



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE GRADUACIÓN OPORTUNA PARA
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**COINFECCIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y TUBERCULOSIS EN LA ERA DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

I N F E C T Ó L O G O

P R E S E N T A :

Dr. Luis Espinosa Aguilar

Tutor:

Dra. Angelina Villasís Keever



México, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

• Resumen	2
• Planteamiento del problema	3
• Antecedentes	3
○ Epidemiología	3
○ Mortalidad	7
○ Manifestaciones clínicas	9
○ Diagnóstico	12
○ Tratamiento	13
• Justificación	20
• Objetivos	20
• Hipotesis	21
• Material y Métodos	21
• Resultados	26
• Discusión	41
• Conclusiones	46
• Bibliografía	47

RESUMEN

Antecedentes: La coinfección de TB activa y VIH es frecuente, se calcula que existen alrededor de 12 a 14 millones de casos en el mundo. La tuberculosis es una de las principales causas de muerte en los pacientes con VIH, y el VIH es uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de tuberculosis. TARA ha disminuido la morbi-mortalidad en los pacientes con VIH, asociado a disminución en la incidencia de infecciones oportunistas incluyendo tuberculosis, pero en el caso de esta última en menor magnitud. La información de la coinfección en nuestro país es escasa.

Objetivos: Evaluar la frecuencia, manifestaciones clínicas, resistencia y pronóstico de los pacientes coinfectados con VIH y TB activa en la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de VIH y tuberculosis activa, que hayan acudido a la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ en el periodo de enero de 1998 a junio del 2007.

Resultados: se diagnosticaron 92 casos de tuberculosis lo cual corresponde al 5% de los pacientes valorados con VIH (1679) en el tiempo descrito. En la mayoría de los casos el diagnóstico de TB se realizó mediante cultivo (69%), de los cuales el 73.4% fue *Mycobacterium tuberculosis* y el 26.6% *Mycobacterium bovis*. El 52% tuvieron manifestaciones extrapulmonares siendo la más frecuente: afección ganglionar. La mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico de TB fue de 74 cels/mm³. El 25% de los pacientes tuvieron infección diseminada lo cual tuvo una asociación con la infección por *M. bovis* ($p < 0.05$). El 92% de los pacientes iniciaron tratamiento antituberculoso, el 56% cumplieron criterios de curación, se observó un 10% de resistencia primaria a antituberculosos y 2 casos de TB-MDR en pacientes con recaída. La mortalidad asociada a tuberculosis fue del 10%. El 5% presentaron recaída, asociada a mala adherencia ($p < 0.05$). En el 17% la evolución fue desconocida.

Conclusiones: La tuberculosis activa se presentó en pacientes con inmunosupresión muy severa asociada al VIH. Los pacientes que recibieron TARA previo al diagnóstico de tuberculosis no tuvieron una respuesta virológica y/o inmunológica adecuada, lo que parece haber sido el factor condicionante para el desarrollo de tuberculosis. La infección por *Mycobacterium bovis* es un padecimiento frecuente y grave en pacientes con VIH en nuestra clínica y probablemente en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana constituyen dos de las enfermedades infecciosas más importantes y frecuentes de nuestros tiempos, consideradas ambas como pandemias. Los efectos de ambas son devastadores y cuando coexisten las consecuencias son peores, ya que cada una tiene un efecto negativo sobre la otra (1). La principal causa de muerte de los pacientes con VIH es la tuberculosis y el factor de riesgo principal para desarrollar una tuberculosis activa es el VIH (2). Se calcula que existen aproximadamente 12 a 14 millones de personas coinfectadas en el mundo (3). México esta en los primeros lugares de América en incidencia de tuberculosis y existen mas de 100,000 casos de pacientes infectados con VIH, por lo que la coinfección es un problema de salud publica.

ANTECEDENTES

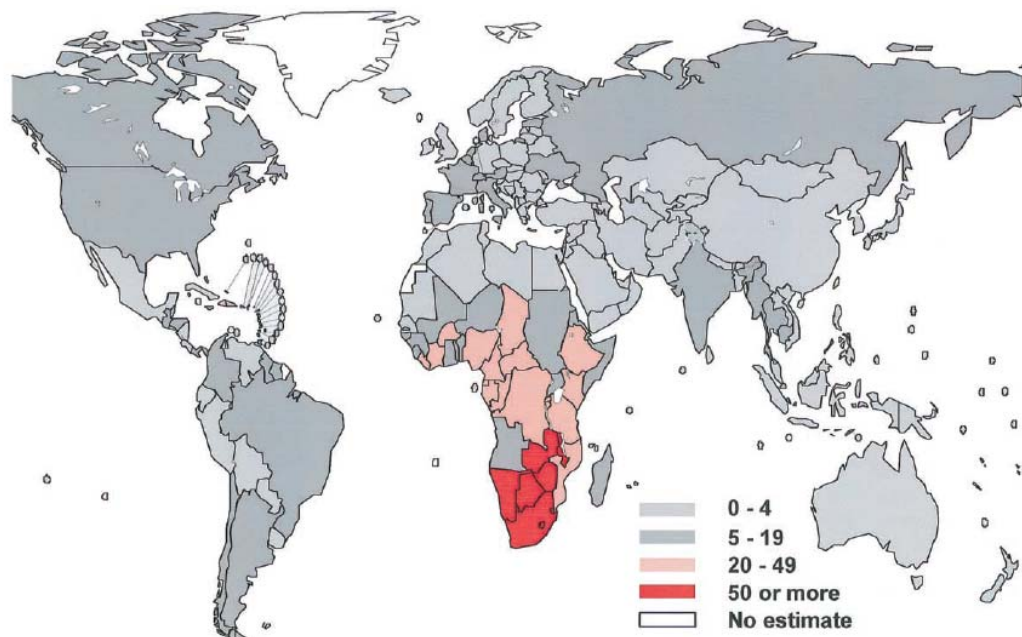
EPIDEMIOLOGIA

Evidencia reciente sugiere que ancestros de hace 3 millones de años padecían Tuberculosis (4). A finales de la década de los 80's se presentó una reemergencia asociada a la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana. En poco tiempo se convirtió en una de las principales causas de enfermedad definitoria y muerte asociada a la infección por VIH en las regiones más pobres del mundo (5).

Por otra parte la infección ha favorecido la emergencia de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR). Los primeros reportes de casos se encontraron en E.U. y ha tenido como resultado una tercera epidemia, la TB -MDR.

A finales del 2006 se calculaba un aproximado de 39.5 millones de personas infectadas con VIH, con 4 millones infectados en el mismo año (6). África constituye la zona del mundo más afectada, en algunos sitios de África una de cada tres mujeres embarazadas que atienden a la clínicas de control prenatal están infectadas por el VIH. En las regiones del sur-este asiático y Europa del este la epidemia se ha incrementado.

En el 2005 se diagnosticaron 8.8 millones de nuevos casos de tuberculosis, de los cuales 7.4 millones provienen de Asia y el África sub-sahariana. Un total de 1.6 millones fallecieron, incluyendo 195000 pacientes infectados con VIH (7). Se calcula que un ~ 8% de las muertes en pacientes con VIH son causadas por tuberculosis y algunos estudios en autopsias describen que la tasa de tuberculosis en pacientes que mueren de SIDA es del 33%. En general la incidencia de tuberculosis tiende a disminuir excepto en África, debido a la coinfección con VIH (6).



Prevalencia (%) de pacientes con VIH , en nuevos casos de tuberculosis en pacientes de 15-49^a
Fuente: OMS

Figura 1

Se estima que para finales del año 2000 un total de 11.5 millones de personas se encontraban coinfectadas con VIH y tuberculosis. El 70% de estos casos de los casos pertenecía a la región sub-sahariana de África, 20% al sur este asiático y 4% a latino América y el caribe (8) (Figura 1).

Pobreza, desigualdad social y falta de acceso a servicios de salud son denominadores comunes en el crecimiento de ambas epidemias.

El continente americano contribuye con un 4% aproximado de los casos de tuberculosis en el mundo y con un 3% de los casos resistentes a tratamiento. México cuenta con aproximadamente 40,000 casos de tuberculosis activa, de los cuales aproximadamente 2500 son multidrogosresistentes (TB-MDR) siendo la prevalencia de estos mayor en casos previamente tratados. La prevalencia de VIH en pacientes con tuberculosis es del 1.7% según cifras de la OMS (9).

En los últimos 6 años podemos observar un incremento en las formas extrapulmonares (meníngea) y un decremento en las formas pulmonares (Figura 2).

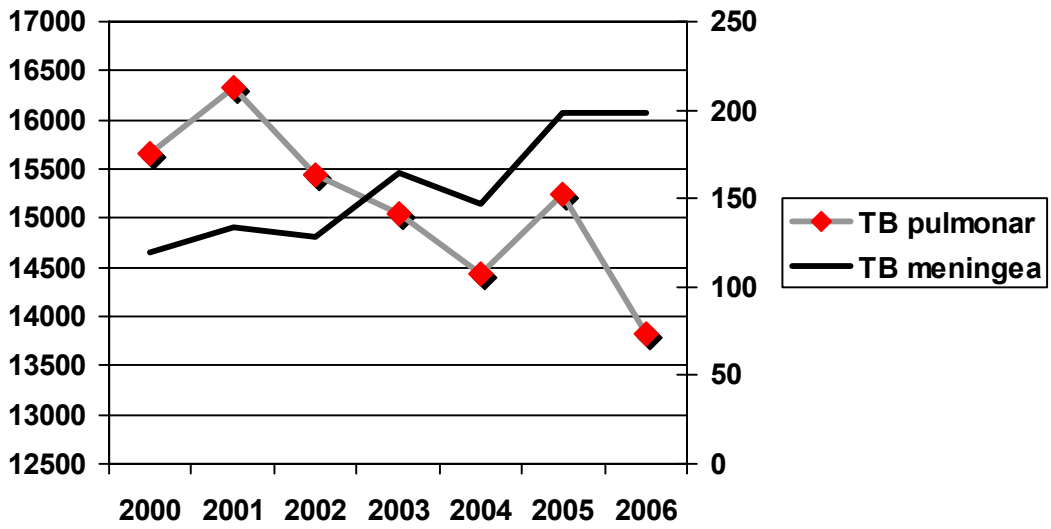


Fig.2 Tuberculosis en México, casos meníngeos y pulmonares

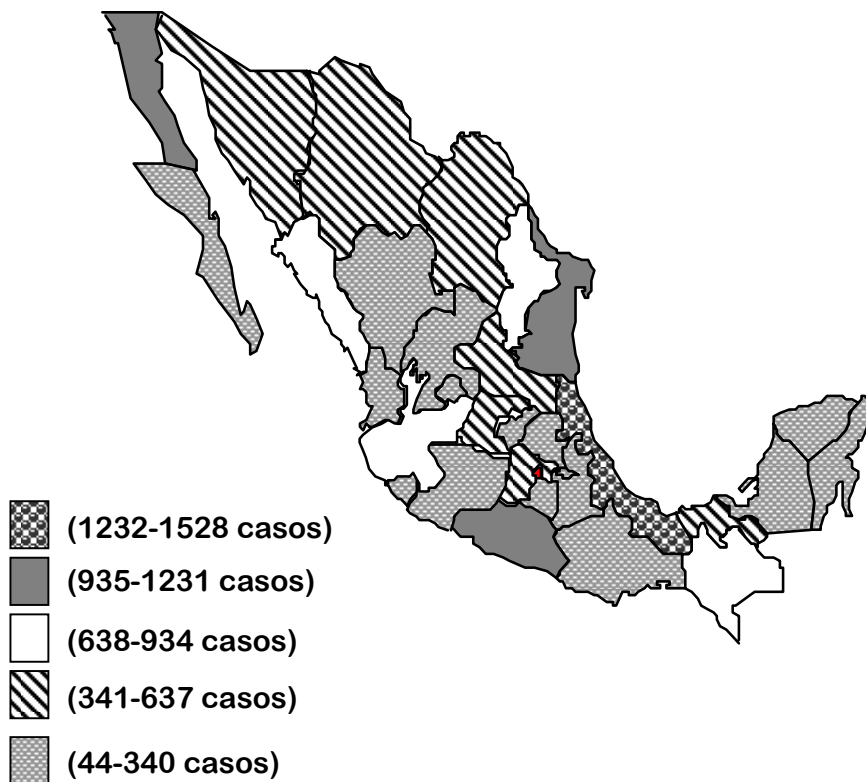


Fig.3 Tuberculosis pulmonar en México en el 2006, distribución geográfica

El mayor número de casos de tuberculosis en el año 2006 en México, lo observamos en los estados de: Veracruz, Guerrero, Baja California Norte y Tamaulipas (Figura 3).

ESTIMADO DE PERSONAS CON VIH EN MEXICO A FINAL DE 2003 Y 2005

	2003	2005
Adultos (+15ª) y niños	170000	180000
Estimación baja	91000	99000
Estimación alta	410000	440000
Prevalencia Adultos (15-49) (%)	0.3	0.3
Estimación baja	0.1	0.1
Estimación alta	0.7	0.7

Fuente: Reporte 2006 Epidemia Mundial de SIDA. OMS

Tabla1

En cuanto a los casos de VIH según estimaciones de la SSA del 2006, había 105,000 casos acumulados de VIH desde 1983 (Tabla 2). La estimaciones de la OMS calculan que a finales del 2005 existían aproximadamente 180,000 casos de VIH en México, con una prevalencia en población general del 0.3% (Tabla 1).

Grupo de Población*	Casos diagnosticados en el año 2006		Casos acumulados (1983-2006)	
	Número	%	Número	%
Menores de 15 años	41	2	2,553	2.4
Hombres adultos	1,362	77	85,078	81.7
Mujeres adultas	378	21	16,523	15.9
Edad desconocida**	2	(0.1)	1,016	(1.0)
Total	1,783	100	105,170	100.0

Casos nuevos y acumulados de VIH en México

Fuente:SSA. Dirección General de Epidemiología. Registro Nacional de Casos de VIH

Tabla 2

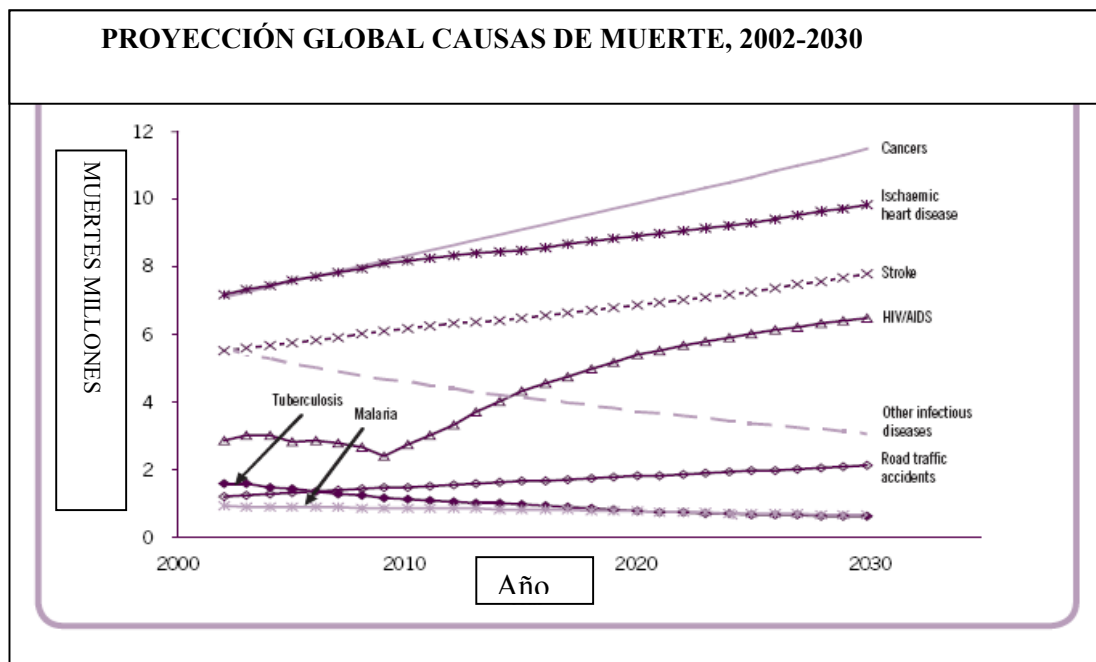
MORTALIDAD

La tuberculosis y el VIH constituyen las dos enfermedades infecciosas que asociadas producen el mayor número de muertes en el mundo. Se estima que el año pasado fallecieron de 2 a 3 millones de personas a causa de tuberculosis y 3 millones de pacientes fallecieron a causa de VIH en el mismo periodo.

En el año 2004, de los 1.7 millones que fallecieron a causa de tuberculosis, 250,000 estaban infectados de VIH. Por otra parte se estima que el 8% de las muertes relacionadas a VIH, tuvieron como causa tuberculosis. La mortalidad mas alta se registra en países de África subsahariana (6).

Cuando el VIH se asocia a tuberculosis MDR la mortalidad puede superar el 70% como se observado en diferentes brotes en países desarrollados. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y muerte fue de 4 a 8 semanas (9). Recientemente un brote en Kwazulu Natal Sudáfrica de cepas de TB-XDR, la mortalidad fue de 98% con una mediana de 25 días entre el diagnóstico y muerte (10).

En una proyección de mortalidad al año 2030 la OMS predice que tanto el VIH como la tuberculosis estarán entre las principales causas de muerte, la primera con una tendencia al alta y la segunda con tendencia a disminuir (Figura 4).



Proyección de causas de muerte al a 2030

Fuente: World Health Statistics 2007. OMS

Figura 4

MANIFESTACIONES CLINICAS

Existe una interacción biológica entre Tuberculosis y VIH. El VIH promueve la progresión de TB latente a su forma activa, y por otro lado TB favorece la replicación viral, acelerando la evolución natural del VIH. Se piensa que esto se puede explicar a inducción de macrófagos a producir $TNF\ \alpha$, IL-1 e IL6 (1).

En pacientes con VIH, se desarrolla tuberculosis en una tasa anual del 8% por 2 mecanismos diferentes: reactivación endógena o reinfección exógena (11). Eventualmente ambos mecanismos pueden coexistir, de hecho se ha demostrado que un solo paciente se puede infectar o reinfectar con mas de una cepa de MTB en el mismo episodio de tuberculosis (12).

A diferencia de otras enfermedades oportunistas que usualmente aparecen en estadios avanzados de la infección por VIH, TB se puede presentar en cualquier momento. Sin embargo la presentación de la tuberculosis puede variar de acuerdo al grado de inmunosupresión, la enfermedad pulmonar localizada es mas común en menores grados de inmunosupresión , mientras que las formas diseminadas , son mas frecuentes en pacientes muy inmunosuprimidos y la mortalidad en estos casos es mayor . Los niveles de linfocitos T CD4+ menores a 200 cels/mm³ representan una inmunodeficiencia severa, cuando la cuenta de estas células es superior a esta cifra se puede observar la formación de un granuloma como respuesta a la infección por TB, que incluye células gigantes multinucleadas, macrófagos, linfocitos CD4+ y CD8+, y necrosis necrosis caseosa central. En la radiografía de tórax se puede observar imágenes típicas como la de cavitación pulmonar y el cuadro clínico se caracteriza por fiebre, diaforesis nocturna y perdida de peso, acompañado de tos productiva con expectoración mucopurulenta o hemoptisis. La localización extrapulmonar más frecuente en esta etapa son la pleural y la ganglionar.

Cuando la cuenta de linfocitos CD4+ es menor a 200cels/ml, no se observa la formación de granulomas , la diseminación hematógica y linfática es más frecuente y el cuadro clínico se modifica radicalmente. La reacción al PPD, que

se basa en una respuesta inmune de tipo celular, normalmente es negativa. Aun en estos casos de inmunosupresión severa, la localización pulmonar puede ser la más frecuente, sin embargo la frecuencia de enfermedad extrapulmonar y diseminada se incrementa casi hasta el 50% de los casos y frecuentemente las presentaciones extrapulmonares coexisten con afección pulmonar.

En la radiografía de tórax las llamadas presentaciones atípicas son mucho más frecuentes, tales como opacidades basales, ausencia de cavitaciones, patrón micronodular (miliar) adenopatía hilar y mediastinal y derrame pleural o pericárdico (1). De un 10-14% de pacientes pueden presentar una radiografía normal, teniendo en expectoración bacilos ácido-alcohol resistentes (13).

En pacientes con SIDA las formas extrapulmonares más comunes son exudados pleurales, pericárdicos o ascitis, así como linfadenopatía, mal de Pott, osteomielitis, artritis y meningitis. El exudado pleural se caracteriza por predominio linfocítico, pero la forma más efectiva de obtener el diagnóstico son la biopsia pleural y el cultivo de micobacterias en el líquido pleural. Un valor de Adenosin deaminasa superior a 50 U/l en un líquido pleural no purulento tiene un valor predictivo positivo elevado para el diagnóstico de TB. La linfadenitis cervical es una manifestación frecuente y de una aspiración se puede obtener material purulento o caseoso con abundante bacilos ácido-alcohol resistentes. La localización abdominal (ileocecal, peritoneal, mesentérica o hepática) es la causa de presentaciones como diarrea, megalias, dolor abdominal de predominio en fosa iliaca derecha. En general para el diagnóstico de estas formas se requiere de biopsia para cultivo y patología. La afección de la columna vertebral (mal de Pott) es una presentación grave ya que puede resultar en una destrucción vertebral acelerada que incluye discos intervertebrales. La localización más frecuente es la columna torácica y lumbosacra, con el riesgo de compresión radicular y paraplejía. La meningitis por tuberculosis tiene una presentación insidiosa y mayor mortalidad en pacientes con VIH. Cefalea y confusión pueden constituir los primeros síntomas y en cambio un síndrome meníngeo clásico con signos de Kernig y Brudzinsky tiene una aparición tardía. Lo más frecuente es un involucre meníngeo basal y la parálisis del 3ro y 6to

pares craneales es común. Puede ocurrir mono, hemi o paraparesia así como crisis convulsivas. En el LCR se encuentra aumentada la presión de apertura, hiperproteíorraquia, hipoglucorraquia y pleocitosis mononuclear. Los estudios de imagen como tomografía computada o resonancia magnética pueden ayudar en el diagnóstico y entre las imágenes se puede observar un reforzamiento meníngeo basal, tuberculomas o abscesos cerebrales que requieren biopsia para diagnóstico. Del cultivo de LCR frecuentemente no se observa desarrollo de micobacterias y el valor de otros métodos diagnósticos como Adenosin deaminasa y PCR no está bien establecido, de tal forma que una proporción importante de pacientes son tratados empíricamente ante la sospecha clínica. Entre las secuelas más comunes podemos observar parálisis de nervios craneales, hipoacusia, hidrocefalia, alteraciones del estado mental y paresia o parálisis en pacientes con VIH que sobreviven a un episodio de tuberculosis meníngea (14).

Hepato y esplenomegalia son indicadores de diseminación hematogena de MTB, múltiples lesiones nodulares (micro abscesos) se pueden observar en ambos órganos mediante imágenes ultrasonográficas o tomográficas. Otra manifestación frecuente de diseminación hematogena es el involucro meníngeo que tiene un pobre pronóstico. La poliserositis es otra manifestación de diseminación y tener manifestaciones inespecíficas como fiebre, anemia o pérdida de peso. En la era previa al VIH el aislamiento de MTB en hemocultivo o mielocultivo era muy poco frecuente, sin embargo en pacientes severamente inmunosuprimidos pueden ser útiles con utilidad en diagnóstica en un 10 a 20% de los casos. En los casos de enfermedad diseminada el cuadro clínico puede ser muy similar al de infección por micobacterias no tuberculosas, por lo que la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes no es suficiente para el diagnóstico y debe de realizar cultivo con identificación de la especie. Además el diagnóstico diferencial en enfermedad diseminada se debe de realizar con infección por *Cryptococo*, *Histoplasma* y linfoma.

DIAGNOSTICO

El cultivo en medio selectivo es el método de elección para realizar el diagnóstico. La infraestructura requerida ocasiona que los países más pobres no puedan realizar cultivos de forma rutinaria. Existen tres tipos de medios de cultivo: medio sólido (Lowenstein-Jensen), medio en agar (Middlebrook 7H10 y 7H11) y medio líquido. El cultivo en medio sólido (Lowenstein-Jensen) requiere un tiempo de incubación de 2 a 8 semanas para observar un desarrollo. Existen sistemas automatizados de cultivo en medio líquido, como MGIT, que tienen la ventaja de poder observar un desarrollo aproximadamente en la mitad de tiempo comparado con medio sólido (15).

En pacientes coinfectados con inmunosupresión severa la posibilidad de que un paciente tenga una baciloscopia positiva es menor lo cual dificulta el diagnóstico. En los países más afectados donde la baciloscopia constituye una piedra angular en el diagnóstico complica la situación (15). Como alternativa a la microscopia convencional existe la microscopia fluorescente (auramina-rodamina) que en un meta análisis reciente demostró una sensibilidad 10% mayor que la microscopia convencional, con especificidad similar. Este estudio fue en pacientes no VIH, pero se cree que los resultados podrían ser similares (16).

Los ensayos de amplificación de secuencias de ácidos nucleicos amplifican secuencias específicas de *M. tuberculosis* y constituyen un complemento del cultivo y la clínica para el diagnóstico de tuberculosis activa. En los casos de tuberculosis pulmonar la sensibilidad aproximadamente es de 80%, aunque depende del tipo de muestra, por ejemplo en muestras con baciloscopia negativa esta puede ser menor (64%). La especificidad es mayor al 90%. Existen dos métodos aprobados: AMPLICOR que utiliza reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la amplificación de ácidos nucleicos y prueba MTD, ambos con resultados similares. Existe un método llamado E-MTD que tiene una sensibilidad y especificidad mayor a 90%, aun con baciloscopia negativa. En general para tuberculosis pulmonar su mayor utilidad es en pacientes con

baciloscopia positiva para confirmar que representa *M. tuberculosis*. No se recomienda realizar con baciloscopia negativa y baja sospecha de TB.

En los casos de tuberculosis extrapulmonar la sensibilidad de cultivo y baciloscopia es menor. La sensibilidad en general de la amplificación de ácidos nucleicos es de 67% a 100% de acuerdo a distintos reportes (17).

La Adenosina deaminasa (ADA), una enzima que degrada purinas implicada en la maduración de fagocitos, tiene un sensibilidad aproximada de 92% con especificidad de 89% para el diagnóstico de TB pleural cuando se utiliza un valor de corte de 42 IU/L, según un meta-análisis (18). Puede ser útil en diagnóstico de pericarditis tuberculosa, pero su utilidad es menor en muestras como líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con VIH (19).

TRATAMIENTO

GENERALIDADES

El tratamiento directamente supervisado (DOTS), la forma universalmente aceptada para el tratamiento de tuberculosis, es fundamental en pacientes con VIH, que no debe de incluir solo la vigilancia de la toma del medicamento, sino un seguimiento y desenlace después del tratamiento. Muchos de los pacientes con VIH y TB tienen un grado de inmunosupresión grave así como cargas virales elevadas, por lo que el inicio de tratamiento antituberculoso es muy importante. De hecho de no iniciarse de forma oportuna y temprana el pronóstico es muy malo a corto plazo. La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) mejora el pronóstico de pacientes coinfectados con *M. tuberculosis* al restaurar su sistema inmunológico y aumenta la supervivencia, sobretodo si se inicia en los primeros 6 meses posterior al diagnóstico de tuberculosis (2).

Se ha demostrado que la incidencia de TB disminuye con TARAA en un 70 a 90%, que reconstituye la función y cifra de CD4+, pero que aun en pacientes que aumentan cifras de linfocitos CD4+, persisten defectos funcionales y esto podría

explicar porque en pacientes que reciben TARAA y tienen adecuada respuesta la incidencia de TB es mayor que en pacientes no infectados por VIH (20).

Cuando se compara pacientes con tuberculosis y sin tuberculosis que inician TARAA se ha visto que la sobrevida en ambos grupos es similar, demostrando que el efecto de TARAA en pacientes con TB activa es adecuado (21).

Por otra parte la eficacia de TARAA en estos casos puede disminuir asociado a toxicidad por fármacos, interacciones medicamentosas, disminución en la absorción y respuesta paradójicas. La rifampicina que es considerada una de las piedras angulares en el tratamiento de tuberculosis es inductora del citocromo P-450 (CYP3A) y como tal interactúa con dos clases de antirretrovirales: inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos. La rifabutina que es un activador menos potente de del CYP3A puede ser una alternativa con menos interacciones e igual eficacia comparado con rifampicina (22). Todos los pacientes coinfectados con VIH y TB deben de ser tratados con un esquema antituberculoso que contenga una rifamicina, tomando en cuenta las interacciones que pueden existir.

En el caso de infección por cepas de *M. tuberculosis* susceptibles a todos los fármacos los pacientes con VIH pueden ser tratados con un esquema convencional que incluya 2 meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol mas 4 meses de isoniacida y rifampicina como es recomendado por organismos internacionales (23) con excepción de casos con involucro meníngeo, miliar o de columna que deberán recibir de 9 meses a 12 meses. Algunos autores reportan que el riesgo de recaída es mayor con regimenes convencionales por lo que sugieren prolongar la fase de sostén (24). En la fase de sostén el tratamiento se puede administrar de forma continua o intermitente, sin embargo la forma intermitente no debe de ser utilizada en pacientes CD4+ menores a 100cels/mm. La administración intermitente se debe de realizar con 3 tomas por semana (23). En caso de no obtener una cuenta de linfocitos T CD4+, no se debe de utilizar terapia intermitente.

Falla al tratamiento antituberculoso se define al encontrar un cultivo positivo en expectoración después del cuarto mes de tratamiento adecuado (25). Una

baciloscopia persistentemente positiva en un paciente con tratamiento adecuado puede predecir falla al tratamiento y desarrollo consecuente de tuberculosis resistente a tratamiento. En pacientes con coinfección se debe de realizar susceptibilidad a fármacos de ser posible.

Existen algunos fármacos que se encuentran bajo protocolos de investigación y que pueden constituir a futuro alternativas de primera línea y con actividad contra cepas resistentes, tales como gatifloxacina, moxifloxacina, que han demostrado buenos resultados y algunos otros como: diarylquinolina, nitroimidazoles y diamina (26).

El tratamiento de tuberculosis MDR debe de basarse en resultados de pruebas de susceptibilidad, la fase inicial que abarca de 2 a 6 meses debe incluir tres o cuatro fármacos por vía oral además de un fármaco inyectado como un aminoglucósido o capreomicina. En la segunda fase el fármaco inyectable se suspende y el paciente se considera curado después de 18 a 24 meses de terapia no interrumpida, cuando 5 cultivos seguidos no muestran desarrollo. Los países con mayores problemas de resistencia se encuentran en el este de Europa, en gran parte los que conformaban la Unión de Republicas Soviéticas Socialistas, seguidos de la región este de Asia y África (9).

INICIO DE TRATAMIENTO

Cuando se realiza diagnóstico simultáneo de tuberculosis y VIH, el tratamiento antituberculoso debe de iniciar de forma inmediata. En principio el TARAA debe de comenzar lo antes posible en pacientes con CD4+ bajos, sin embargo el inicio simultáneo de ambos tratamientos aumenta el riesgo de efectos adversos. Estos efectos adversos pueden ser neuropatía periférica, exantema, hepatitis y alteraciones gastrointestinales y el tiempo más frecuente de presentación son los primeros 2 meses (27). En el 2006 la asociación internacional de SIDA recomendó el inicio de TARAA después de un mes de tratamiento antituberculoso en pacientes con menos de 100 cels/mm CD4+ y después de la fase inicial de tratamiento antituberculoso (2 meses) en pacientes con cifras

mayores de linfocitos T CD4+ (28). Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios que tiene la finalidad de definir el tiempo ideal de inicio de tratamiento (TARAA) en pacientes con tuberculosis, comparando un inicio temprano contra tardío y con diferentes cifras de CD4+ (29). Con respecto al inicio de TARAA, dos combinaciones han mostrado resultados similares: un inhibidor de proteasa reforzado (no recomendado en asociación con rifampicina) más dos análogos de nucleósidos o nucleótidos inhibidores de transcriptasa reversa o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido, como efavirenz, más dos nucleósidos o nucleótidos. Tampoco se recomienda la asociación de nevirapina con rifampicina. En general la combinación mas utilizada es dos nucleósidos en combinación con efavirenz cuando se utiliza de forma conjunta con tratamiento antituberculoso que contenga rifampicina. Existe una reducción aproximada del 20% en las concentraciones de efavirenz, sin embargo esto no parece tener repercusión en cuanto a la inhibición de la replicación viral. Algunos estudios sugieren el aumento de la dosis de efavirenz a 800 mg/día, sin embargo no hay suficiente evidencia para recomendarlo (22). Los inhibidores de fusión como enfuvirtide no tienen interacción con rifampicina (30).

EFFECTOS ADVERSOS

Es frecuente que presenten efectos adversos asociados a medicamentos, comparado con pacientes que no están infectados con VIH y en tratamiento antituberculoso. Un estudio demostró que el riesgo es 3.8 mayor. Ambos tratamientos comparten efectos adversos como erupciones cutáneas, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, síntomas neurológicos, neuropatía periférica y discrasias sanguíneas. La hepatotoxicidad, definida como una elevación > 5 veces el valor normal de transaminasas se ha reportado entre 6% a 18%. Se incrementa en pacientes con enfermedad hepática previa y en países con alta incidencia de VIH (31).

SINDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCION INMUNE (SIRI)

Este síndrome consiste en un deterioro paradójico después de inicio de tratamiento farmacológico. Desde el comienzo del uso de TARAA en 1995, se observó una reconstitución inmunológica en los pacientes con VIH (32). El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica también se ha observado desde entonces. Aunque se puede asociar con otras infecciones oportunistas, principalmente micobacterianas y fúngicas, la tuberculosis es responsable de una tercera parte de los casos (33). Este síndrome se observa más frecuentemente cuando el tratamiento se inicia simultáneamente y las reacciones ocurren principalmente en las primeras 4 a 8 semanas después del inicio de TARAA. Se ha observado que son factores de riesgo para desarrollarlo cifras de CD4+ más bajas y un inicio más temprano de TARAA después de haber iniciado tratamiento antituberculoso, predominantemente durante los primeros 2 meses (34). Otros autores han encontrado que es mayor el riesgo de IRIS asociado a tuberculosis en caso de afección extrapulmonar o diseminada (35). Las manifestaciones dependerán de la localización de la infección por tuberculosis, pero la fiebre es un común denominador, otras pueden ser aumento de infiltrados pulmonares, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, abscesos fríos, perforación intestinal, serositis y alveolitis con insuficiencia respiratoria. Se describen dos formas: paradójica cuando un paciente que se encuentra bajo tratamiento antituberculoso con adecuada respuesta y que inicia TARAA presentando posterior deterioro de la sintomatología. Una segunda forma en la que un paciente inicia TARAA y posteriormente presenta manifestaciones asociadas a una infección tuberculosa previamente no manifestada o subclínica (31). Se han propuesto algunos criterios diagnósticos que incluyen una presentación atípica de una infección oportunista o tumor después de iniciar la terapia antirretroviral, disminución de la carga viral > 1 log, incremento de CD4+ después del inicio de TARAA, incremento en la respuesta inmune específica (PPD en caso tuberculosis) y resolución espontánea de los síntomas sin una terapia antimicrobiana específica o quimioterapia, continuando

con TARRA (36). El manejo consiste en usar fármacos antiinflamatorios, incluyendo corticoesteroides como prednisona 20-60mg/día. Tanto la terapia antituberculosa como TARRA deben de continuarse administrando.

TUBERCULOSIS LATENTE

Una tercera parte de la población mundial padece tuberculosis latente. El riesgo de reactivación en pacientes inmunocomprometidos es mucho mayor. Se calcula que en un paciente con VIH con PPD positivo el riesgo de progresión a la forma activa es de 10% anual. En pacientes con infección por VIH la formación de un nódulo igual o mayor a 5 mm posterior a la administración de la prueba cutánea con PPD, se considera positivo. Desgraciadamente este método de detección depende del nivel de inmunosupresión del paciente y es negativa en la mayoría de los pacientes con VIH y niveles de linfocitos CD4+. La prueba con Quantiferon que detecta interferón gamma producido por linfocitos en respuesta a antígenos de *M. tuberculosis*, también se ve influenciada por el grado de inmunosupresión (37). Por otra parte, resultados preliminares han demostrado que el ELISPOT, una prueba que detecta linfocitos T secretores de IFN y específicos contra antígenos de *M. tuberculosis*, no se afecta por la inmunosupresión asociada al grado de inmunosupresión en pacientes con VIH (38). Cuando se detecta una infección latente en pacientes con VIH debe de recibir profilaxis, previamente descartando una forma activa (39). El tratamiento debe de consistir en isoniacida por lo menos durante 6 meses e idealmente durante 9 meses. De forma alternativa puede ser rifampicina durante 4 meses. No se recomienda el uso de rifampicina más pirazanimida por el riesgo de hepatotoxicidad (40). La eficacia de esta profilaxis ha sido demostrada y en pacientes con PPD mayor a 5 mm con diferencia estadísticamente significativa. En pacientes con PPD negativo el riesgo de progresar a una forma activa se reduce, pero no de forma significativa (41). Una opción alternativa es la administración de profilaxis farmacológica a los pacientes con cuenta de CD4 menor a 100cels/mm, sin embargo esto podría tener como consecuencia el

tratamiento incompleto de formas activas generando cepas resistentes. Algunos proponen el tratamiento conjunto de isoniacida profilactica y TARAA en los pacientes con VIH , obteniendo mejores resultados con la combinación que de forma individual (42). La norma oficial mexicana sugiere administrar profilaxis antituberculosa a todos los pacientes con VIH. (43).

JUSTIFICACIÓN

El uso de TARAA ha incrementado la sobrevivencia de pacientes con VIH, asociado a una disminución en la mortalidad a infecciones oportunistas incluyendo tuberculosis (2). Por otra parte la tuberculosis se puede presentar asociada a infección de VIH en etapa de inmunosupresión no tan severa, es decir con una cuenta de linfocitos CD4+ mayor a 200 cels/mm³, aunque las manifestaciones clínicas son distintas de acuerdo al grado de inmunosupresión (1). De acuerdo a esto podríamos observar una coinfección con diversas manifestaciones clínicas y pronóstico.

Ambas son consideradas una pandemia y México no está exento por lo que es muy importante determinar en que etapas del VIH se manifiesta la tuberculosis activa, la forma de presentación clínica, evolución, mortalidad y algunas otras características asociadas a coinfección de tuberculosis con VIH en la etapa de la terapia antirretroviral altamente activa en un centro de referencia nacional en nuestro país, debido a que la información es escasa.

OBJETIVOS

1. Evaluar la frecuencia de tuberculosis en los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ de enero de 1998 a junio del 2007.
2. Evaluar las manifestaciones clínicas de los pacientes co-infectados con tuberculosis y VIH en el INCMNSZ.
3. Evaluar la frecuencia de resistencia en los aislados de los pacientes co-infectados con tuberculosis y VIH en el INCMNSZ.
4. Evaluar el pronóstico de los pacientes con infección por VIH después del diagnóstico de tuberculosis.

HIPOTESIS

1. Más del 10% de los pacientes de Clínica de VIH/SIDA se infectan de tuberculosis activa, predominantemente en casos de inmunosupresión grave ($< 200 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$).
2. Más del 50% de los casos tienen manifestaciones clínicas de enfermedad extrapulmonar.
3. La resistencia a fármacos antituberculosos en los aislados clínicos de pacientes con VIH/SIDA es menor al 5%.
4. La mortalidad en pacientes con tuberculosis activa y VIH es menor al 20%

MATERIAL Y METODOS

I. Diseño del estudio:

Retrospectivo, descriptivo

II. Universo del estudio

Todos los pacientes atendidos en la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ de enero de 1998 a junio del 2007

III. Población de estudio

Pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH en el INCMNSZ

IV. Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con infección por VIH: prueba ELISA y Western Blot positivas
- b) Pacientes que hayan acudido a la Clínica de VIH/SIDA entre enero de 1998 a junio del 2007
- c) Pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa mediante
 - cultivo positivo para complejo *Mycobacterium tuberculosis*
 - o
 - Cuadro clínico compatible con tuberculosis activa y:
 - baciloscopia positiva o
 - cambios histopatológicos compatibles con tuberculosis o
 - manifestaciones clínicas, radiológicas y decisión de un médico de administrar tratamiento empírico para tuberculosis con respuesta adecuada al mismo o
 - PCR positivo para tuberculosis y respuesta al tratamiento

V. Criterios de exclusión:

- a) Falta de información

VII. Recursos materiales

Expedientes clínicos de pacientes con coinfección de tuberculosis y VIH

Archivo clínico

Hoja de recolección de datos

Computadora

VIII. Recursos humanos

Dos personas para recolección de datos de los expedientes en archivo clínico y vaciamiento a hoja de recolección de datos

Personal de archivo clínico

DEFINICIONES OPERACIONALES

Caso de tuberculosis: un paciente en el que se ha confirmado bacteriológicamente o ha sido diagnosticado por un médico con tuberculosis activa.

Nota: cualquier persona que recibió tratamiento para tuberculosis con respuesta clínica al mismo debe de ser incluida como un caso.

Casos de coinfección las siguientes definiciones diagnosticas de acuerdo a la OMS:

Diagnóstico de TB pulmonar con baciloscopia positiva: una baciloscopia positiva en expectoración e infección por VIH confirmada.

Diagnóstico de TB pulmonar con baciloscopia negativa: por lo menos dos baciloscopias negativas para BAAR y alteraciones radiológicas consistentes con tuberculosis + diagnóstico de VIH confirmado + decisión de un médico de dar tratamiento completo antituberculoso o cultivo positivo para MTB.

Diagnóstico de TB extrapulmonar: una muestra con cultivo positivo para MTB o baciloscopia positiva de la misma o evidencia histológica o clínica consistente con tuberculosis extrapulmonar activa + diagnóstico de VIH confirmado y decisión de un médico de dar tratamiento completo antituberculoso (44).

Tuberculosis pulmonar: se refiere a la enfermedad que involucra el parénquima pulmonar. De acuerdo a esto una linfadenopatía (mediastinal o hilar) o derrame pleural, sin involucro radiológico pulmonar, constituye un caso extrapulmonar. Un paciente que tenga involucro pulmonar y extrapulmonar, debe de clasificarse como tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis extrapulmonar: se refiere a la afección de otros órganos que no involucren el pulmón, como puede ser pleura, linfático, abdomen, genitourinario,

piel, articular, óseo y meníngeo. El diagnóstico se debe basar en un cultivo positivo o evidencia histológica o clínica consistente con tuberculosis activa, seguida de una decisión del médico de dar un tratamiento completo para tuberculosis. La definición del sitio extrapulmonar cuando existen diversos sitios afectados depende del sitio más afectado.

Tuberculosis diseminada: afección de dos o más sitios anatómicos distintos o en hemocultivo.

Curación: evidencia microbiológica de cultivo negativo posterior a cuatro meses de tratamiento antituberculoso (puede ser baciloscopia) o mejoría clínica durante el transcurso y al finalizar tratamiento antituberculoso completo.

Falla a tratamiento antituberculoso: paciente que después del cuarto mes de tratamiento antituberculoso persiste con cultivo positivo. Una baciloscopia persistentemente positiva en un paciente con tratamiento adecuado puede predecir falla al tratamiento y desarrollo consecuente de tuberculosis resistente a tratamiento.

Recaída: un paciente previamente tratado para tuberculosis que ha completado su tratamiento o se ha determinado curación y es diagnosticado microbiológicamente (cultivo o baciloscopia) con nuevo episodio de tuberculosis (45).

Resistencia a medicamento antituberculoso:

Monorresistente: resistencia a un solo fármaco.

Polirresistente: resistente a por lo menos 2 fármacos, pero no a isoniazida y rifampicina de forma simultánea.

Multidrogorresistente (MDR): resistente a por lo menos 2 fármacos, siempre incluyendo isoniazida y rifampicina.

Extensamente fármaco resistente (XDR): definida como multidrogorresistente con resistencia adicional a cualquier fluoroquinolona, y por lo menos uno de los 3 siguientes fármacos inyectables: capreomicina, kanamicina y amikacina (46).

Resistencia primaria (tratamiento antituberculoso): en pacientes que no han recibido tratamiento antituberculoso

Resistencia secundaria (tratamiento antituberculoso): en pacientes que previamente han recibido tratamiento antituberculoso.

Diagnóstico de VIH: prueba de ELISA y Western Blot positivas para VIH.

NADIR: se entiende por la cifra más baja de linfocitos CD4+ en un paciente infectado con VIH.

TARAA: combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales.

Falla virológica: carga viral detectable (>50 copias) posterior a 24 semanas de tratamiento (47).

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con infección por VIH y diagnóstico de tuberculosis entre enero de 1998 y junio del 2007. Los pacientes se identificaron mediante:

1. La base de datos de la Clínica de VIH/SIDA del INCMNSZ
2. El archivo clínico del INCMNSZ
3. El laboratorio de microbiología del INCMNSZ de donde se obtuvo un registro de todos los pacientes con cultivos positivos para complejo MTB durante el periodo de estudio. Los registros que se obtuvieron se compararon con los de la base de datos de la Clínica de VIH/SIDA.

ANALISIS

Para la descripción de la muestra, las variables continuas se presentan como el promedio \pm desviación estándar (DE) o bien como mediana e intervalos de acuerdo a la distribución, y como frecuencia y porcentaje las variables categóricas. Se utilizaron las pruebas de *t-Student* o de la χ al cuadrado, análisis con pruebas no paramétricas según el tipo de variable. Se empleó la razón de posibilidades (*odds ratio*, OR) como medida de asociación. El nivel de significancia estadística utilizado fue $P < 0.05$. Todos los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS para Windows® (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos, v 12.0).

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 1998 a junio del 2007 se valoraron un total 1679 pacientes en la Clínica de VIH/SIDA. Durante el mismo periodo se diagnosticaron un total de 92 casos de tuberculosis activa entre 3 y 14 (10) nuevos casos por año (FIGURA 1) lo que corresponde al 5.4% de coinfección. En este periodo de tiempo ha habido un incremento en el número de pacientes con infección por VIH que se atienden cada año en la Clínica, y una tendencia a la disminución en la incidencia anual de los casos de tuberculosis (Figura 2).

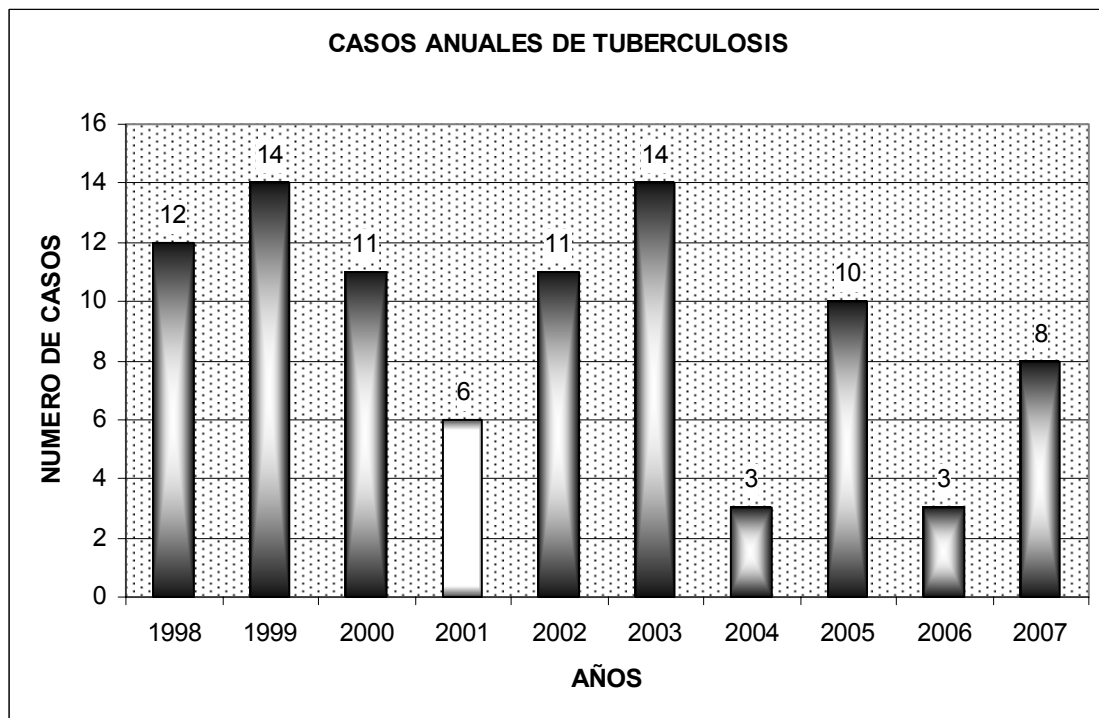


Figura 1

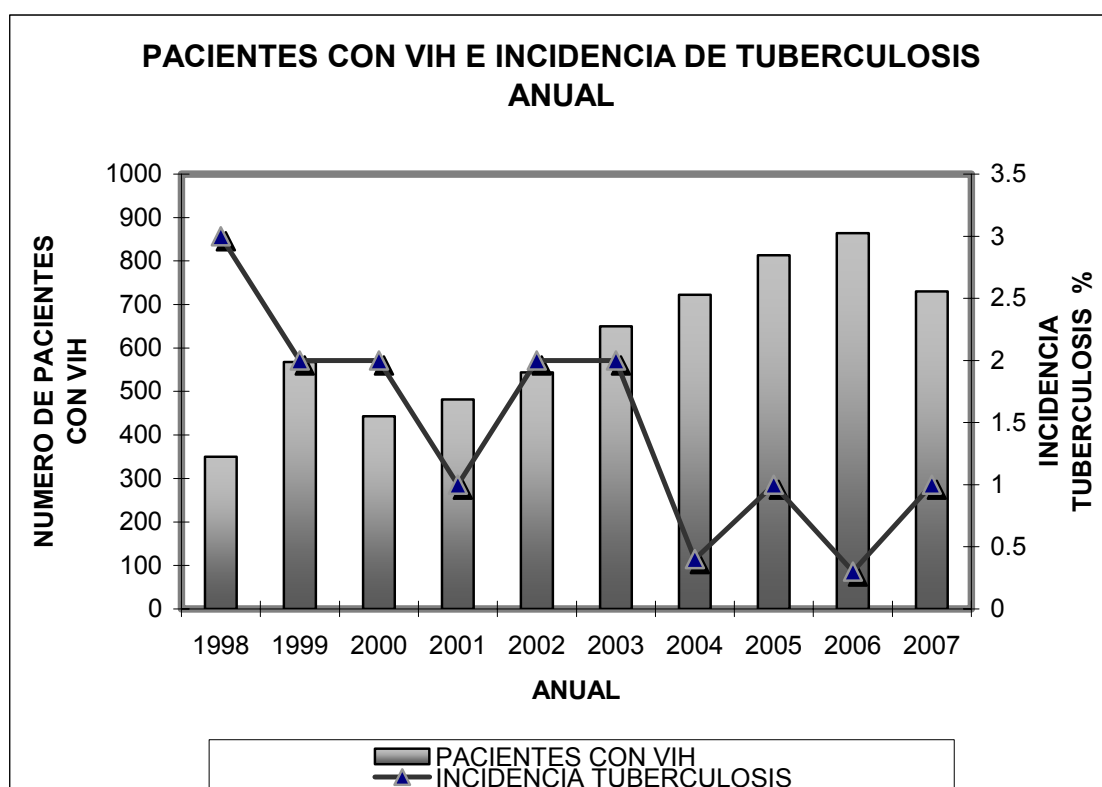


Figura 2

Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1. El 91.3% fueron hombres con un promedio de edad de 36.9 (18-68) años.

Tabla 1. Características Generales de los 92 Pacientes con Infección por VIH al Momento del Diagnóstico de Tuberculosis

Característica	
Edad en años, mediana (intervalo)	36.9 (18-68)
Género masculino n(%)	84 (91.3)
PPD n(%)‡	35 (38)
COMBE n(%)	17 (18.5)
Profilaxis para TB n(%) ‡	7 (7.6)
Tiempo de diagnostico de infección por VIH, días(rango)‡	378 (-376 a 5431)
Niveles de Linfocitos CD4 + (cels/mm3):	
Nadir mediana (rango intercuartil)	63.5 (24-122)
Al diagnóstico de TB: mediana (rango intercuartil)	74.5 (25-169)
menos de 200 CD4+ n(%)	76 (82.6)
Historia de Infecciones definatorias de SIDA n(%) †	34 (37)
Tratamiento Antirretroviral previo a TARAA n(%)	19(20.6)
TARAA n(%)‡	33(35.8)
Hospitalizaciones previas n(%)	26 (28.3)

† infecciones definatorias de SIDA previo a diagnóstico de TB

‡ previo a diagnóstico de TB

ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR VIH AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

La mediana del nadir de linfocitos CD4 + fue de 63.5 cels/mm³ (0-700). El 73% de los pacientes (79) tuvieron una determinación de linfocitos CD4+ en un periodo de \pm 3 meses del diagnóstico de tuberculosis. La mediana de la cifra de linfocitos CD4+ al diagnóstico de tuberculosis fue de 74.5 cels/mm³ (0-700). El 82.6% de los pacientes presentaron una cifra menor a 200 linfocitos CD4+ y el 57.6% tuvieron menos de 100 linfocitos CD4+ al diagnóstico de TB. En los pacientes en los que se documentó afección únicamente pulmonar, la mediana de linfocitos CD4+ fue de 96 cels/mm³ (RIC 28-203).

ENFERMEDADES DEFINITORIAS DE SIDA PREVIO A TB

El 37% (34) de los pacientes presentaron al menos una enfermedad definitoria de SIDA previa al diagnóstico de tuberculosis. En total se presentaron 40 episodios de enfermedades definitorias previas, los diagnósticos más frecuentes fueron: citomegalovirus y sarcoma de Kaposi (Tabla 3).

En el 63% (58) la enfermedad definitoria de SIDA fue tuberculosis y en el 25% (23) de los casos el diagnóstico de TB y VIH se realizó en el mismo mes (\pm 30 días). La mediana de tiempo entre el diagnóstico de VIH y tuberculosis fue 378 días (-376 a 5431días).

Tabla 3. Enfermedades definitivas de SIDA previas al diagnóstico de tuberculosis

Enfermedad	Número eventos	%
Citomegalovirus	11	27.5
Sarcoma de Kaposi	5	12.5
Criptococosis	4	10
<i>Pneumocistis jiroveci</i>	4	10
Candidiasis esofágica	4	10
Toxoplasmosis	3	7.5
MAC	3	7.5
Leucoencefalopatía MP	2	5
Linfoma	2	5
Isospora	1	2.5
Histoplasmosis	1	2.5
TOTAL	40	100

PROFILAXIS ANTITUBERCULOSA

De los 35 pacientes (38%) a quienes se les aplicó PPD previo al diagnóstico de tuberculosis, 13 (37.1%) tuvieron un resultado positivo, de los cuales 8 (10.5%) tenían menos de 200 linfocitos CD4+/mm³ al diagnóstico de tuberculosis.

De los 92 pacientes con tuberculosis, el 7.6% (7) habían recibido profilaxis antituberculosa con dos esquemas: 3 con isoniácida (300mg/día) y 4 en un protocolo de rifabutina contra isoniácida. Recibieron profilaxis durante 8.4 meses en promedio. La mediana entre el tiempo de fin de profilaxis al diagnóstico de tuberculosis fue de 541 días (333-3486).

LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS

De los 92 casos de tuberculosis 48 (52.2%) se clasificaron como extrapulmonares; de los 44 pacientes considerados como pulmonares (incluye formas pulmonares diseminadas e involucro únicamente pulmonar) en 31 (33.7%) se documentó únicamente involucro pulmonar. En las formas pulmonares la manifestación radiológica más frecuente fueron los infiltrados diseminados constituyendo un 70.5% (31), mientras que las formas cavitadas solo constituyeron un 13% (6). Tres (7%) de los pacientes con evidencia microbiológica de afección pulmonar tenían radiografía de tórax que no mostraba alteraciones (Figura 3).

De los pacientes con involucro pulmonar el 59% (26) tuvieron una baciloscopia positiva.

Manifestaciones Radiológicas de los Pacientes con Tuberculosis Pulmonar

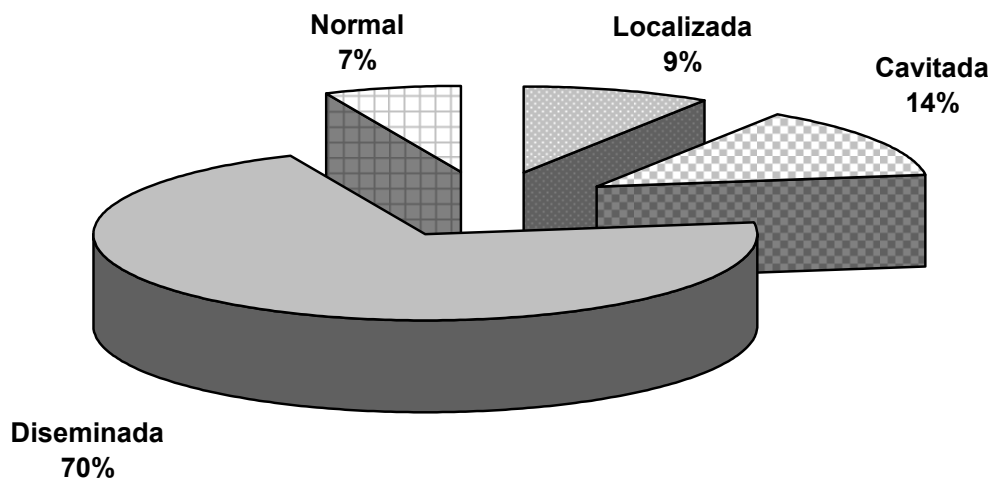
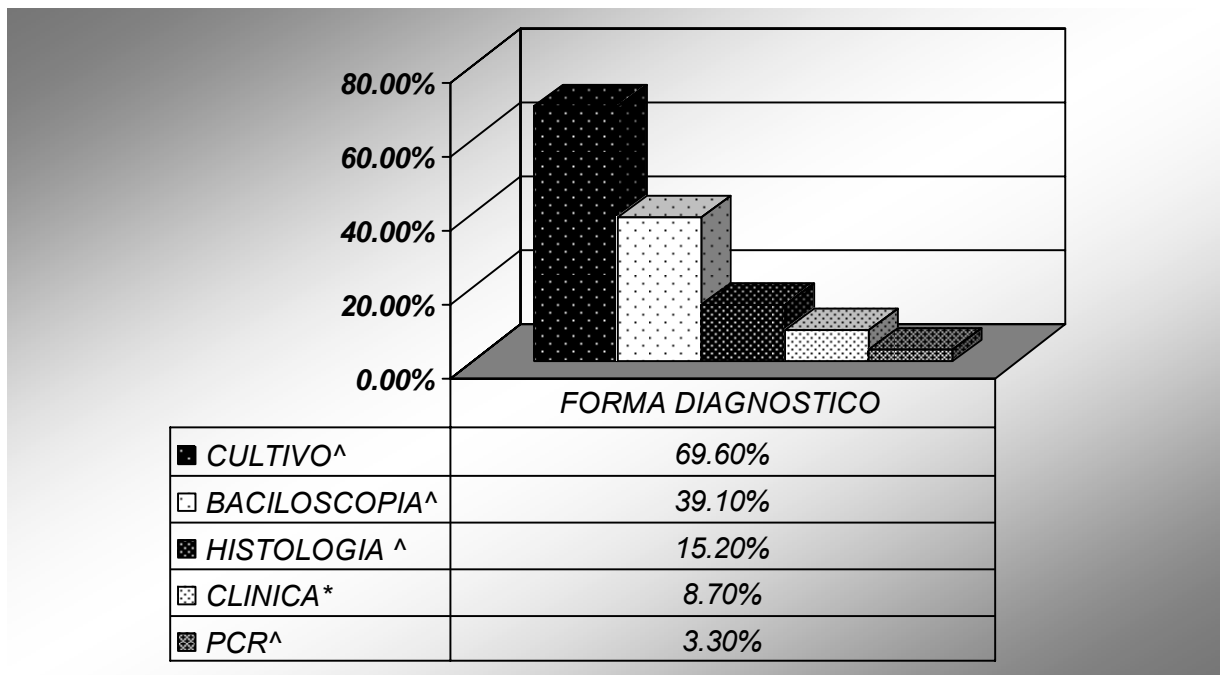


Figura 3

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

Todos los pacientes tuvieron manifestaciones clínicas compatibles con tuberculosis. El 69.6% (64) de todos los casos fue diagnosticado mediante cultivo, mientras que el 39% (36) tuvieron baciloscopia positiva y el 15% (14) presentaron cambios histopatológicos característicos de tuberculosis, sin que estas dos características fueran excluyentes de tener un cultivo positivo. En 3.3% (3) casos el método de PCR sirvió como ayuda diagnóstica mientras que el 8.7% (8) de los casos fue diagnosticado únicamente por hallazgos clínicos y radiológicos, además de una respuesta terapéutica a tratamiento antituberculoso (Figura 4).



[^] no son excluyentes

* manifestaciones clínicas, evidencia radiológica y respuesta al tratamiento

Figura 4

Un 25% (23) de los casos se denominó como infección diseminada, aislándose micobacterias en 2 o más cultivos de sitios anatómicos distintos o en hemocultivo.

De los casos en los que se obtuvo un cultivo positivo, se observó que *Mycobacterium tuberculosis* fue el agente causal en un 73.4% (47) de los casos, mientras que *Mycobacterium bovis* en un 26.6% (17).

Mycobacterium bovis

Se presentaron 17 casos. La mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico de tuberculosis en el caso de infección por *Mycobacterium bovis* fue de 61 cels/mm³ (RIC 28.5-110) comparado con una mediana de 79 cels/mm³ (RIC 25-179) en resto de los pacientes. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el univariado la infección por *M. bovis* se asoció significativamente a infección diseminada (p=.030 OR 3.55, IC95% 1.1-10.7) y al desarrollo de la micobacteria en el hemocultivo (p= .036, OR 5.4, IC95% 1.2-7). En un caso de resistencia primaria (isoniacida) y uno de resistencia secundaria (MDR), el agente etiológico fue *M. bovis*. No se asoció significativamente con mortalidad, SIRI, resistencia a antituberculosos y recaída.

Tabla 2. Sitio de muestra para diagnóstico de tuberculosis

Muestra *	Número	%
Expectoración	34	29.8
Ganglionar	29	25.2
Orina	8	7
Hemocultivo	8	7
Líquido cefalorraquídeo	6	5.2
Jugo gástrico	5	4.3
Lavado bronquioalveolar	5	4.3
Heces	4	3.5
Pericardio	3	2.6
Hepático	3	2.6
Pleural	2	1.8
Mielocultivo	2	1.8
Absceso	2	1.8
Otros ‡	4	3.5
TOTAL	115	100

*muestra utilizada para cultivo, baciloscopia, histología

‡ incluye: biopsia meníngea, piel, testículo y peritoneo

SITIO ANATÓMICO AFECTADO

Los pacientes en los que el diagnóstico se realizó mediante una muestra para cultivo, baciloscopia, histología o PCR, el espécimen más frecuente fue en expectoración, seguida por ganglionar, orina, hemocultivo y LCR (Tabla 2).

TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

El 92.4% (85) de los pacientes iniciaron tratamiento antituberculoso. De estos el 91.7% (78) utilizaron la combinación de rifampicina , isoniacida, pirazinamida y etambutol para fase intensiva de tratamiento. El 7.6% (7) de pacientes utilizaron esquemas a base de los cuatro antituberculosos previos, además de un aminoglucosido o quinolona. Un 5.4% (5) no iniciaron tratamiento debido a que fallecieron y 2.2% (2) se desconoce si iniciaron o no medicamento antituberculoso.

El 63% (58) recibieron tratamiento antituberculosis durante al menos 6 meses, el 9.8% (9) esta en tratamiento actualmente, 4.3% (4) no completaron el tratamiento y 17.3% (16) se desconoce que sucedió después de iniciar el tratamiento. El promedio de los que completaron tratamiento fue de 10.3 meses, con un rango de 6 a 18 meses.

SUSCEPTIBILIDAD DE AISLADOS DE TUBERCULOSIS

En todos los 64 casos diagnosticados mediante cultivo se realizaron pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos. El 10.9% (7) fueron resistentes (resistencia primaria). La resistencia primaria a isoniacida fue 6.2% (4) y de rifampicina de 0%

En 5 pacientes se documentó recaída de la enfermedad, en dos de ellos (40%) los aislados tuvieron evidencia de resistencia (resistencia secundaria), ambos TB-MDR (Tabla 4).

Tabla 4. Resistencia primaria y secundaria a fármacos antituberculosos

<u>RESISTENCIA PRIMARIA</u>	NUMERO	%	Micobacteria
<u>MEDICAMENTO (s)</u>	CASOS		
Isoniacida	1	1.5	<i>M.bovis</i>
Pirazinamida	1	1.5	<i>M.tuberculosis</i>
Estreptomicina	2	3.1	<i>M.tuberculosis</i>
Isoniacida + estreptomicina	1	1.5	<i>M.tuberculosis</i>
Isoniacida + pirazinamida	1	1.5	<i>M.tuberculosis</i>
Isoniacida + etambutol	1	1.5	<i>M.tuberculosis</i>
TOTAL	7	10.9	
<u>RESISTENCIA SECUNDARIA</u>			
<u>MEDICAMENTO (S)</u>			
Rifampicina + Isoniacida	1	1.5	<i>M. bovis</i>
Rifampicina + Isoniacida	1	1.5	<i>M. tuberculosis</i>
TOTAL	2	3.1	

EFFECTOS ADVERSOS

El 8.4% (7) de los pacientes que iniciaron tratamiento antituberculosos se documento la presencia de un efecto adverso en un promedio de 51 días (16-120 días) después del inicio del tratamiento. En todos los casos fue hepatotoxicidad manifestada por elevación de transaminasas. En 5 de estos pacientes se cambio el tratamiento, en un paciente se decidió suspender tratamiento antituberculoso y en uno se desconoce cual fue la conducta.

ADHERENCIA A TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

La adherencia al tratamiento antituberculoso fue adecuada en 75.9% (63) de los casos que recibieron tratamiento. En el 8.4%(7) se desconoce información acerca de la adherencia.

La adherencia inadecuada fue un factor estadísticamente significativo en pacientes que presentaron recaída ($p=0.01$, OR 11.5, IC95% 1.7-77).

EVOLUCIÓN DURANTE TRATAMIENTO ANTI-TUBERCULOSO

El 56.5% (52) de los pacientes cumplieron criterios para curación de tuberculosis, de los cuales el 50% (26) fue mediante cultivo negativo posterior a cuarto mes. El 9.8% (9) de pacientes están en tratamiento, 9.8% (9) fallecieron durante el periodo de tratamiento o antes de iniciarlo, 5.4% (5) pacientes presentaron recaída posterior al tratamiento y 2.2% (2) de los pacientes fallaron tratamiento antituberculoso y tuvieron progresión, ambos con adherencia inadecuada a tratamiento antituberculoso y fallecieron en el seguimiento a largo plazo. Un 17.4% (16) de los pacientes la evolución es desconocida.

En los pacientes que presentaron recaída se diagnóstico en promedio 17 meses posterior a finalizar el esquema de tratamiento del primer episodio y la duración del primer tratamiento fue de 11.2 meses (8-12) en promedio. Ninguno recibió profilaxis previo al primer episodio de tuberculosis.

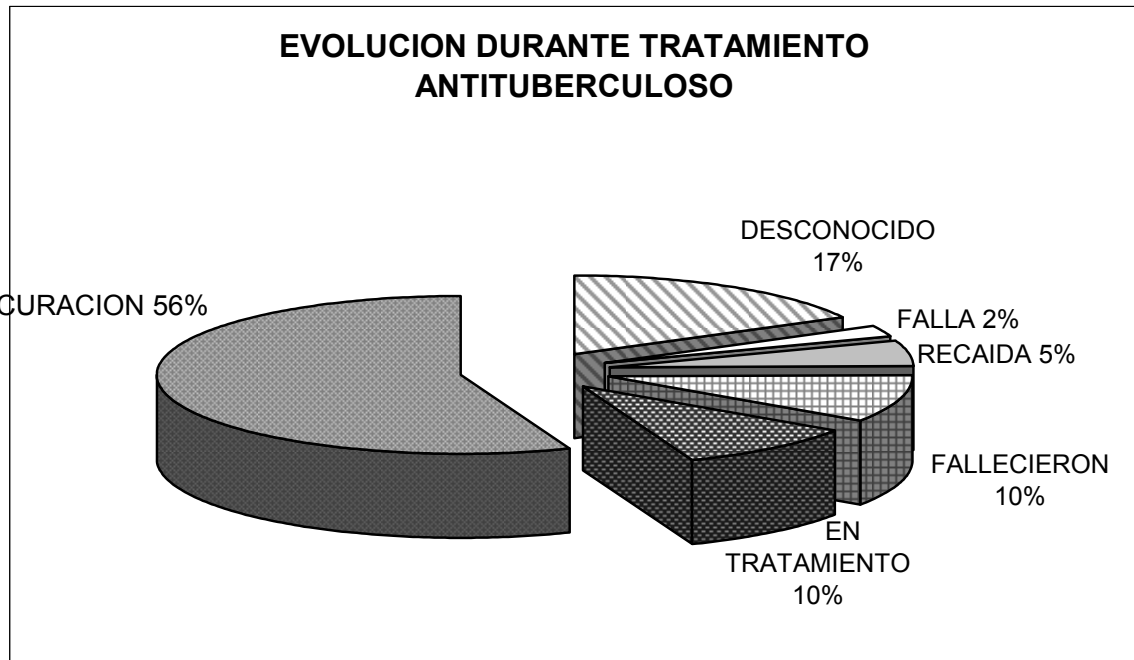


FIGURA 5

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA

Un total de 28.2% (26) pacientes recibieron TARAA por lo menos un mes previo al diagnóstico de tuberculosis, de estos el 53% (14) se encontraban en falla virológica. En este grupo de pacientes, la mediana de días de TARAA previo al diagnóstico de tuberculosis fue de 246 días (rango intercuartil 69-1247).

En los 41 pacientes que iniciaron TARAA posterior al diagnóstico de tuberculosis en una mediana de 67.5 días después del diagnóstico de TB, el 17.1% (7) presentaron falla virológica.

SINDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCION INMUNOLOGICA (SIRI)

Se presento en el 14.1% (13) de los pacientes, de los cuales el 61.5% (8) se catalogo como una respuesta paradójica , es decir pacientes que habían iniciado antituberculosos con respuesta adecuada y posteriormente iniciaron TARAA presentando un deterioro secundario. En el 38.5% (5) se presento en pacientes que iniciaron con TARAA y posteriormente se manifestó la infección por tuberculosis activa asociado a la reconstitución inmunológica. El tiempo de manifestación en promedio fue de 4.2 meses, con una mediana de 2.5 meses, con un rango de 9 a 450 días.

El 30.8% (4) de estos pacientes requirió el uso de esteroide. Ninguno falleció durante el episodio de SIRI.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

La mediana de seguimiento de los pacientes posterior al diagnostico de tuberculosis fue de 522.5 días (0-3388 días), el 75% de los pacientes tuvieron un seguimiento por lo menos de 2 meses o mas y el 59% de los pacientes tuvieron un seguimiento mayor a un año.

MORTALIDAD

En el último seguimiento el 81.5% (75) de los pacientes estaban vivos. Diecisiete pacientes fallecieron, para una mortalidad cruda del 18.5%, en 10 (10.9%) pacientes la causa de muerte fue tuberculosis. Un paciente falleció por neumonía de focos múltiples y 1 por choque séptico, la causa de muerte fue desconocida en el 29.4% (5) de los casos.

(Figura 6).

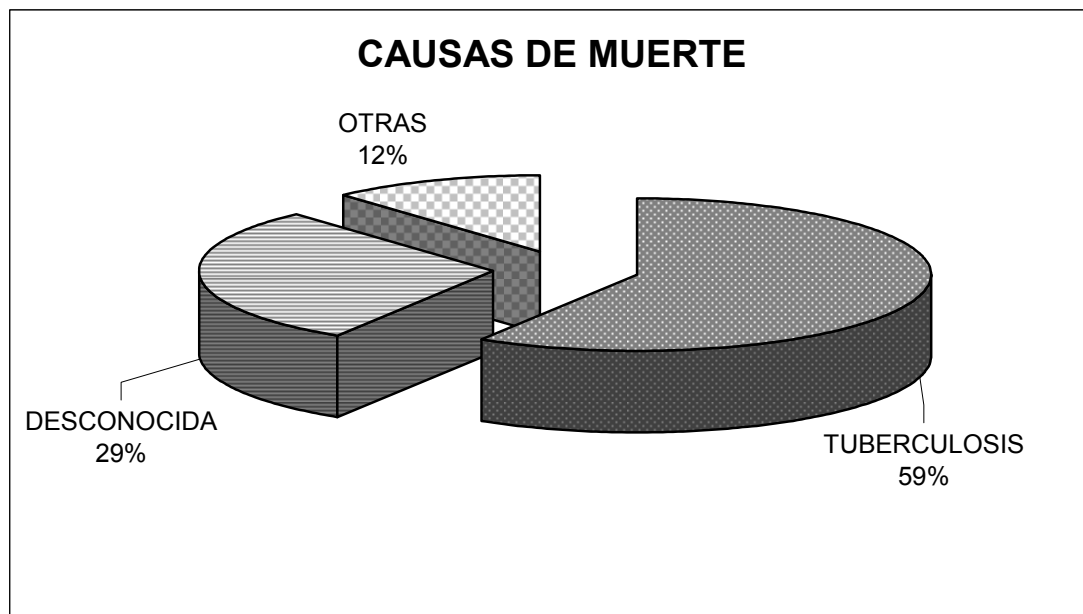


Figura 6

En los 10 pacientes que fallecieron por tuberculosis la mediana de tiempo entre el diagnóstico de tuberculosis y fecha de muerte fue de 12 días y el 60% fallecieron en un lapso de un mes. En los pacientes que fallecieron de otras causas distintas a tuberculosis la mediana de tiempo entre el diagnóstico de tuberculosis y su muerte fue de 215 días.

DISCUSION

La tasa de coinfección de tuberculosis activa con VIH del 5% en los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA en el periodo de 1998 a 2007 es mucho menor que la reportada mundialmente donde se calcula que casi un tercera parte de los 40 millones de pacientes que tienen VIH padecen tuberculosis activa, la mayoría se encuentran en África, seguidos de regiones de Asia y de Europa del este. En un estudio previo realizado en población mexicana se encontró que la prevalencia de tuberculosis fue del 17.6% en el periodo previo al uso de TARAA (1984-1995) en pacientes con VIH (48).

Existen similitudes con otros países donde las formas extrapulmonares se han vuelto más frecuentes asociadas a la inmunosupresión severa producida por el VIH con cifras (medianas) de linfocitos CD4+ por lo general menores a 200cels/mm³ y en ocasiones menores a 100 cels/mm³ (2;49;50) como en el caso de nuestros pacientes donde la mediana de linfocitos CD4+ al momento del diagnóstico de tuberculosis fue de 74 cels/mm³ y las manifestaciones extrapulmonares constituyeron el 52%. Es importante señalar que en algunos casos la cifra de linfocitos CD4+ se documentó posterior al diagnóstico de tuberculosis, lo cual pudiera contribuir con la disminución de linfocitos CD4+ asociado a la linfopenia transitoria que puede producir la infección por tuberculosis (51). En algunos estudios realizados en África previo al uso de TARAA la coinfección se presentaba en estadios menos severos de inmunosupresión, con medianas de CD4+ mayores a 200cels/mm³, principalmente en casos de tuberculosis pulmonar (52;53).

La terapia antirretroviral altamente activa ha revolucionado el manejo de los pacientes con VIH, disminuyendo de forma significativa la morbi-mortalidad asociada. Cuando la cifra de linfocitos CD4+ supera las 200cels/mm³ el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas por Citomegalovirus, *Pneumocistis jirovecii*, complejo *Mycobacterium avium* (MAC), toxoplasmosis y criptococosis

es muy bajo. Esto refleja el hecho de que existe una reconstitución inmune suficiente para suprimir organismos de baja virulencia. Por otra parte los pacientes con TARAА continúan en riesgo de desarrollar infecciones por organismos más virulentos, como tuberculosis. Una explicación a esto es que existe una reconstitución inmunológica con un incremento en la cifra de linfocitos CD4+ pero funcionalmente inadecuada. En nuestro estudio el 35.8% de los pacientes recibieron TARAА previo al diagnóstico de tuberculosis, sin embargo mas de la mitad de estos (53%) se encontraban en falla virológica previo al diagnóstico de tuberculosis y los que no presentaban falla virológica tenían un promedio de linfocitos CD4+ de 112 cels/mm³ (0-236), por lo que la respuesta virológica e inmunológica a TARAА no parece haber sido adecuada favoreciendo el desarrollo de tuberculosis de tuberculosis activa.

En cuanto a la forma de diagnóstico de tuberculosis el cultivo contribuyo con el mayor porcentaje (~70%), lo cual fortalece los resultados. De los pacientes con desarrollo en el cultivo, *Mycobacterium bovis* fue el agente causal en el 26% de los casos. Esto podría relacionarse a que la infección por VIH contribuya con la transmisión de *M. bovis* de persona a persona, algo que se piensa es muy poco frecuente en pacientes inmunocompetentes. Otra posibilidad es que *M. bovis* que es menos virulento que *M. tuberculosis* requiere de una inmunosupresión severa para manifestarse clínicamente. Los pacientes que presentaron infección por *M. bovis* tenían las medianas de linfocitos CD4+ más bajas (61cels/mm³), aunque esto no fue estadísticamente significativo (54). En un estudio retrospectivo realizado en San Diego, California E.U. se encontró que la mayoría de los pacientes con infección por *M. bovis* eran hispanos y mas de la mitad nacidos en México, diferencia estadísticamente significativa comparada con los infectados por *M. tuberculosis* en la misma cohorte. Además encontraron que más de la mitad tenían coinfección con VIH y su mortalidad era casi del doble (55). En otros países como Inglaterra, Francia y España se han documentado casos pero representando un menor porcentaje del total de casos de tuberculosis en pacientes con VIH (56;57). En algunos países se ha

documentado brotes de transmisión nosocomial de *M. bovis*- MDR en pacientes con VIH e inmunosupresión severa (58). Los países africanos también son afectados por *M. bovis* el cual puede producir enfermedad en animales domésticos especialmente los de interés económico, por ejemplo en el ganado. Es sabido que el control sanitario en estas especies no siempre es el adecuado, principalmente en países en vías de desarrollo, por lo que un control más adecuado podría disminuir su transmisión (59). El problema parece más grave cuando se encontró que *M. bovis* se asocio significativamente a infección diseminada, aunque no a mayor mortalidad. Por otra parte la pirazinamida que es uno de los 4 fármacos utilizados en los esquemas de inicio no es útil en el caso de *M.bovis*, que tiene resistencia intrínseca al mismo.

En cuanto al antecedente de infecciones definatorias previas de SIDA la más frecuente fue CMV. Una explicación a esto puede ser el grado de inmunosupresión grave que tenían los pacientes, favoreciendo el riesgo de CMV, sin embargo otras infecciones oportunistas asociadas a inmunocompromiso severo no fueron tan frecuentes (MAC y *Pneumocystis jiroveci*). La alternativa es que exista una asociación directa entre CMV y tuberculosis como se ha reportado en algunos casos, como en el caso de transplantados y en niños (60) tomando en cuenta que CMV produce inmunosupresión. De 1998 al 2007 se observaron 53 casos de CMV en los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA y de estos 11 (20%) se presentaron en este grupo de pacientes.

La segunda enfermedad definatoria de SIDA fue Sarcoma de Kaposi que puede tener una explicación similar al caso previo asociado a inmunosupresión, sin embargo en pacientes transplantados de riñón se han descritos casos con ambas patologías concomitantes (61), por lo que también podría tener una relación directa con el virus herpes virus tipo 8.

Tuberculosis fue enfermedad definatoria de SIDA en el 63% de los casos. En algunos países de nuestro continente es la segunda causa más frecuente de enfermedad definatoria solo después de candidiasis orofaríngea y superando a *Pneumocystis jiroveci*, probablemente asociado al uso de TARAA y de profilaxis

para este último. En Europa en un estudio realizado en 28 centros constituyó el 23% de las enfermedades definatorias de SIDA (62).

El porcentaje de curación en nuestro estudio (56%) es similar a lo observado en otros estudios en países latinoamericanos (63) aunque continua siendo inferior a la meta de 85% de curación que propone la OMS en pacientes con tuberculosis. Por otra parte en contraste con un estudio en Brasil, la mortalidad en el caso de nuestro estudio (18%) fue menor, aunque es importante mencionar que un 17% de los pacientes la evolución fue desconocida.

La resistencia primaria a antituberculosos fue del 10%, siendo similar a la resistencia observada en otros países del continente como Brasil (7%). No se presentó ningún caso de TB-MDR primaria. Los casos de TB-MDR se presentaron en pacientes con recaída y mal apego a tratamiento (estadísticamente significativo). Es importante comentar que hubo 5 pacientes con recaída, en 3 el diagnóstico se realizó mediante cultivo, de los cuales 2 fueron TB-MDR. No se documentó ningún caso de TB-XDR. La resistencia observada en general es menor comparada con países de Asia, África y Europa del este (64).

El inicio de tratamiento antirretroviral posterior al diagnóstico de tuberculosis se inició en una mediana de 67 días. El mayor beneficio es cuando TARAA se inicia durante los 2 primeros meses posteriores al inicio de tratamiento antituberculoso (65). Actualmente solo hay recomendaciones, sin embargo se están llevando a cabo múltiples estudios para determinar el tiempo preciso durante estos dos meses para iniciar TARAA en pacientes que ya han iniciado antituberculosos, poniendo en la balanza: toxicidad o SIRI contra desarrollo de otras infecciones oportunistas.

El 14% de los pacientes presentaron SIRI el cual se documentó tratando de apegarse a criterios sugeridos que incluyen manifestaciones clínicas y de

imagen, datos de reconstitución inmune (carga viral y linfocitos CD4+, PPD reactivo) exclusión de otras causas que explicaran el deterioro de los pacientes. La frecuencia de SIRI en el mundo va del 7-44%, aunque se piensa que existe una tendencia a sobrediagnosticarlo. Existen algunos estudios que sugieren que el diagnóstico de SIRI debe de ser clínico en países en vías de desarrollo, en donde no se cuenta siempre con una determinación de carga viral y linfocitos CD4+ (33). Ninguno de los pacientes en los que se pudo documentar SIRI fallecieron, aunque en pacientes que fallecieron de forma temprana no se contaba con datos suficientes para confirmar o descartar el diagnóstico de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

La mortalidad asociada a tuberculosis fue del 10%, lo cual comparado con estudios de otros países en América, África, Asia y Europa es menor, sin embargo un porcentaje no despreciable tuvieron un evolución desconocida posterior al diagnóstico de tuberculosis y es probable que algunos fallecieran.

No hubo ninguna asociación estadísticamente significativa con mortalidad lo cual podría atribuirse al tamaño de la muestra. Se ha reportado que factores de riesgo para mortalidad en pacientes con VIH son infecciones diseminadas, extrapulmonares e inmunosupresión severa (66).

Nuestro estudio tiene la limitación de ser retrospectivo. En el 17% de los pacientes la evolución es desconocida y seguramente tiene una influencia en los resultados obtenidos. El tamaño de la muestra podría influir en que algunos factores que fueron estadísticamente significativos en otros estudios en este caso no lo fueran. Sería útil realizar un estudio a nivel nacional, ya que las condiciones de los pacientes de la Clínica de VIH/SIDA pueden ser diferentes al resto del país.

CONCLUSIONES

1. Los casos de tuberculosis activa en los pacientes con VIH de la Clínica de VIH/SIDA en el periodo de 1998 a junio del 2007 se presentaron en estadios muy avanzados de inmunocompromiso (<200 linfocitos CD4+), con las manifestaciones clínicas esperadas de acuerdo a este grado de inmunosupresión.
2. Los pacientes que recibieron TARAA previo al diagnóstico de tuberculosis no tuvieron una respuesta virológica y/o inmunológica adecuada, lo que parece haber contribuido al desarrollo de tuberculosis activa.
3. La infección por *Mycobacterium bovis* es un padecimiento frecuente y grave en pacientes con VIH en nuestra clínica y probablemente en nuestro país.
4. La recomendación de administrar profilaxis antituberculosa a pacientes con VIH parece ser más importante en pacientes con inmunosupresión severa, después de haber descartado infección activa para evitar el desarrollo de tuberculosis resistente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Havlir DV, et al. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *NEJM* 1999; 340(5):367-373.
- (2) Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1):42-46.
- (3) Friedland G, et al. Introduction:Tuberculosis and HOV Coinfection: Current State of Knowledge and Research Priorities. *JID* 2007; 196((Suppl 1)):S1-S3.
- (4) Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005; 1(1):e5.
- (5) Moore D, Liechty C, Ekwaru P et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS* 2007; 21(6):713-719.
- (6) Nunn P, et al. Tuberculosis and HIV Infection: The Global Setting. *JID* 2007; 196((Suppl 1)):S5-S14.
- (7) World Health Statics. WHO . 2007.
Ref Type: Electronic Citation
- (8) Harries A, et al. *TB/HIV A CLINICAL MANUAL*. second ed. 2004.
- (9) Wells CD, et al. HIV Infection and Multidrug-Resistant Tuberculosis-The Perfect Storm. *JID* 2007; 196((suppl 1)):S86-S107.
- (10) Meya DB, et al. The TB pandemic: an old problem seeking new solutions. *J Intern Med* 2007; 261:309-329.
- (11) VAN RA, Warren R, Richardson M et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1174-1179.
- (12) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328(16):1137-1144.
- (13) Aaron L, Saadoun D, Calatroni I et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(5):388-398.
- (14) Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326(10):668-672.

- (15) Perkins MD, et al. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *JID* 2007; 196((suppl 1)):S15-S27.
- (16) Steingart KR, Henry M, Ng V et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(9):570-581.
- (17) Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26(2):247-71, vi.
- (18) Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(8):777-786.
- (19) Corral I, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:471-476.
- (20) Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005; 19(11):1113-1124.
- (21) Hung CC, et al. Improved outcomes of HIV-1- infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:2615-2622.
- (22) Oneybujoh P, et al. Treatment Options for HIV- Associated Tuberculosis. *JID* 2007; 196((suppl 1)):S35-S45.
- (23) ATS I. Treatment of Tuberculosis. *MMWR* 2003; 20(52(RR11)):1-77.
- (24) Nahid P, et al. Treatment Outcomes of Patients with HIV and Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1199-1206.
- (25) www.who.int. WHO . 2003.
Ref Type: Electronic Citation
- (26) Spigelman M, Gillespie S. Tuberculosis drug development pipeline: progress and hope. *Lancet* 2006; 367(9514):945-947.
- (27) Dean GL, Edwards SG, Ives NJ et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16(1):75-83.
- (28) Hammer SM, Saag MS, Schechter M et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society--USA panel. *Top HIV Med* 2006; 14(3):827-843.
- (29) Blanc FX, et al. Treatment Strategies for HIV Infected Patients with Tuberculosis: Ongoing and Planned Clinical Trials. *JID* 2007; 196((suppl 1)):S46-S51.

- (30) Manfredi R, Sabbatani S. A novel antiretroviral class (fusion inhibitors) in the management of HIV infection. Present features and future perspectives of enfuvirtide (T-20). *Curr Med Chem* 2006; 13(20):2369-2384.
- (31) McIlleron H, et al. Complications of Antiretroviral Therapy in Patients with Tuberculosis. *JID* 2007; 196((suppl 1)):S63-S75.
- (32) Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. *AIDS* 2001; 15 Suppl 2:S11-S15.
- (33) Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(9):946-953.
- (34) Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007; 21(3):335-341.
- (35) Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect* 2006; 53(6):357-363.
- (36) French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18(12):1615-1627.
- (37) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006; 7:56.
- (38) Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005; 19(17):2038-2041.
- (39) Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1860-1866.
- (40) CDC. Adverse event data and revised ATS/CDC recommendations against the use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis. *MMWR* 2003; 52(31):735-739.
- (41) Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999; 13(4):501-507.
- (42) Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; 21(11):1441-1448.

- (43) NOM. Para la prevencion y control de la tuberculosis en la atencion primaria a la salud. NOM-006-SSA2-1993. 1993.
Ref Type: Report
- (44) WHO. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. 1st ed. 2007.
- (45) WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. 3rd ed. 2003.
- (46) Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis--implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356(7):656-659.
- (47) DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. *Aiidsinfo* 2006; October.
- (48) Villasis-Keever A, et al. Clinical Manifestations and Survival Trends During the First 12 Years of the AIDS Epidemic in Mexico. *Archive of Medical Research* 2001; 32:62-65.
- (49) Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190(9):1670-1676.
- (50) Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(1):75-80.
- (51) Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(3):225-232.
- (52) Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345(8950):607-610.
- (53) Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet* 1993; 342(8864):143-146.
- (54) Grange JM. Mycobacterium bovis infection in human beings. *Tuberculosis (Edinb)* 2001; 81(1-2):71-77.
- (55) LoBue PA, Moser KS. Treatment of Mycobacterium bovis infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(3):333-338.

- (56) Esteban J, Robles P, Soledad JM, Fernandez Guerrero ML. Pleuropulmonary infections caused by *Mycobacterium bovis*: a re-emerging disease. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(10):840-843.
- (57) Grange JM, Daborn C, Cosivi O. HIV-related tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*. *Eur Respir J* 1994; 7(9):1564-1566.
- (58) Cobo J, Asensio A, Moreno S et al. Risk factors for nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* among HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(5):413-418.
- (59) Amanfu W. The situation of tuberculosis and tuberculosis control in animals of economic interest. *Tuberculosis (Edinb)* 2006; 86(3-4):330-335.
- (60) Tharayil G, et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney International* 2001; 60:1148-1153.
- (61) Wang A, et al. Coexistence of Kaposi sarcoma and Tuberculosis in a Renal Transplant Recipient. *Transplantation* 1998; 66:115-118.
- (62) Falzon D, it-Belghiti F. What is tuberculosis surveillance in the European Union telling us? *Clin Infect Dis* 2007; 44(10):1261-1267.
- (63) Nogueira J, et al. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Riberao Preto, Brazil from 1998 to 2003. *J Bras Pneumol* 2006; 32(6):529-534.
- (64) Quy HT, Buu TN, Cobelens FG, Lan NT, Lambregts CS, Borgdorff MW. Drug resistance among smear-positive tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(2):160-166.
- (65) Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):229-234.
- (66) Kourbatova EV, Leonard MK, Jr., Romero J, Kraft C, del RC, Blumberg HM. Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(9):715-721.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADA: Adenosina deaminasa

BAAR: bacilos acido-alcohol resistentes

CMV: Citomegalovirus

DOTS: tratamiento directamente supervisado para tuberculosis

IL: interleucina

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

LCR: líquido cefalorraquídeo

MAC: complejo *Mycobacterium avium*

MGIT : Mycobacterial Growth Indicator Tube

MTB: complejo *Mycobacterium tuberculosis*

NOM: norma oficial mexicana

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción cadena de polimerasa

PPD: derivado proteico purificado

RIC: rango intercuartil

SIDA: Síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

SSA: secretaria de salud

TARAA: terapia antirretroviral altamente activa

TB: tuberculosis

TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente

TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente

TNF: factor de necrosis tumoral

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana