adquirida, en las series previas, presenta amplias oscilaciones del 15% al 46%^{168,173}. En la población estudiada se evidenció que la resistencia adquirida fue del 23,18%. La resistencia adquirida sólo a la rifampicina fue la más frecuente. Un estudio describe el desarrollo de resistencia sólo a la rifampicina, después de una infección con micobacterias susceptibles al medicamento, lo cual estuvo asociado a la no cumplimentación del tratamiento, a la inmunosupresión severa y al

grado de carga bacilar en el esputo positivo; sin embargo, los mecanismos de desarrollo de resistencia no se conocen, similar a lo que sucede con las resistencias primarias¹⁷⁰. En el área de Barcelona la resistencia adquirida más frecuente fue a la isoniacida, la cual predominó en mujeres y enfermos de edad avanzada. En este mismo estudio, en la población VIH se describió que presentaba un 13,40% de resistencia adquirida, la mitad de lo que describimos en este trabajo; sin embargo, la población VIH incluida sólo fue de 67 pacientes¹⁷⁴. El establecimiento de medidas de control de las resistencias adquiridas en los programas de prevención de la tuberculosis, implica conseguir altos niveles de adherencia al tratamiento; para reducir la aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes que puedan transmitirse de la misma manera que las cepas no resistentes; Lo anterior podría conducir a una reducción de las resistencias primarias en los años venideros^{92,166}.

La multiresistencia de los fármacos antituberculosos estuvo presente en el estudio en 1,60% (5 cepas) de la población. En cuatro ocasiones de ellas la resistencia era adquirida y una de resistencia primaria. La multiresistencia a los fármacos antituberculosos se describió como un problema en las década de los 90 cuando en la ciudad de Nueva York, se detecta un brote nosocomial entre la población de pacientes VIH con un control inadecuado de la infección tuberculosas y una tasa de mortalidad cercana al 80%^{167,169,171}. En nuestra serie, la muerte de dos pacientes (40%) con tuberculosis multiresistente ocurrió en las primeras dos semanas después de haberles instaurado el tratamiento. La principal causa de la multiresistencia es la falta de adherencia de los pacientes a la pauta antituberculosa¹⁶⁸. La implementación del programa de terapia directamente observado ha logrado disminuir las tasas de resistencia de forma importante en los Estados Unidos^{168,170}. La instauración de pautas de tratamiento con dos o más fármacos sensibles a la micobacteria, aumentan la supervivencia de los enfermos^{164,234}. Nuestros pacientes fueron tratados inicialmente con pautas terapéuticas de cuatro fármacos, al comprobar que la evolución de los mismos no fue la deseada y tras los resultados de los antibiogramas se adecuó el tratamiento con la finalidad

de mejorar la clínica de los pacientes. Sin embargo, la muerte de dos pacientes ocurrió mucho antes de obtener estos resultados.

La inmigración de los países extracomunitarios es un factor de riesgo importante en la adquisición de tuberculosis multirresistentes. En Barcelona el colectivo de inmigrantes es considerado un factor de riesgo importante en la infección de cepas multirresistente. El análisis de tres brotes en la ciudad Condal comenta la influencia de la importación de tuberculosis resistente al tratamiento en los últimos años. Probablemente, asociado a las bajas condiciones socioculturales y económicas, en los países de origen, así como a la falta de acceso a los controles sanitarios tanto en su país natal como en el país de acogida^{62,67,97}.

10.9.- EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS ENTRE 1986 Y 2000:

El número de casos declarados de forma numérica sigue descendiendo en el Hospital Universitari Vall d'Hebron; 200 casos en el 2000 (pacientes VIH 14) frente a los 237 casos de 1999 (pacientes VIH 11) lo que supone un descenso de 14,45%. Este descenso es multifactorial, entre ellos cabe destacar la aplicación de los programas de prevención y control de la tuberculosis y de la infección por el VIH. Esta observación coincide con los datos del Programa de la tuberculosis de la Regió Sanitària Centre y describe una incidencia de 19,2 x 100.000 habitantes, con una reducción progresiva de casos nuevos de tuberculosis⁶⁷. Además, el Sistema de Información Microbiológica indica un descenso en el número de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*. Como es de suponer, la coinfección VIH/Tuberculosis, así como la incidencia de SIDA, ha disminuido en los últimos años. Al analizar la relación del VIH en la evolución de la tuberculosis, se observó un descenso paulatino y paralelo de ambas enfermedades, sin embargo éste es mayor y evidente en la tuberculosis^{62,67}. En Europa Occidental somos el segundo país con la tasa más elevada. El mismo comportamiento presenta la infección por el VIH, detrás de Portugal en ambos casos. A pesar de lo cual, las tasas nunca

llegan a ser tan altas como en las observadas en países de la Europa del este o central^{11,48}.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1.- Los pacientes coinfectados de VIH/tuberculosis eran hombres en el 73,50% de los casos con edades entre los 25 y 40 años.

1.1.- El factor de riesgo más frecuente para la infección por el VIH fue la adicción a drogas de uso parenteral.

1.2.- La mayoría de los pacientes se encontraban en los estados avanzados de la historia natural de la enfermedad por el VIH con un grado importante de inmunosupresión con estadíos C3, B3 y A3 de la clasificación del CDC de Atlanta.

1.3.- El 40% de los enfermos presentaban el antecedente de enfermedades oportunistas.

2.- Las diferentes formas de presentación clínica de la tuberculosis fueron:

2.1.- Tuberculosis pulmonar: estuvo presente en el 48% de los pacientes; de los cuales el 78,94% presentaban cifras de CD4+ inferiores a 200×10^9 . La fiebre, la tos y la expectoración fueron los síntomas más frecuentes. El patrón radiográfico primario estuvo presente en el 25,80% y el post-primario en el 60,40%. La curación se evidenció en el 65,40% de los casos, el fracaso al tratamiento fue de 3,70% y las muertes relacionadas a la tuberculosis fueron del 6,10%.

2.2.- Tuberculosis extrapulmonar: representó el 21,50% de la población estudiada. El 77,60% presentaban cifras de CD4+ inferior a 200×10^9 . Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre, la pérdida de peso y la sudoración nocturna. Los órganos más afectados en orden de frecuencia fueron: el sistema linfático ganglionar (45,50%), la pleura (15,15%), el sistema nervioso central (14,40%). La curación se evidenció en el 71,20%, el fracaso al tratamiento fue del 3% y la muerte relacionada a la tuberculosis fue de 7,60%.

2.3.- Tuberculosis diseminada: Un tercio de los pacientes (30,60%) presentaron esta forma clínica. El 89,65% tenían unas cifras de CD4+ inferiores a 200×10^9 . Clínicamente se caracterizó por la presencia de fiebre, adenopatías, signos y síntomas respiratorios. Los órganos más

afectados fueron en orden de frecuencia: el sistema linfático ganglionar (45,74%), pleural (11,70%), y el sistema nervioso central (11,17%). El patrón primario fue el predominante (43,60%) y entre ellos el más frecuente fue el patrón miliar (45,20%), el patrón postprimario estuvo presente en el (42%) y el predominante en este grupo fue el fibronodular (46,80%). El patrón normal estuvo presente en el 14,40%. La curación se alcanzó en el 64,40%, el fracaso terapéutico fue del 1,10% y la muerte relacionada a la tuberculosis fue del 9,60%.

3.- Los hallazgos radiológicos se caracterizaron por:

3.1.- Dos tercios de los pacientes presentaron un patrón postprimario. Entre estos el más frecuente fue el infiltrado del lóbulo superior y el infiltrado pulmonar. La cavitación estuvo presente en un 13,47% y fue más frecuente en pacientes con CD4+ superior 200×10^9 .

3.2.- Un tercio presentaron un patrón primario y entre ellos los más frecuentes fueron el miliar y linfadenopático. Este grupo de pacientes presentaban niveles de CD4+ inferior a 200×10^9 .

3.3.- En el 10,35% de los pacientes con tuberculosis con afectación pulmonar presentaron un patrón radiológico normal.

4.- Al evaluar el estado inmunológico podemos decir que el 81,90% de los pacientes (463) presentaban cifras de CD4+ por debajo de 200×10^9 , clínicamente concordante con los estados avanzados de la historia natural de la enfermedad y a los estadios C3, B3 y A3 de la clasificación del CDC de Atlanta. Ambos grupos presentaron características similares en cuanto al tiempo evolutivo, manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad. Sin embargo, el diagnóstico de tuberculosis diseminada y de afectación de localizaciones inhabituales fue más frecuente en el grupo con un mayor grado de inmunosupresión. La radiografía de tórax el grupo CD4+ superior a los 200×10^9 presentó con mayor frecuencia el patrón de cavitación y derrame pleural. El grupo con CD4+ inferior a 200×10^9 se caracterizó por presentar un patrón miliar o fibronodular.

5.- El diagnóstico se realizó en la mayoría de los casos, con compromiso pulmonar, a través de la tinción de Z-N y cultivo de las muestras respiratorias (esputos, aspirado gástrico y lavado bronquio alveolar) y en los casos de compromiso extrapulmonar por medio de punción-aspiración con aguja fina y biopsia. En el ADA constituyó un punto de apoyo importante en los casos de diagnóstico difícil.

6.- Al evaluar la farmacoresistencia se observó:

6.1.- La resistencia total a los fármacos antituberculosos estuvo presente en el 9,60% (30) de los casos.

6.2.- La resistencia primaria fue de 4,50% y la resistencia adquirida fue de 23,18%.

6.3.- La multiresistencia estuvo presente en 1,60% de los casos.

7.- Los eventos adversos estuvieron presentes en el 10,73% de los casos, aparentemente no relacionados con la coinfección por el virus de la hepatitis C. Sin embargo, se precisan de estudio específicos para evaluar y analizar la contribución del virus de la hepatitis C en la toxicidad del tratamiento antituberculoso.

8.- En este grupo de pacientes a lo largo del periodo estudiado, hemos observado un progresivo descenso en la incidencia de la coinfección de la tuberculosis y el VIH. A pesar de todo seguimos estando por encima de las cifras observadas en otros países de nuestro entorno.

ANEXOS

ANEXO A .- CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL
VIH DEL CDC DE ATLANTA

Enfermedades que definen la inclusión en la categoría B:

1. Angiomatosis bacilar
2. Muguet (candidiasis oral)
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
4. Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma *in situ*
5. Fiebre ($> 38,5$ °C) o diarrea de mas de 1 mes de evolución
6. Leucoplasia oral vellosa
7. Herpes zoster (2episodios o 1 episodio que afecte mas de un dermatoma)
8. Púrpura trombocitopenica idiopatica
9. Listeriosis
10. Enfermedad inflamatoria pélvica sobre todo si se complica con abscesos tuboovaricos
11. Neuropatía periférica.
12. Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH-1

Enfermedades que definen la inclusión en la categoría C:

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cervix invasivo
4. Coccidioidomicosis diseminada en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares.
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiasis, con diarrea de mas de 1 mes de evolución
7. Infección por Citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes.
8. Retinitis por CMV
9. Encefalopatía por VIH.
10. Infección por Herpes simplex que cause una ulcera mucocutaneas de mas de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecte a un paciente de mas de 1 mes.
11. Histoplasmosis diseminada
12. Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
13. Sarcoma de Kaposi
14. Linfoma de Burkitt o equivalente.
15. Linfoma inmunoblastico o equivalente
16. Linfoma cerebral primario
17. Infección por *M avium complex* o *M kansasii* diseminada o extrapulmonar
18. Tuberculosis pulmonar.
19. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
21. Neumonía por *P carinii*
22. Neumonía recurrente
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24. Sepsis recurrente por especies de *salmonella*
25. Toxoplamosis cerebral
26. Síndrome de desgaste

**ANEXO B.- CLASIFICACION DE PERSONAS EXPUESTAS Y/O
INFECTADAS POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS***

ESTADO	CARACTERISTICAS
0	No hay exposición a la tuberculosis. No-infección. Las personas en esta categoría no tienen historia de exposición. PPD negativo
1	Exposición a la tuberculosis no evidencia de infección. La persona es esta categoría tiene una historia de exposición, pero tiene un PPD negativo
2	Infección latente de tuberculosis sin enfermedad. Son personas con historia de exposición, PPD positivo y estudio bacteriológico negativo
3	Tuberculosis clínicamente activa. Las personas de esta categoría deberán tener evidencia clínica, bacteriológica y radiológica de tuberculosis. Permaneciendo en esta categoría hasta que no se complete un tratamiento antituberculoso efectivo.
4	Tuberculosis clínicamente inactiva. Define a este grupo historia previa de tuberculosis o hallazgos anormales en la radiografía, con PPD positivo, estudio bacteriológico negativo y sin evidencia de enfermedad activa.
5	Sospecha de tuberculosis. En este grupo se encuentran las personas que se considera el diagnóstico de tuberculosis, tenga o no tratamiento antituberculoso. Hasta que se complete los procedimientos diagnóstico.

ANEXO C.- DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS VIRICA

VIRUS DE LA HEPATITIS	DETECCION DE ANTIGENOS	DETECCION DE ANTICUERPOS GLOBALES	DETECCION DE GENOMA
B	AgHbs: infeccion actual con o sin replicacion viral	Anti-Hbs y anti-Hbc: infección pasada (inmunidad)	DNA-VHB: replicacion viral activa
C		Anti-HVC: infección actual (aguda o crónica) o pasada	RNA-VHC: replicacion viral activa (aguda o crónica)
D	AgHD: primero días de la infección aguda	Anti-HVD: infección actual aguda o crónica	

Comentarios: Los marcadores serologicos deben correlacionarse con la clínica del paciente.

ANEXO D.- ESCALA GRADUADA DE TOXICIDAD DE NIAID

HEMATOLOGIA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
HEMOGLOBINA	8.0-9.4 g/dl	7.0-7.9 g/dl	6.0-6.9 g/dl	<6.0 g/dl
NEUTROFILOS TOTALES	1000-1500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/mm ³	<500/mm ³
BILIRRUBINA	1.3-1.8 mg/dl	1.9-3 mg/dl	3.1-6 mg/dl	>6 mg/dl
AST	M: 45 – 90 U/L F: 43 – 85 U/L	M: 91 – 180 U/L F: 86 – 170 U/L	M: 181 – 360 U/L F: 171 – 340 U/L	M: > 360 U/L F: > 340 U/L
ALT	M: 54 – 108 U/L F: 43 – 85 U/L	M: 109 – 215 U/L F: 86 – 170 U/L	M: 216 – 430 U/L F: 171 – 340 U/L	M: > 430 U/L F: > 340 U/L
FOSFATASAS ALCALINAS				
FEMENINO: 15 – 59 A	138 – 275 U/L	276 – 550 U/L	551 – 1100 U/L	> 1100 U/L
> 59 A	144 – 288 U/L	289 – 575 U/L	576 – 1150 U/L	> 1150 U/L
MASCULINO: 15 – 20 A	313 – 625 U/L	626 – 1250 U/L	1251 – 2500 U/L	> 2500 U/L
21 – 59 A	138 – 275 U/L	276 – 550 U/L	551 – 1100 U/L	> 1100 U/L
> 59 A	144 – 288 U/L	289 – 575 U/L	576 – 1150 U/L	>1150 U/L

VALORES PARA PACIENTES CON NIVELES BASALES ELEVADOS (≥ 2 x NIVEL SUPERIOR NORMAL)

AST	M: 180 – 252 U/L F: 170 – 238 U/L	M: 253 – 360 U/L F: 239 – 340 U/L	M: 361 – 540 U/L F: 341 – 510 U/L	M: > 540 U/L F: > 510 U/L
ALT	M: 215– 301 U/L F: 170 – 238 U/L	M: 302 – 430 U/L F: 239 – 340 U/L	M: 431 – 645 U/L F: 341 – 510 U/L	M: > 645 U/L F: > 510 U/L
FOSFATASAS ALCALINAS				
FEMENINO: 15 – 59 A	550 – 770 U/L	771 – 1100 U/L	1101 – 1650 U/L	> 1650 U/L
> 59 A	575 – 805 U/L	806 – 1150 U/L	1151 – 1725 U/L	> 1725 U/L
MASCULINO: 15 – 20 A	1250 – 1750 U/L	1751 – 2500 U/L	2501 – 3750 U/L	> 3750 U/L
21 – 59 A	550 – 770 U/L	771 – 1100 U/L	1101 – 1650 U/L	> 1650 U/L
> 59 A	575 – 805 U/L	806 – 1150 U/L	1151 – 1725 U/L	>1725 U/L

ANEXO E.- ESCALA GRADUADA DE TOXICIDAD DE NIAID

CLÍNICOS	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
DISNEA	Disnea significativa con el ejercicio	Disnea con un nivel de actividad normal	Disnea en reposo	Requiere soporte ventilatorio
FUNCIÓN CARDICA	-----	Síntomas con actividad física normal. Leve limitación	Síntomas con actividades físicas normales	Síntomas en reposo
HIPERTENSION	20 – 25% de aumento del nivel basal sistólico	26 – 30% de aumento del nivel basal sistólico	31 – 40% de aumento del nivel basal sistólico	>40% de aumento del nivel basal sistólico
HIPOTENSION	20 – 25% de disminución del nivel basal sistólico	26 – 30% de disminución del nivel basal sistólico	31 – 40% de disminución del nivel basal sistólico	<40% de disminución del nivel basal sistólico
NAUSEAS	Leve o transitorio, manteniendo una ingesta razonable de alimentos	Moderado discomfort. Alguna limitación de la ingesta de alimentos	Severo discomfort; mínima ingesta de alimentos 3 o más al día	Amenazante para la vida, incapaz de ingerir líquido o ningún alimento en 72 h
VOMITOS	Leve o transitorio; 2 - 3 episodios en 24 h ó 1 a 2 episodios por día < semana	Moderados o persistente; 4 -5 episodios en 24 h ó 1-2 episodios por día > semana	Severos; vómitos de todo en 24 h o hipotensión ortostática	Amenazante para la vida. Shock hipotensivo
DOLOR ABDOMINAL	Leve o transitorio	Moderado no requiere terapia	Severo requiere analgésico	Severo signos de irritación peritoneal
REACCION ALERGICA	Prurito sin Rash	Urticaria localizada	Urticaria generalizada, angioedema	Anafilaxis
OTRAS TOXICIDADES	Transitoria o leve discomfort; no limita la actividad; no requiere terapia	Leve a moderado impacto en la actividad normal; requiere alguna asistencia médica	Marcado impacto en la actividad; requiere alguna asistencia médica	Completa discapacidad; requiere una asistencia significativa y/o hospitalización

ANEXO F.- VALORES NORMALES DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

HEMATOLOGIA	Varones	Mujeres
HEMOGLOBINA	13,1-16,3 g/dl	12,1-14,3 g/dl
NEUTROFILOS TOTALES	35 - 75%	35 - 75%
LINFOCITOS	20 - 50%	20 - 50%

QUIMICA SERICA

BILIRRUBINA TOTAL	0,3 - 1,0 mg/dl	0,2 - 1,0 mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA	0,1 - 0,6 mg/dl	0,1 - 0,6 mg/dl
Transaminasa AST	12 - 40 U/L	10 - 30 U/L
Transaminasa ALT	8 - 44 U/L	7 - 34 U/L
FOSFATASAS ALCALINAS	78 - 110 U/L	20 - 90 U/L
Valores 1993 - 1998	138 - 230 U/L	126 - 220 U/L
1986 - 1993	144 - 250 U/L	135 - 225 U/L
GAMMAGLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)	9 - 44 U/L	6 - 30 U/L
LACTICO DESHIDROGENASA (LDH)	100 - 250 U/L	100 - 250 U/L
VSG	0 mm/h	0 mm/h

INMUNOLOGÍA	Porcentaje	Valores 10E9/L
Linfocitos CD8+	13 - 41	190 - 1140
Linfocitos CD4+	31 - 60	410 - 1590

CARGA VIRAL INDETECTABLE

2000	< 80
1998 - 2000	< 200
1997- 1998	< 4000

ANEXO G.- Recogida de datos

N°

IDENTIFICACION

NHC

EPI

Apellidos:

Nombre:

Sexo: 1. - masculino 2. - femenino

Fecha de nacimiento:

EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOSIS:

	POSITIVO	NEGATIVO	DESCONOCIDO	NO REALIZADO
PPD PREVIO				
PPD ACTUAL				
R FAMILIAR				
R CONTACTO				

Profilaxis: 1. -Sí 2. - NO 3. - Desconocido

Tratamiento 1. - H 2. - RZ 3. - HR 4. - RbZ 5. - Otros

Clasificación Clínica de TBC: 0- 1--2 – 3 – 4 – 5

Patologías Asociadas:

Hepatitis: 1. - NEGATIVO 2. - NOFILADA 3. - POR HISTORIA 4. - FILIADA 5. - NOREALIZADO

6. - HEPATOPATIA CRONICA

MARCADORES	POSITIVO	NEGATIVO	DESCONOCIDO	NO REALIZADO
Hbe Ag				
Hbs Ag				
Anti-Hbe				
DNA HBV				
Anti-HCV				
RNA HCV				
Anti-HDV				

EPIDEMIOLOGIA VIH:

Fecha de Dx:

Grupo de Riesgo:1.- HOMO 2.- HETERO 3.- BISEXUAL 4.- ADVP 5.-HEMOFILIA 6.- TRANS

7.- OTROS 8.- DESCONOCIDO

Estadio: A B C
1 2 3

ESTADIAJE CLINICO: 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8

ENFERMEDADES OPORTUNISTA: 1.- SÍ 2.-NO CUALES?

Profilaxis: 1.- SÍ 2.- NO 3.- DESCONOCIDO Típo:

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: 1.- SI 2.- NO 3.- DESCONOCIDO
AZT – DDI – DDC – 3TC – D4T – NVP – EFV – SQV – RTV – INV – NFV

TUBERCULOSIS ACTUAL:

F.inicio: F.ingreso: F.Dx:
Tiempo

TBC: pulmón – pleura – ganglionar – gastrointestinal – SNC – genitourinario – suprarrenal – osteoarticular- pericardio - otros

SINTOMAS: fiebre- tos – expectoración- perdida de peso – sudaciones - dolor torácico – cefalea nauseas y vómitos – alt edo. Mental – dolor abdominal – otros

SIGNOS: respiratorios – meningeos – déficit neurológico – convulsiones – hepatomegalia – esplenomegalia – adenopatias – otros

ANALITICAS:

Hb	Leu	Lin	GOT	GPT	FA	GGT	LDH	BT	BD	VSG	CD4	CD8	CV

RADIOLOGIA:

Rx torax: 1.- normal 2.- anormal Afección: bilateral unilateral pleural mediastino

Primarias	Post-primaria
Consolidación	infiltrado Lob sup
Atelectasia	cavitacion
Linfoadenopatias	fibronodular
Derrame pleural	bronquiectasia
Milliar	engrosamiento pleural
	Retracción hilar

MICROBIOLOGIA:

	POSITIVO	NEGAATIVO	NO REALIZADO	DESCONOCIDO
	BAAR CULTIVO	BAAR CULTIVO	BAAR CULTIVO	BAAR CULTIVO
ESPUTO				
BAL				
ASP GASTRICO				
Bx GAANGLIO				
OTRAS				

LÍQUIDOS:

Fecha	Clase	Glucosa	Protei	ADA	LDH	Leuco	Linfo	Z-N	cultivo

Micobacteria: tuberculosis- Avium – Kansassi – otro – No determinado

Antibiograma: SI NO DESCONOCIDO RESISTENCIA: H – R – E – Z – SENSIBLE – OTROS

CITOLOGIA:

Localización:
concluyente

Resultado: 1.- SI 2.- NO 3.- No

TRATAMIENTO:

F inicio:

1.- RHZ 2.- RHZE 3.- RHZS 4.- RHE 5.- RHS 6.- RbHZ 7.- RbHZE 8.-RbHZS 9.-RbHE 10.- RbHS
11.- RbZE 12.-HZE 13.- RZE 14.- OTROS

CAMBIO DE Tto: 1.-SI 2.- NO CAUSA

Nvo. Tto fecha:

1.- RHZ 2.- RHZE 3.- RHZS 4.- RHE 5.- RHS 6.- RbHZ 7.- RbHZE 8.-RbHZS 9.-RbHE 10.- RbHS
11.- RbZE 12.-HZE 13.- RZE 14.- OTROS

ACONTECIEMIENTOS ADVERSOS:

TIPO 1.- GRAVE 2.- NO GRAVE CAUSA: 1.-SR 2.- PNR 3.-POSI R 4.-PROB R

TOXICIDAD: R H Z E S OTROS

Clinica: alergia – nauseas – vómitos – fiebre – diarrea – dolor abdominal – otros

GRADO: 1 2 3 4

	Hb	HTO	Leuc	Linfo	GOT	GPT	FA	LDH	BT	BD
Inicial										
Final										

GRADO: 1 2 3 4

Dx:1.- hepatitis 2.- Colestasis 3.- Intolerancia 4.- Otros

MONITORIZACION:

Episodio: 1.- Primer episodio 2.- Recaída 3.- Reinfeción 4.-Desconocido

Evolución: 1.- curación 2.- abandono de Tto. 3.- exitus relacionado
4.- exitus no relacionado 5.- desconocido 6.- otros

F. exitus

Causa:

FU Visita:

Diagnostico anatómico: 1.- pulmonar 2.- extrapulmonar 3.- diseminada

Clasificación: 0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5

OBSERVACIÓN:

ANEXO H.- DISTRIBUCIÓN DE LOS EPISODIOS POR GRUPO DE EDADES:

Grupo por edades	Número	Porcentaje (%)
< - 20	12	2,0
21 – 25	81	13,2
26 – 30	190	30,9
31 – 35	184	29,9
36 – 40	72	11,7
41 – 45	33	5,4
46 – 50	16	2,6
51 – 55	6	1,0
55 - >	21	3,4
Total	615	100,0

**ANEXO I.- NÚMERO TOTAL DE CASOS DE TUBERCULOSIS Y
NÚMERO DE CASOS DE COINFECCIÓN DE TUBERCULOSIS Y VIH
EN HOSPITAL GENERAL HOSPITAL VALL D'HEBRON. 1987 – 2000.**

Año	Nº total de casos TB	Nºcasos TB-VIH	Porcentajes
1987	188	13	6,91
1988	259	34	13,13
1989	279	46	16,49
1990	304	52	17,11
1991	319	77	24,14
1992	276	50	18,12
1993	315	81	25,71
1994	302	59	19,54
1995	293	61	20,82
1996	307	44	14,33
1997	170	39	22,94
1998	261	27	10,34
1999	237	14	5,91
2000	200	11	5,50

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- CDC. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1999; 48 (No RR-10).
- 2.- ONUSIDA/OMS-2000. La epidemia de SIDA: situación en diciembre 2000. <http://www.unaids.org>.
- 3.- ONUSIDA/OMS-2000. Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA. Junio 2000. <http://www.unaids.org>
- 4.- Piot P, Laga M, Ryder RW, et al. The global epidemiology of HIV infection: continuity, heterogeneity and change. J Acquir Immune Defic Syndr.1990;3:403-412.
- 5.- CDC. 1999 USPHS/IDSA Guidelines for national human immunodeficiency virus cases surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1999; 48(RR-13).
- 6.- Anzala OA, Nagelkerke NJ, Bwayo JJ, et al. Rapid progression disease in African sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. J Infect Dis 1996;173:1529-1532.
- 7.- Gazzard B. Tuberculosis, HIV and the developing world. Clin Med 2001;1:62-68.
- 8.- Hira SK, Dore GJ, Sirisanthana T. Clinical spectrum of HIV/AIDS in the Asia-Pacific region. AIDS 1998;12 suppl B:S145-154.

- 9.- Gourevitch MN. Epidemiología del virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida: tendencias actuales. *Med Clin North Am* 1996;6:1181-1197.
- 10.- Crespo MP, Heli-Corral R, Alzate A, Carrasquilla G, Sanchez N. Mycobacterial infections in HIV-infected patients in Cali, Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 1999;6(4):249-255.
- 11.- European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. Surveillance in Europe. Mid-year report 2000.2000;Nº 63. <http://www.ceses.org>.
- 12.- Miller V, Mocroft A, Reiss P, Katlama C, Papadoulos A, et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antirretroviral therapy, and HVI-1 disease progression: Results from the EuroSIDA study. EuroSIDA study group. *Ann Intern Med.* 1999;130:570-577.
- 13.- Center for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report, 2000;12(1):1-41.
- 14.- Update: trends in AIDS incidencia – United States, 1996. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:861-867.
- 15.- Ocaña I, Bejarano E, Ruiz I, et al. Estudio clínico epidemiológico de los primero 31 casos de SIDA en un Hospital General. *An Med Intern (Madrid)* 1987;4:532-540.
- 16.- Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia del SIDA en España, situación a 31 de Marzo de 1999. Informe Trimestral Nº 1.1999.

- 17.- García de Olalla P, Caylá JA, Brugal MT, Galdós H, Jansa JM, Clos JR. Evolución de la Mortalidad y supervivencia del SIDA en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)*1999;133:169-170.
- 18.- Casabona J. ¿SIDA o infección por el VIH?. Implicaciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*1999;112:335-336.
- 19.- Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia del SIDA en España. Balance de la epidemia a 31 de Diciembre de 2000. Informe semestral Nº 2.2000.
- 20.- Jansa JM, Serrano J, Caylá JA, Vidal R, Ocaña I, Español T. Influence of the human immunodeficiency virus in the incidence of tuberculosis in a cohort of intravenous drug users: effectiveness of anti-tuberculosis chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(2):1-7.
- 21.- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Lowekess M, Furher J, Satten G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
- 22.- Castilla J. SIDA: ¿Más y mejor vida?. *Med Clin (Barc)* 1999;113: 171-172.
- 23.- Hogg RS, Heath KV, Yip B, Graib K, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antirretroviral therapy *JAMA* 1998;279:450-454.
- 24.- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352:1725-1730.
- 25.- Sontang S. AIDS and its metaphors. 1 ed. ISBN 84-7669-89.1989.

- 26.- World Health Organization. Tuberculosis a global emergency. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. Publication WHO/TB/96.145.
- 27.- Koch A. The global TB situation and the control strategy of the WHO. *Tubercle* 1991;72:1-6.
- 28.- Raviglione MC, Snider JR, Kochi A. Global Epidemiology of the tuberculosis. Morbidity and Mortality of Worldwide Epidemic. *JAMA* 1995;273:220-226.
- 29.- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-686.
- 30.- Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997; 11 (suppl B): S115-S123.
- 31.- Chintu C, Mwinga A. An African perspective on the threat of tuberculosis and HIV/AIDS – Can despair be turned hope. *Lancet* 1999;353:997.
- 32.- Davies MA. The changing face of tuberculosis: New challenge to the developing world. *TB focus*. Available from: [URL:http://www.priory.com/cmoltbanga.htm](http://www.priory.com/cmoltbanga.htm).
- 33.- Carré N, Prins M, Mayer L, et al. Has the rate of progression to AIDS changed in recent years?. *AIDS* 1997; 11:1611-1618.
- 34.- Spence DPS, Hotchkiss J, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and Poverty. *BMJ* 1993; 307:759-761.

- 35.- Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 2000; 55: 887-901.
- 36.- Center for Disease Control and Prevention: Tuberculosis Morbidity-United States 1995. *MMWR* 1996;45:365-370.
- 37.- Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994; 272: 535 – 539.
- 38.- Center for Disease Control and Prevention: Tuberculosis Elimination Revisited: Obstacles, Opportunities and Renewd Commitment Advisory Council for the Elimination of de Tuberculosis (ACET). *MMWR* 1999;48(RR09):1-13.
- 39.- Center for Disease Control Council for Elimination of Tuberculosis 1992. Prevention and control of tuberculosis in USA communities with at risk minority populations. *MMWR* 1993; 41(RR-05):1-11.
- 40.- McDermontt LJ, Glassroth J. Tuberculosis Natural History and Epidemiology. *Dis Moth* 1997;37:131-155.
- 41.- Telzak EE. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus infection. *Med Clin North Am.* 1997; 81: 345-360.
- 42.- Center for Disease Control. Reported tuberculosis in the United States, 1996. Atlanta, GA: US Departament of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1997:5.

- 43.- Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiology methods. *N Engl J Med* 1994;330:1703-1709.
- 44.- Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis en New York City: HIV homelessness and decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745-748.
- 45.- Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Inter Med* 1997;126:123-132.
- 46.- Center for Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47(RR-20):1-55.
- 47.- WHO Report on the Tuberculosis Epidemic 1996. TB groups at risk. WHO Geneva 1996.
- 48.- Ravioglione M, Sudre P, Rieder H, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis Western Europe: Epidemiology situation in 114 countries. WHO/TB/92.170.
- 49.- Caminero JA. Situación Actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:371-374.
- 50.- Rey R, Auxina V, Casal M, Cayla J, March P, Moreno S, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario con respecto a los países en desarrollo. *Med Clin (Barce)* 1995; 105:703-705.

- 51.- March P, García A. Tuberculosis y SIDA 15 años después (1981-1996): nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 628-634.
- 52.- Grupo de trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto de Investigación en Tuberculosis (PMIT), *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 530-537.
- 53.- Cayla JA, García de Olalla P, Galdós-Tangüis H, Vidal R, López-Colomé J, Gatell JM, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS* 1996; 10: 95-100.
- 54.- Grupo de trabajo del PMIT. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 2: 151-156.
- 55.- Hernando-Briongos. Epidemiología y control de la tuberculosis en II.PP. *Rev Esp Sanid Penit* 1999; 1:119-120.
- 56.- March F. Análisis de la transmisión de la tuberculosis en la población penitenciaria. *Rev Esp Sanid Penit* 1999; 1: 146-148.
- 57.- García-guerrero J, Vera E. Influencia de la tuberculosis en los casos de SIDA detectados en un centro penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit* 1998; 1: 21-24.
- 58.- García-Vidal J, Bárcenas-Vallés I. TITL en coinfectados en un centro Penitenciario. Taller sobre casos importados de SIDA-Tuberculosis. UITB-2001. *Enf Emerg* 2001; 3: 148-150.
- 59.- Romero M. Monitorización de la quimioprofilaxis en los centros penitenciarios. *Rev Esp Sanid Penit* 1999; 1: 82-84.

60.- Vall M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parrón I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS* 1997; 11: 499-505.

61.- Cayla JA, Galdós-Tangüis H, Jansà M, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 608-615.

62.- Grup de treball del PMIT a Catalunya. La tuberculosis a Catalunya: Resultats del Projecte Multicèntric d'Investigació sobre Tuberculosi. Departament de Sanitat y Seguretat Social. Direcció General de Salut Pública. 1ra ed. Barcelona; 2000.

63.- Galdós-Tangüis H, Cayla JA, Jansà M, García de Olalla P, Brugal T. La Tuberculosi a Barcelona. Informe 1997. Programa de Prevenció y control de la Tuberculosi de Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut Pública; 1998.

64.- Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Cayla JA, Jansà M. La Tuberculosi a Barcelona. Informe 1998. Programa de Prevenció y control de la Tuberculosi de Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut Pública; 1999.

65.- Bertrán MJ, Cayla JA, García de Olalla P, Vallès X, Galdós-Tangüis H. La Tuberculosi a Barcelona. Informe 1999. Programa de Prevenció y control de la Tuberculosi de Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut Pública; 2000.

- 66.- Rius C, Cayla JA, García de Olalla P, Vallès X, Jansà J. La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2000. Programa de Prevenció y control de la Tuberculosis de Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut Pública; 2001.
- 67.- Pina JM, López JL, Miret P. Memoria 2000. La tuberculosis a la Regió Sanitaria Centre del 1986-2000. Programa de la Tuberculosis. Regió Sanitaria Centre. Institut Català de la Salut. 2002.
- 68.- Mims C, Playfair, Roit I, Wakelin D, Williams R. Editors. Medical Microbiology. London. 1998.
- 69.- Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In Mandell G Benneett J, Dolin R, Editors. Principles end Practice of infectious Diseases. 5th ed. Philiadelphia: raven press;2000. p 2576-2607.
- 70.- Inderlied C. Micobacteria. In Armstrong D, Cohen J, Editors. Infectious Diseases. 2nd ed. London: raven press; 1999. p 22.1-22.20.
- 71.- Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. Procedimientos en la Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfemedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Picazo J. editor. Casal M coord. Sociedad Española de Enfemedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid;1999. sección 9.
- 72.- Ravioglione M, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. Lancet 1997; 350: 624-629.
- 73.- Center for Disease Control. Tuberculosis morbitdiy in the United States, 1996. MMRW 1997; 46(30): 695-700.

- 74.- Center for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. MMWR 1994; 43 (RR-13): 1-132.
- 75.- Sepkowitz KA, Raffali J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS Era. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 180-189.
- 76.- American Thoracic Society. 1994. Treatment of tuberculosis and tuberculosis in infection adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.
- 77.- Byrd T. Tumor necrosis tumoral α (TNF α) promotes growth of virulent *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes. J Clin Invest 1997; 10: 2518-2529.
- 78.- Poli G, Bressler P, Kinter A, Duh E, Timmer WC, Rabson A, Shawn-Justement J, et al. Interleukin-6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and synergy with tumor necrosis factor α by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. J Exp Med 1990; 172: 151-158.
- 79.- Bocchino M, Sanduzzi A, Bariffi F. *Mycobacterium tuberculosis* and HIV co-infection in lung: synergic immune dysregulation leading to disease progresión. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55: 381-388.
- 80.- Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, Berezovskaya A, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. J Clin Inves 2000; 105: 1317-1325.
- 81.- Lawn SD, Shattocck RJ, Acheampong JW, Lal RB, Folks TM, Griffin GE, Butera ST. Sustained plasma TNF-alpha and HIV-1 load despite resolution of

other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS* 1999; 13: 2231-2237.

82.- Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NMH, Vlahov D, Klein RS, Munsiff SS, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. *J Immunol* 1996; 157: 1271-1278.

83.- Bentwich Z, Martens G, Torton D, Lal A, Lal RB. Concurrent infection and HIV pathogenesis. *AIDS* 2000; 14:2071-2081.

84.- Steyn A, Chan J, Mehra V. Recent developments in mycobacterial research. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 415-429.

85.- Nakata K, Rom WN, Honda Y, Condos R, Kanegasaki S, Cao Y, Weinden M. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 996-1003.

86.- Toossi Z. The inflammatory response in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Arch Immunol Therap Experimen* 2000; 48: 513-519.

87.- Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:129-135.

88.- Dayle CL, Small PM, Schechter GF, Schoolink G, McAdam R, Phil D, Jacobs W, Hopewell P. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-235.

89.- Munsiff SS, Alpert PL, Gourevitch MN, Chang CJ, Klein RS. A prospective study of tuberculosis and HIV disease progression. *J Acquir Immune Def Syndr* 1998; 19: 361-366.

90.- Powderly W. The interaction of opportunistic infections and HIV replication. *AIDS* 1999; 13: 1603-1606.

91.- Blower SM, McClean AR, Porco TC, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med* 1995;1: 815-821.

92.- Blower SM, Small PM, Hopewell PC, Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for and old problem. *Science* 1996; 273: 497-500.

93.- Valway SE, Sanchez MP, Shinnick TF, et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*, *N Engl J Med* 1998; 338: 663-669.

94.- Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Fausset P, Ippolito G. Impact of HIV epidemic on the spread of other disease: the case of tuberculosis. *AIDS* 2000; 14 (suppl3): S47-S56.

95.- Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G for the Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi ed AIDS. Risk factor for the tuberculosis in HIV-infected subjects: a prospective cohort study. *JAMA* 1995; 274: 143-148.

96.- Surtherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976; 19: 1-63.

97.- Comunidad de Madrid. Grupo de trabajo de PMIT. La tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III, 1999.

98.- Beher MA, Warren SA, Salamon H, et al Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast Bacilli. Lancet 1999; 353: 444-449.

99.- Doenhoff MJ. Granulomatous inflammation and the transmission of infection: schistosomiasis and tuberculosis too? Immunol Today 1998; 19: 462-467.

100.- Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, et al. Comparative histopathological study of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. Tuberc Lung Dis 1996; 77: 244-249.

101.- Walker PA, White DA. Enfermedad Pulmonar. Tratamiento del paciente infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Partel. Med Clinc North Am 1996;6:1181-1197.

102.-. Kramer F, Modilevsky T, Walianny AR, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1990; 89: 451-456.

103.- Standaert B, Niragira F, Kalende P, et al. The association of tuberculosis and HIV-1 in Burundi. AIDS Res Hum Retroviruses 1989; 5: 247-251.

104.-Cayla J, Garcia de Olalla P, Galdos-Tanguis H, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. AIDS 1996; 10:95-100.

- 105.- Espinal MA, Perez EN, Baez J, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. Lancet 2000; 355: 275-280.
- 106.- World Health Organization Global tuberculosis control. WHO Report 2000. WHO/CDS/TB/2000.275. Geneva: World Health Organization.
- 107.- Coronado VG, Beck-Sague CM, Hutton MD, et al. Transmission of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. J Infect Dis 1993; 168: 1052-1055.
- 108.- Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. N Engl J Med 1995; 332: 92-98.
- 109.- Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV infected patients. JAMA 1992; 267: 2632-2635.
- 110.- Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49 RR-6:1-54
- 111- Center for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Elimination Revisited: Obstacles, Opportunities and a Renewd Commitment Advisory Council for the Elimination. MMWR 1999; 48 RR-9:1-13.
- 112.- Zumla A, Malon P, Herderson J, Grange JM. Impact of HIV infection on tuberculosis. Postgrad Med J 2000; 76: 259-268.

113.- Huebner RE, Castro KG. The changing face of tuberculosis. *Ann Med* 1995; 46: 47-55.

114.- Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: Derivation of a Pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115: 1248-1253.

115.- Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Perspective on the Past Decade. *Clin Infec Dis* 1996; 22: 683-704.

116.- Alpert PL, Munsiff SS, Gourevith BG, Klein RS. A Prospective Study of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection: Clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infec Dis* 1997; 24: 661-668.

117.- Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, Dunbar S, Goodnigh-White S, LoBue PA, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA* 2000; 283: 639-645.

118.- Scott B, Schmid M, Nettleman MD, Early identification of inpatients with high risk for tuberculosis *Arch Inter Med* 1994; 154: 326-330.

119.- Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalised patients. *Chest* 1985; 87: 770-774.

120.- Stead WW, Kerby G, Schlueter DP, Jordahl CW. The clinical spectrum primary tuberculosis in adults. *Ann Intern Med* 1968; 68: 731-745.

- 121.- Barnes PF, Le HQ, Davidson PT. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1369-1391.
- 122.- Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary tuberculosis en the United Stated. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1913-1916.
- 123.- Gutman LT. Extrapulmonary tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis*1993; 4: 250-260.
- 124.- Thornton GF, Extrapulmonary Tuberculosis excluding the central nervous system. In Rossman MD, MacGregor RR, editors *Tuberculosis*. New York: McGraw Hill. 1995.
- 125.- Alvarez S, McCeba WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experiencie at Boston City and other Hospitals. *Medicine* 1984; 63: 25-55.
- 126.-Lobue PA, Catanzaro A. Diagnosis of tuberculosis. *Tuberculosis Part II Dis Moth* 1997; 4: 185-246.
- 127.- Dandapat MC, Mishra BM, Dash SP, et al Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br J Surg* 1990; 77: 911-912.
- 128.- Lau Sk, Wei WI, Hsu C, et al. Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otol* 1990; 104: 24-27.
- 129.- Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MW. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 601-605.

130.- Rubins JB, Coline GL. Evaluating pleural effusions. *Postgraduate Medicine* 1999; 105: 780-791.

131.- Seibert AF, Haynes J, Middleton R, et al. Tuberculosis pleural effusion: twenty-years experience. *Chest* 1991; 99: 883-886.

132.- Bartter T, Santarelli R, Akers SM, et al. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1995; 107: 592-597.

133.- Ocana I, Martinez- Vazquez JM, Segura RM, et al. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.

134.- De Wit D, Martens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedure for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 262-267.

135.- Querol JM; Minguez J, Garcia-Sanchez E, et al Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase PCR reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-1988.

136.- Relkin F, Aranda C, Garay S, et al. Pleural tuberculosis and HIV infection. *Chest* 1994; 105: 1338-1341.

137.- Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using biologic parameters adenosine desaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-465.

138.- Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991; 70: 384-397.

- 139.- Berenger J, Moreno S, Laguna F et al. Tuberculous meningitis in patients with the human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-672.
- 140.- Dubé MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without the human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 520-524.
- 141.- McArthur JC, Harrison DM. Cerebral infections in AIDS: Mycobacterial and other bacterial infections. *Infect Med* 1997; 14: 162-168.
- 142.- Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-patients: cerebral fluid análisis by the polymerase Chain reaction. Editorial review. *AIDS* 1997; 11: 1-17.
- 143.- Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ocana I, et al. Activity of adenosine desaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 603-607.
- 144.- Lin J, Narn H, Hsu T, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *J Neurol* 1995; 242: 147-52.
- 145.- Jinkins JR, Gupta R, Chang KG, et al. MR imaging of central nervous system tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 753-769.
- 146.- Ergin G, Acunas B, Acunas G, Mehtap T. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics* 2000; 20: 471-488.
- 147.- Walot I, Miller BL, Chang L, Mehringer M. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 906-919.

148.- Whiteman M, Espinoza L, Donovan J, Bell MD, Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: Clinical and radiographic findings. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1319-1327.

149.- Almirante B, Azuaje C, Sánchez L, Martín-Casabona N, et al. Meningitis tuberculosa: Estudio comparativo en relación con la coinfección por VIH. Abstract IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Santiago de Compostela. España. Mayo 2000.

150.- Simon H, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al. Genitourinary tuberculosis clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-420.

151.- Chistensen WI. Genitourinary tuberculosis: review 102 cases. *Medicine* 1974; 53: 377-390.

152.- Saw KC, Hartfall WG, Rowe R. Tuberculous prostatitis: nodularity may simulate malignancy. *Br J Uro* 1993; 72: 249.

153.- Saracoglu O, Mungan T, Tanzer F. Pelvic tuberculosis. *Int J Obstet* 1992; 37: 115-120.

154.- Prout S, Benatar SR. Disseminated tuberculosis: a study of 62 cases. *S Afr Med J* 1980; 58: 835-842.

155.- Kwong JS, Carigna S, Kang E, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest* 1996; 110: 339-342.

- 156.- Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583-590.
- 157.- Hill AR, Premkumar S, Brustein S, et al. Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1164-1170.
- 158.- Kinoshita M, Ichikawa Y, Koga H, et al. Re-evaluation of bone marrow aspiration in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1994; 106: 690-692.
- 159.- Comer GM, Mukherjee S, Scholes JV, Holmess LG, Clain DJ. Liver biopsies in the acquired immunodeficiency syndrome: influence of endemic disease and drug abuse. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1525-1531.
- 160.- Davies PD. Multi-drug resistant tuberculosis. March 1999. Available from: URL: <http://www.priory.com.cmol/TBMultid.htm>.
- 161.- Bradford WZ, Daley CL, Multiple drug-resistant tuberculosis *Infect Clin North Am* 1998; 12: 157-172.
- 162.- Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, et al. Origin and interstate spread of New York City multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 1996; 271: 452-457.
- 163.- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328: 531-536.
- 164.- Iseman MD. Treatment of multi-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 784-791.

165.- Musser JM, Antimicrobial agent resistance in micobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 496-514.

166.- David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. Appl Microbiol 1970; 20: 810-814.

167.- Neville K, Bromberg A, Bromberg R, The third epidemic-multiresistant tuberculosis. Chest 1994; 105: 45-48.

168.- Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. JAMA 1994; 271: 665-671.

169.- Frienden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993; 328: 521-526.

170.- Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al. The changing epidemiology of acquired drug-resistant tuberculosis in San Francisco, USA. Lancet 1996; 348: 928-931.

171.- Kent JH, The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. Med Clin North Am 1993; 77: 1391-1409.

172.- McKenna MT, Mc Gray E. The epidemiology of Tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986-1993. N Engl J Med 1995; 271: 665-671.

173.- Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug resistant tuberculosis: Review of the worldwide situation and WHO/IUATLD Global Surveillance Project:

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clin Infect Dis 1997; 24: S21-S130.

174.- Martin-Casabona N, Alcaide F, Coll P, Gonzalez J, Manterola JM, Salvado M, Cayla JA. Farmacoresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio Multicentrico del área de Barcelona. Med Clin (Barc) 2000; 115: 493-498.

175.- Huebner RE, Villarino ME, Snider DE. Tuberculin skin testing and the HIV epidemic. JAMA 1992; 267: 409-410.

176.- Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. AIDS 2000; 14; S47-S56.

177.- Godfrey-Faussett P. Interpretation of cluster studies of tuberculosis. Lancet 1999; 353: 427-428.

178.- Glynn JR, Vynnycky E, Fine PE: Influence of sampling on estimates of clustering and recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* derived from DNA fingerprinting techniques. Am J Epidemiol 1999; 149: 366-371.

179.- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population –based study using conventional epidemiologic methods. N Engl J Med 1994; 330: 1703-1709.

180.- Safi H, Aznar J, Palomares JC. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated during a 3 year period (1993 to 1995) in Seville , Spain. J Clin Microbiol 1997; 35: 2472-2476.

181.- Hamburg MA, Frieden TR. Tuberculosis transmission in 1990s. N Engl J Med 1994; 330: 1750-1751.

182.- Chaves F, Dronda F, Alonso-Sanz M, Noriega AR. Evidence of exogenous reinfection and mixed infection with more than one strain of *Mycobacterium tuberculosis* among Spanish HIV-infected inmates. AIDS 1999; 13: 615-620.

183.- Iñigo J, Chaves F, Arce A, et al. Transmisión reciente de la tuberculosis en Madrid: Utilidad de las técnicas moleculares. Med Clin (Barc) 2000; 115: 241-245.

184.- Leung AN. Pulmonary tuberculosis: The essentials. Radiology 1999; 210: 307-322.

185.- Miller WT, Miller WTJr. Tuberculosis in the normal host: radiographic findings. Semin Roentgenol 1993; 28: 109-118.

186.- McAdams HO, Erasmus JE, Winter JA . Radiology manifestations of pulmonary tuberculosis. Radiol Clin North Am 1995; 33: 655-678.

187.- Weber AL, Bird KT, Janower ML. Primary tuberculosis in childhood with particular emphasis on changes affecting the tracheobronchial tree. AJR 1968; 103: 123-132.

188.- Kim WS, Moon WK, Kim I, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evolution with CT. AJR 1997; 168: 1005-1009.

189.- Leung AN, Muller NL, Pineda PR, Fitzgerald JM. Primary tuberculosis in childhood radiographic manifestations. Radiology 1992; 182: 87-91.

190.- Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. MMRW 1994; 43 (RR-13): 1-132.

191.- Hopewell PC. A clinical view of tuberculosis. Radiol Clin North Am 1995; 33: 641-653.

192.- Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N, Black W, Allen E, Fitzgerald JM. Tuberculosis in young adults and elderly: a prospective comparison study. Chest 1994; 106: 28-32.

193.- Liaw Y, Yang P, Yu C, et al. Clinical spectrum of tuberculosis in older patients. J Am Geriatric Soc 1995; 43: 256-260.

194.- Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis. Radiology 1983; 148: 357-358.

195.- Im JG, Song KS, kang HS, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. Radiology 1987; 164: 115-119.

196.- Hartman TE, Primack SL, Muller NL, Staples CA. Diagnosis of thoracic complications in AIDS: accuracy of TC. AJR 1994; 162: 547-553.

197.- Pombo F, Rodriguez E, Mato J, Perez-Fontan J, Rivera E, Valvuen L. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. Clin Radiol 1992; 46: 13-17.

198.- Engin G, Acunas B, Acunas G, Tunaci M. imaging of extrapulmonary tuberculosis. Radiographics 2000; 20: 471-188.

199.- Couser JI, Glassroth J. Tuberculosis: an epidemic in older adults. Clin Chest Med 1993; 14: 491-499.

200.- Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. AJM 1986; 146: 497-506.

201.- Buckner CB, Walker CW. Radiologic manifestations of adults tuberculosis. J Thorac Imag 1990; 5: 28-37.

202.- Lee JH, Park SS, Lee DH, Shin DH, Yang SC, Yoo Bm. Endobronchial tuberculosis. Chest 1992; 102: 990-994.

203.- Shein MF, Huebner RE. Tuberculin skin testing. In Rossman MD MacGregor RR, editor. Tuberculosis in New York: McGraw-Hill;1995.

204.- Hohesel C, Chan BKM, Chan CHS, Chan KS, Tescherl H, Costabel V. Endobrochial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. Resp Med 1994; 88: 593- 597.

205.- Im J, Itoh H, Shim Y, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings-early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology 1993; 186: 653-660.

206.- Epstein DM, Kline LR, Albeda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. Chest 1987; 91: 106-109.

207.- Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Am Rev Resp Dis 1990; 141:1356-1372.

208.- Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus related. *Radiology* 1997; 203; 453-458..

209.- Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8-12.

210.- Long R, Maycher B, Scalcini M, et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Chest* 1991; 99: 123-127.

211.- Goodman PC. Tuberculosis and AIDS. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 707-718.

212.- Kiehn TE. The diagnostic mycobacteriology laboratory of the 1990s. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl2): S447-S454.

213.- Elcuaz R, Martin N, Gonzalez T, Rosello J. Infecciones por micobacterias; rendimiento de las baciloscopia en diferentes muestras clinicas. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:211-214.

214.- Guerrero A, Martin-Casabona N, Moreno S, Nogales MC. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Editor: Picazo. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1999.

215.- Good RC, Mastro TD. The modern mycobacteriology laboratory. How it can help the clinician. *Clin Chest Med* 1989; 10: 315-322.

216.- Chin DP, Yajko DM, Hadley WK, et al. Clinical utility of commercial test bases on polymerase chain reaction for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1872-1887.

217.- Bradley SP, Reed SL, Catanzaro A. Clinical efficacy of the Amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1606-1610.

218.- Godfrey-Faussett P, Githui W, Batchelor B, Brindle R, et al. Recurrence of HIV-related tuberculosis in an endemic area may be due to relapse or reinfection. Tuberc Lung Dis 1994; 75: 199-200.

219.- Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, et al. Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected pulmonary tuberculosis. Am J Med 1981; 70: 1189-1194.

220.- Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD. Use of flexible fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of sputum-negative tuberculosis. Thorax 1982; 37: 598-601.

221.- Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infection. Chest 1991; 99: 92-97.

222.- Das DK, Pant CS, Pant JN, et al. Transthoracic (percutaneous) fine needle aspiration cytology diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis 1995; 76: 84-89.

223.- Langdale LA, Meisser M, Nolan C, et al. Tuberculosis and the surgeon. Am J Surg 1992; 163: 505-509.

224.- Dutt A, Moers D, Stead W. Smear and culture-negative pulmonary tuberculosis: four month short-course chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139: 867-870.

225.- American Thoracic Society/Centres for Disease Control. Recommendations for the treatment and preventive treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 151: 1359-1374.

226.- Lobue PA, Catanzaro A. The treatment of tuberculosis. *Tuberculosis Part II Dis Moth* 1997; 4: 247-273.

227.- Center for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculosis infection in United States: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis (ACET). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1990; 39:369-372.

228.- Gilman A. Antimicrobial agents, p 1061-1162. In A. G. Gilman editor. Edition. *The Pharmacologic basis of therapeutics*. New York.

229.- Goldberger MJ. Antituberculous agents. *Med Clin North Am* 1988; 1988: 661-668.

230.- American Thoracic Society/Centres for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 161: 1376-1395.

231.- Cohn DL. Treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 88: 399-411.

232.- Santi M, Consiglio E, Corti M, Podzamczar D. Tratamiento de las infecciones más frecuentes en pacientes con SIDA. In JM Gatell, B Clotet, D

Podzamczar JM Miro, J Mallolas Editores. Guía Practica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 6ta edición. Barcelona: Masson; 2000. 291-318.

233.- Rufi G, Garcia Rodríguez JA, Solero J, Moreno S. Tuberculosis. Protocolos Clínicos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. S Moreno editor. Aguado JM coord. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid;2001.

234.- Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antirretroviral therapy. *Am Resp Crit Care Med* 2001; 164: 7-12.

235.- Center for Disease Control and Prevention. Updates guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49: 185-189.

236.- Pozniak AL, Miller R, Ormerod P. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999; 13: 435-445.

237.- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-430.

238.- Tapper ML. Coadministration of rifampin and efavirenz and other clinical pearls. In Programs and abstracts of the 8th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Chicago 8th Conference on retroviruses and opportunistic infections 2001. 31,32,36.

239.- Ribera E, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin in HIV-infected patients with tuberculosis. Datos pendientes de publicar.

240.- Gallicano K, Sahal J, Swick I, Pakuts A, Cameron DW. Effect of rifabutin on the pharmacokinetic of zidovudine in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21; 1008-1011.

241.- Sumartojo E. When the tuberculosis treatment fails: social behavioral account of patients adherence. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147; 1311-1320.

242.-Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson Jr WD. Effect of Isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1999; 342: 268-272.

243.- Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, Mugerwa RD, Ellner JJ. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda adults infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-808.

244.- Hawken MP, Meme HK, Elliot LC; Chacaya JM, Morris JS, Githui WA, et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected adults: results of randomised controlled trial. *AIDS* 1997; 11; 875-882.

245.- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battegay M. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: meta-analysis of randomised controlled trials. *AIDS* 1999; 13: 501-507.

246.- Gordin FM, Chaisson JP, Matts JP, Miller C, De Lourdes Garcia M, Hafner R, Valdespino JL, et al. An internacional, randomised trial of rifampin

and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 2000; 283: 1445-1450.

247.- Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH, Contave M, et al. Rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 786-792.

248.- Jones BE, Young SMM, Antonikis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Resp Dis* 1993; 352: 1292-1297.

249.- Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, Huebner R, Mugerwa R, Ellner J, Makerere University-Caase Western Reserve University Research Collaboration. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1977-1981.

250.- Falques Casanovas M, Langohr K, Gómez Melis G, García de Olalla P, Jansa JM, Cayla JA. Supervivencia en pacientes con tuberculosis infectados por VIH. Estudio de los fallecimientos en los primeros nueve meses. <http://www.msc.es/revistas/resp/199905/supervivencia.htm>

251.- Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome – Florida. *Arch Inter Med* 1989; 149: 1268-1273.

252.- Snider DE, Caras J, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid: cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986; 255: 1579-1583.

253.- Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergic and human immunodeficiency virus infection who are at risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 315-320.

254.- Ribera E, Azuaje C, Montero F, Soriano A, López RM, Pou L, Domingo P, Mallolas J, Sánchez F, Lopez-Colomes JL, Gatell JM, Pahissa A. Saquinavir, ritonavir didadosine and lamivudine in once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment. In Programs and abstracts XIV AIDS Internacional Conference 2002. XIV AIDS Internacional Conference 2002.

255.- Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: A comparative radiological study HIV negative patients. *Clin Radiol* 1992; 46: 387-390.

256.- Pitchenik AE, Cole C, Rusell BW, et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. *Ann Intern Med* 1984; 101: 641-645.

257.- Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210. Geneve. Organización Mundial de la Salud 1996.

258.- Lee BL, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 773-779.

259.- Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell P. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-294.

260.- Hollanl CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. Chest 1990; 98: 1518-1219.

261.- Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. Am J Resp Crit Care 1994; 149: 815-817.

262.- Ungo JR, Jones D, Ashkin H, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity:: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Resp Crit Care Med 1998; 1871-1876.