



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**Características clínicas, microbiológicas y factores de riesgo asociados a infección
por *Mycobacterium bovis* en pacientes VIH+ en la era
del tratamiento antirretroviral altamente activo**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

INFECTÓLOGO

PRESENTA:

Alicia Piñeirúa Menéndez

Tutor:

Dr. Juan G. Sierra Madero

Asesores:

Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño

Dra. Brenda Crabtree Ramírez

México D.F. Agosto de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Características clínicas, microbiológicas y factores de riesgo asociados a infección
por *Mycobacterium bovis* en pacientes VIH+ en la era
del tratamiento antirretroviral altamente activo**

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios y Santos
Profesor titular del curso

Dr. Juan G. Sierra Madero
Tutor

AGRADECIMIENTOS

A la Mtra. Yanink Neried Caro Vega, por su colaboración en el análisis estadístico; su interés y dedicación en el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Judith Miriam Bobadilla del Valle , TLC Bárbara Chávez Mazari y a Rocío Velázquez por su ayuda en el laboratorio de microbiología y en la información obtenida de la base de datos.

INDICE

Resumen	1
Marco teórico	2
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	18
Diseño del estudio	19
Resultados	22
Discusión y conclusiones	39
Tablas y figuras	47
Bibliografía	56

RESUMEN

Título: Características clínicas, microbiológicas y factores de riesgo asociados a infección por *Mycobacterium bovis* en pacientes VIH+ en la era del tratamiento antirretroviral altamente activo.

Antecedentes: En el mundo, existen aproximadamente 33 millones de personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y 9.2 millones de personas con diagnóstico reciente de tuberculosis activa, independientemente de la infección por VIH. Una tercera parte de las personas que viven con VIH desarrollan tuberculosis, y esta coinfección es la primera causa de muerte en países en vías de desarrollo. *Mycobacterium bovis*, es el agente causal de la enfermedad tuberculosa en el ganado, y es capaz de generar enfermedad en el humano, a través de la inhalación de aerosoles o el consumo de productos lácteos no pasteurizados. En América Latina, hasta un 2% de las tuberculosis pulmonares y 8% de las extrapulmonares en humanos se han atribuido a infección por este patógeno. La identificación de *M. bovis* requiere de técnicas especializadas de cultivo, por lo que se cree que su incidencia particularmente en países en vías de desarrollo está subestimada. Se conoce poco sobre el comportamiento de esta infección en sujetos inmunocomprometidos, y específicamente en pacientes con infección por VIH. Estudios previos han identificado como factores asociados a esta infección la etnicidad latina, las formas extrapulmonares y una tendencia a un estado mayor de inmunosupresión al compararse con *M. tuberculosis*, definido por cuentas de células CD4+ más bajas.

Justificación: Se conoce poco aún sobre el comportamiento de la infección por *M. bovis* en pacientes coinfectados con VIH.

Hipótesis: Los pacientes VIH+ con infección concomitante por *M. bovis* desarrollan formas más graves de tuberculosis al compararse con sujetos coinfectados por *M. tuberculosis*, y poseen factores de riesgo epidemiológicos y características de presentación clínica distintos.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo de casos y controles

Resultados: En el grupo de pacientes con *M. tuberculosis* se identificaron un mayor número de pacientes con escolaridad y nivel socioeconómico bajos, interpretados como un marcador de marginación. Se observó un mayor número de casos de *M. tuberculosis* previo al año 2002 al compararse con los casos diagnosticados de *M. bovis* en este mismo periodo de tiempo. Las formas extrapulmonares fueron más frecuentes en la infección por *M. bovis*, particularmente las formas meníngeas así como los aislamientos de micobacterias en sangre. La frecuencia de resistencia primaria al tratamiento fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento para ambas infecciones. Sin embargo, los pacientes pertenecientes al grupo de *M. bovis* presentaron significativamente más fallas al tratamiento antituberculosis. La incidencia de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) no fue diferente entre casos y controles, sin embargo se observó una tendencia a presentar formas más graves en el grupo de los casos. No observamos diferencias en la mortalidad.

Discusión: En este estudio, identificamos dos marcadores de nivel sociocultural asociados a la presencia de infección por *M. tuberculosis* al compararse con *M. bovis*. El aumento en el número de casos de *M. bovis* en el tiempo, probablemente refleje una mejora en los métodos de diagnóstico más que un incremento en la incidencia de casos de *M. bovis*. Al igual que en otros estudios, las formas extrapulmonares fueron más frecuentes en la infección por *M. bovis*, aunque; con los datos observados en nuestro estudio, este hecho no confirió mayor gravedad o peor pronóstico. No es posible atribuir las fallas a tratamiento antituberculosis únicamente a la presencia de infección por *M. bovis*: el apego y las interacciones farmacológicas, factores fundamentales en la respuesta al tratamiento no fueron evaluados adecuadamente por la naturaleza retrospectiva de nuestro trabajo. Es necesario realizar estudios de corte prospectiva, que permitan contestar las interrogantes

MARCO TEÓRICO

VIH y Tuberculosis: Generalidades

En las últimas décadas, la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha dado lugar a un incremento en el número de enfermedades infecciosas, siendo una de las más frecuentes la infección por tuberculosis. Se estima que existen en el mundo 33 millones de personas viviendo con VIH, y 9.2 millones de personas con diagnóstico reciente de tuberculosis activa, independientemente de la infección por VIH (1). En México, la prevalencia de la infección por VIH en la población adulta hasta el año 2007, fue de 0.3%, cifra menor a la prevalencia global de enfermedad en América Latina (0.5%) y en el mundo (0.8%). (2). La epidemia en nuestro país se concentra en las poblaciones de hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

La coinfección VIH-tuberculosis es un binomio extensamente estudiado en los últimos años; las poblaciones VIH+ son marcadamente más susceptibles a presentar infección por tuberculosis, e incluso de presentar formas clínicas diseminadas y mayor mortalidad al compararse con grupos de pacientes VIH negativos. Una tercera parte de los individuos que viven con VIH tienen tuberculosis, y la posibilidad de desarrollar la enfermedad en este grupo se incrementa del 1 hasta al 15% anual. En México, un 1% de los casos nuevos de tuberculosis corresponden a personas VIH positivas (3). Esta infección corresponde a la enfermedad oportunista más frecuente en los pacientes VIH+ y la primera causa de muerte en los pacientes coinfectados que viven en países en desarrollo. En estudios epidemiológicos multicéntricos, se ha observado que una de cada tres muertes por tuberculosis (29%) está relacionada con coinfección por VIH (4). A pesar de la eficacia del tratamiento antituberculosis, el riesgo de muerte durante el mismo incrementa cuatro veces en aquellos pacientes coinfectados al compararse con sujetos con diagnóstico de tuberculosis sin infección por VIH. (5)

En población mexicana, se ha estudiado también ampliamente esta coinfección. En un estudio publicado en 1996, por Molina et al, realizado en nuestro instituto, se encontró que el 25% de los pacientes activos en la clínica de VIH/SIDA del instituto, tenían diagnóstico de enfermedad por micobacterias (incluyendo además *Mycobacterium avium* y otras micobacterias no tuberculosis); el 24% de los casos confirmados mediante cultivo se debieron a infección por el complejo M tuberculosis (6). La sobrevida de los pacientes fue pobre, con una mortalidad del 50% en el primer año y del 90% a los 32

meses de seguimiento; sin embargo la sobrevida fue ligeramente mayor en los pacientes con coinfección VIH-Tuberculosis al compararse con otros sujetos con SIDA y otras infecciones oportunistas. Estudios más recientes realizados en el instituto, identificaron a la tuberculosis dentro de las primeras cinco infecciones oportunistas en la población VIH+, con una frecuencia de 17.6%, y precedida por síndrome de desgaste, neumonía por *Pneumocitis jirovecii*, infección por citomegalovirus (CMV) y sarcoma de Kaposi (7). Posteriormente, en una serie de pacientes de la clínica de VIH/SIDA del instituto, se documentaron los casos de coinfección por VIH y tuberculosis en un periodo de tiempo comprendido entre 1998 y 2007. La tasa de coinfección fue del 5%, y se presentó en pacientes con marcada inmunosupresión, con cuentas de linfocitos CD4+ al momento del diagnóstico inferiores a 100 cel/mm³. Casi un 50% de las infecciones tuvieron presentaciones extrapulmonares, y un 10% de los aislados de tuberculosis presentaron resistencia primaria. La mortalidad asociada a tuberculosis fue del 10% (8).

Se han descrito previamente los factores de riesgo de mortalidad en los sujetos VIH+ que adquieren infección por tuberculosis; siendo los más reconocidos la edad avanzada, la presencia de enfermedad diseminada, anemia, cuentas de linfocitos CD4+ bajas, índice de masa corporal < 18 kg/m² y tuberculosis multidrogorresistente. Un estudio recientemente publicado, identificó que el 66% de las muertes en estos pacientes ocurre en los primeros seis meses posteriores al diagnóstico de tuberculosis, dato que coincide con datos previamente descritos (4). La presencia de antigenemia positiva para criptococo, el género masculino y el retraso en el inicio de tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) fueron los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad.

La aparición del TARAA, ha modificado considerablemente el desenlace de los sujetos que presentan ambas infecciones; estudios recientes (9, 10, 11) han mostrado una disminución de hasta el 56% en la mortalidad de aquellos pacientes que inician TARAA durante el tratamiento anti tuberculosis, al compararlos con aquellos que recibieron ambos tratamientos de manera secuencial (10,11). Incluso, periodos tan cortos como de dos semanas son ahora los recomendados para el inicio de TARAA en pacientes que reciben tratamiento para tuberculosis, particularmente en pacientes con cuentas de células CD4+ bajos(<40cel/mm) (11).

Los estudios previamente mencionados, fueron desarrollados a partir de la preocupación sobre el retraso en el tratamiento antirretroviral instaurado en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis; sustentado principalmente en las posibles interacciones

medicamentosas, la pobre adherencia de los pacientes a regímenes complicados así como la presencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. De tal manera que actualmente se conocen mejor las estrategias más adecuadas para el inicio oportuno de TARAA, así como el régimen apropiado en sujetos que reciben tratamiento antituberculosis. El efavirenz, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, es hasta el momento el fármaco antirretroviral más compatible con el manejo concomitante de tuberculosis, pues la inducción intensa que produce la rifampicina sobre el citocromo P450 no impacta los niveles del fármaco de manera significativa. Otros antirretrovirales, tales como los inhibidores de la proteasa y la nevirapina, sufren decrementos considerables en su concentración cuando se utilizan de manera conjunta con rifampicina, encontrándose frecuentemente en niveles infraterapéuticos si se administran a una dosis convencional (12).

La infección por tuberculosis en los pacientes VIH+, a diferencia de los sujetos inmunocompetentes, parece deberse a infecciones adquiridas de manera más reciente; ya sea de la comunidad o de adquisición hospitalaria, con una progresión más rápida que en pacientes sin alteraciones de la inmunidad (13). Es bien sabido que la inmunidad celular, es la responsable de contener la infección por tuberculosis, hecho que mantiene la infección en su forma latente (14). Los pacientes VIH +, tienen menor capacidad para la formación del granuloma, lo que conlleva a su vez a una incapacidad para el control de los bacilos y la formación de cavitaciones pulmonares así como a presentaciones de la enfermedad extrapulmonares o diseminadas. (15). Algunos reportes ya han demostrado que existe una relación entre el descenso de las células CD4+ y la presentación clínica de la enfermedad tuberculosa; mientras más baja es la cuenta de células CD4+ existe una mayor probabilidad de presentar formas extrapulmonares, con positividad en los cultivos de sangre así como adenopatía intratorácica documentada mediante estudios de imagen (14).

El diagnóstico de infección por tuberculosis en la población VIH+ constituye un reto mayor que realizarlo en sujetos inmunocompetentes; la tinción de Ziehl Nielsen, que establece el diagnóstico de tuberculosis en muchos países (particularmente en países en desarrollo), tiene poca sensibilidad en este grupo de sujetos. Se ha reportado que el rendimiento diagnóstico de tuberculosis por medio de este método en pacientes VIH+ es tan bajo como el 20-35% de los casos (15). La prueba de la tuberculina, puede mantenerse positiva en países de alta endemicidad, sin embargo pierde su sensibilidad

en países de baja prevalencia de tuberculosis (14). La limitación en el acceso a las pruebas diagnósticas con frecuencia retrasa el diagnóstico de tuberculosis de 3 a 6 meses desde el inicio de los síntomas (5); hecho que tiene importantes implicaciones individuales para la salud del enfermo así como concernientes al control de la enfermedad como medida de salud pública. La importancia de estos dos hechos, se relaciona principalmente con la disminución en la mortalidad de los pacientes con inicio oportuno de tratamiento, así como el impacto que tiene el inicio temprano del tratamiento sobre la reducción en el tiempo de transmisibilidad a los contactos. Además, como ya se había expuesto anteriormente, los pacientes VIH+ presentan con mayor frecuencia formas extrapulmonares de la enfermedad que pueden constituir un factor en el retraso del diagnóstico; todos estos factores se han asociado igualmente con un incremento en la mortalidad.

Otros estudios complementarios de importancia en el establecimiento del diagnóstico de tuberculosis como la radiografía de tórax, también pierden sensibilidad en los pacientes coinfectados por VIH-tuberculosis: algunos estudios han identificado hasta un 14% de imágenes reportadas como normales en radiografía de tórax en sujetos con tuberculosis pulmonar confirmada mediante cultivo. (5) Las cavitaciones pulmonares son poco frecuentes y se ha observado un mayor número de casos con afección en lóbulos inferiores o bien difusa, en contraste con la forma pulmonar típica del paciente inmunocompetente, con infiltrado apical (15).

No se ha identificado que la infección por VIH se asocie con mayor frecuencia con aislamientos de tuberculosis resistentes; aunque la información de diversos estudios por área geográfica son contradictorios. Probablemente el aumento en los casos de tuberculosis multidrogorresistente en este grupo de pacientes refleje únicamente un incremento independiente en la incidencia de esta última, asociado a la posibilidad de desarrollar enfermedad en los sujetos VIH positivos con progresión más rápida de tuberculosis, sin implicar necesariamente que el grupo de pacientes VIH+ presenten alguna otra condición particular que condicione infecciones por tuberculosis resistente. Se piensa que algunos factores de riesgo en común para ambas infecciones pueden estar en relación con su presentación de manera simultánea: el uso de drogas intravenosas, el antecedente de haber estado en prisión, un estrato socioeconómico bajo, el abuso de alcohol y hospitalizaciones previas (13). Algunos reportes de las últimas dos décadas, han identificado a la población VIH+ como susceptible de adquisición de cepas

multidrogorresistentes de *M. tuberculosis* en brotes institucionales, con incrementada mortalidad; sin embargo la información de muchos de estos reportes proviene de la era previa a TARA (16).

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a tuberculosis, se ha identificado en un 7-36% de los pacientes que inician TARA y presentan ambas infecciones, frecuentemente observado como respuesta paradójica. El SIRI incrementa la morbilidad de los pacientes (17); generalmente se asocia a formas de tuberculosis diseminadas y a cuentas más bajas de linfocitos CD4⁺ al inicio del tratamiento y cargas virales basales más altas, así como a intervalos de tiempo cortos entre el inicio de la terapia antituberculosis y TARA. El SIRI generalmente se presenta entre 2 y 4 semanas a partir del inicio del TARA, y se caracteriza por una exacerbación de los síntomas al momento del diagnóstico de tuberculosis; fiebre, adenopatías o deterioro radiológico de alteraciones previamente identificadas, una vez habiendo descartado la presencia de nueva patología infecciosa o efectos adversos asociados a fármacos concomitantes. La mortalidad asociada a SIRI paradójico es muy baja, a excepción de las formas de tuberculosis que involucran el sistema nervioso central (10).

***Mycobacterium bovis*: El agente**

M. bovis, perteneciente al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), fue identificado desde hace más de un siglo como un microorganismo patógeno en humanos, capaz de producir enfermedad clínicamente similar a aquella por *M. tuberculosis*. Esta micobacteria es el principal agente de enfermedad tuberculosa en el ganado, y en algunos otros animales domésticos; en los que ocasiona una enfermedad predominantemente respiratoria, de carácter crónico y progresivo. El 90% de las infecciones por *M. bovis* en ganado ocurren a nivel pulmonar (18,19). En humanos, esta zoonosis ocasiona entre 5 y 10% de los casos de tuberculosis en humanos (cifra muy variable dependiente del área geográfica); y se ha asociado con mayor frecuencia a enfermedad extrapulmonar (19).

La distinción entre *M. bovis* y *M. tuberculosis* dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* fue propuesta hasta 1970, basada en las diferencias que existen entre las dos micobacterias en cuanto a las pruebas realizadas en el laboratorio. *M. bovis*, es una micobacteria microaerofílica, a diferencia de *M. tuberculosis* que es aeróbica. La resistencia a la pirazinamida y la incapacidad para reducir los nitratos son otras de las características particulares de *M. bovis*, que difieren de aquellas propias de *M.*

tuberculosis, que es comúnmente sensible a pirazinamida y posee actividad para la reducción de nitratos. (19) Derivado de estudios genómicos, ahora se sabe que estos dos microorganismos comparten el 97% del DNA, y que la diferencia entre ellas reside en menos de 100 genes (20).

Históricamente, se ha asumido que *M. bovis* es un microorganismo menos virulento para la especie humana que *M. tuberculosis*, sin embargo es una aseveración poco fundamentada (21). Las diferencias en la virulencia podrían establecerse mediante la severidad de la enfermedad, la proporción de pacientes que desarrollan enfermedad con respecto a los infectados, la incidencia de transmisión humano a humano y la posibilidad de reactivación posterior a años o décadas de la infección primaria. La proporción de pacientes que desarrollan infección con respecto a los previamente expuestos es difícil de conocer, dado que la prueba de intradermorreacción no discrimina entre aquellos pacientes infectados por *M. bovis* de los que presentan infección por *M. tuberculosis*.

La transmisión de *M. bovis* a humanos, ocurre principalmente a través de la inhalación de aerosoles o el consumo de productos lácteos no pasteurizados. La ingesta de carne cruda, proveniente del ganado infectado por la micobacteria, no parece constituir un factor importante para la transmisión de este patógeno a la especie humana. Este hecho se fundamenta en su poca afección al tejido muscular. Por otro lado, la afección muscular ocasionada por tuberculosis es muy evidente en el tejido animal; por lo que los productos derivados del ganado que presentan estos cambios son desechados inmediatamente. En países en vías de desarrollo, donde el control de la calidad de la carne obtenida del ganado es en ocasiones deficiente, el riesgo de adquirir la infección a través de esta vía no puede descartarse (18). Una tercera vía de inoculación, mucho menos frecuente, ocurre a través de la inoculación traumática de la piel.

Algunos estudios, han intentado definir el tiempo de sobrevivencia de esta micobacteria en los suelos contaminados mediante heces y orina de animales infectados. Con el efecto de la luz solar, así como el de algunos hongos y protozoarios que normalmente intervienen en la degradación de las heces; se ha visto que el bacilo no permanece más allá de 3 días en los casos de orina contaminada y 15 días cuando se trata de heces (21).

Numerosos grupos de investigación han intentado identificar los factores de riesgo relacionados con la presencia de esta infección en humanos. La presencia de enfermedad pulmonar por *M. bovis* se ha relacionado con individuos residentes de zonas rurales, al compararse con los pertenecientes a regiones urbanas, esto probablemente debido a la adquisición de la infección a través de aerosoles y no a la ingesta de productos lácteos contaminados.

La infección de humanos a ganado ha sido también documentada; principalmente a través de la vía respiratoria, y aparentemente también a través de otras excretas (orina de sujetos infectados en establos) (19).

Se ha descrito la transmisión persona a persona de *M. bovis*, sin embargo estos eventos no parecen ser de gran importancia epidemiológica (18). Esta forma de transmisión requiere de enfermedad pulmonar activa con baciloscopía positiva, lo que habla de una carga de la micobacteria suficiente para representar riesgo de transmisión a los contactos cercanos (19). En la frontera de México con los Estados Unidos de América (EUA), se han identificado casos agrupados de transmisión pulmonar de *M. bovis* confirmados mediante pruebas de *spoligotyping* (spoligotipificación) que mostraron cepas idénticas en sujetos en los que la vía de transmisión más lógica era aquella por aerosoles de persona a persona.(21,22). En algunos países, se han reportado también casos de transmisión de una cepa resistente en un medio intrahospitalario en pacientes VIH+, así como en sujetos inmunocompetentes (24). Esta forma de transmisión, tiene particular repercusión en los países en vías de desarrollo, particularmente en algunas regiones de África, sitios que conjuntan factores tales como una alta prevalencia de infección por VIH, la probabilidad de que la infección por *M. bovis* en el ganado sea una condición enzoótica y una pobre política de calidad y control del procesamiento de los productos lácteos. (23)

Epidemiología de *Mycobacterium bovis*

En países desarrollados, la incidencia de enfermedad por *M. bovis* en humanos es muy baja. Durante el siglo XIX y principios del siglo XX, este microorganismo era responsable de hasta un 25% de la tuberculosis en humanos. Actualmente, en Inglaterra, *M. bovis* es causa de menos del 2% de todas las tuberculosis diagnosticadas; hecho derivado de un exitoso programa de erradicación de tuberculosis en el ganado durante la década de los 70's, la evaluación periódica mediante prueba de tuberculina del ganado y la introducción de productos lácteos pasteurizados (8). Igualmente, Francia reportó un

decremento en los casos de infección en humanos por este patógeno de 10% en 1960, a 0.09% en 1998 (24). Esta misma situación se observa en otros países con sistemas adecuados de control de enfermedad en el ganado, tales como Australia, Estados Unidos, España, Alemania, Irlanda, República Checa y Nueva Zelanda.

Sin embargo, en los últimos 10 años, se ha identificado un nuevo aumento en la incidencia de tuberculosis bovina, y las infecciones de algunos otros animales salvajes han condicionado un nuevo incremento en la incidencia de la enfermedad en el ganado. En algunos otros países, como Egipto, estudios diversos identificaron 0.4, 0.5 y 6.4% de los casos de tuberculosis pulmonar causadas por *M. bovis*, y en Nigeria el porcentaje de tuberculosis pulmonar ocasionada por este microorganismo fue de 3.9%. (18)

Existe poca información sobre la epidemiología de la infección del ganado por *M. bovis* en algunos países en vías de desarrollo, y se cree que se trata de una infección de incidencia subestimada. En América Latina, hasta un 2% de las tuberculosis pulmonares y 8% de las extrapulmonares en humanos se han atribuido a infección por este patógeno. Se estima que estas cifras se incrementan en los sujetos que tienen exposición laboral (ganaderos, veterinarios).

Un estudio publicado en el año 2008, evaluó la presencia de infección por este microorganismo en 10 países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Perú, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Venezuela y Uruguay), encontrando una incidencia de enfermedad en humanos que fue de 0 a 2.5%; el mayor número de aislamientos provenientes de Argentina. Estos datos, obtenidos de sitios en donde se utilizan medios de cultivo y técnicas de identificación que limitan el aislamiento del microorganismo, nuevamente parecen minimizar los datos reales de enfermedad en humanos por *M. bovis*.(25)

***Mycobacterium bovis* en México**

En México, hasta 1/3 de la leche producida en el país no es sometida directamente a un proceso de pasteurización (26). La infección en los animales ocasiona una disminución en la producción de leche del 17%, una reducción en la ganancia de peso y la tasa de conversión alimenticia así como en la fertilidad de hasta un 6%. Actualmente, se llevan a cabo medidas como aplicación de prueba de intradermorreacción en el ganado,

segregación de poblaciones bovinas positivas, monitoreo de la producción láctea y registro de los animales de desecho (27).

Reportes de la década de los 90's, realizados en Estados Unidos identificaron a *M. bovis* como el causal de un 7% de los casos de tuberculosis humana en la frontera de México con los E.U.A (28). Estos últimos casos, así como algunos casos encontrados en Nueva York, tienen como antecedente común su origen hispano y el antecedente de ingesta de productos lácteos procesados en México (29). Incluso mediante estudios de genotipificación, los aislamientos provenientes de la zona fronteriza del norte del país han mostrado estar agrupados en un 85% de los casos en dos spoligotipos, mismos que pudieron identificarse en aislamientos provenientes de ganado bovino mexicano (30).

Un estudio realizado en los Estados Unidos, evaluó la incidencia de casos por *M. bovis* durante 10 años, encontrando 165 casos ocasionados por esta micobacteria contra 11 695 casos de *M. tuberculosis*. *M. bovis* fue el responsable de 1.4% de los casos de tuberculosis reportados, dato compatible con los reportes provenientes de otros países desarrollados. Los factores de riesgo asociados con esta infección fueron: el lugar de nacimiento (haber nacido fuera de E.U.A, particularmente en México), la raza hispana, edad menor a 15 años y la infección por VIH. Los pacientes con infección por *M. bovis* tuvieron un riesgo 10 veces mayor de presentar enfermedad extrapulmonar (31). En este mismo estudio, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios radiológicos y la positividad de la baciloscopia entre los pacientes pertenecientes a los dos distintos grupos. Sin embargo, los hallazgos se asociaron a dos probables rutas de transmisión: los sujetos de raza blanca no hispanos, al compararse con aquellos sujetos de raza hispana, presentaron diferencias en la edad y la forma clínica de presentación de la enfermedad. En los primeros, se identificó enfermedad pulmonar con edad de presentación mayor, mientras que en los pacientes de raza hispana, la infección se identificó en sujetos de menor edad, en formas predominantemente extrapulmonares. Este contraste, sugiere que los sujetos de raza blanca, adquirieron infección latente por *M. bovis* previa instauración de las medidas de control de la infección en el ganado, con posterior reactivación; y que aquellos sujetos de etnicidad latina presentan infección por *M. bovis* de adquisición más reciente, a través de la vía digestiva mediante ingesta de productos provenientes de ganado infectado no pasteurizados.

Algunos de los primeros estudios realizados sobre la incidencia de la infección por este patógeno en población mexicana, se desarrollaron en la frontera de E.U.A con

México, reportando que hasta el 33% de las tuberculosis en niños eran debidas a *M. bovis*, siendo el 50% de ellas de presentación extrapulmonar (27).

En un estudio realizado en los EUA por Rodwell et al, (30) se identificó también una menor frecuencia de afección pulmonar en pacientes con infección por *M. bovis* al compararlos con pacientes con infección por *M. tuberculosis*, así como una mayor prevalencia de la infección por *M. bovis* en sujetos de género masculino y de etnicidad latina, específicamente provenientes de México.

En un estudio que caracterizó cepas de tuberculosis en pacientes mexicanos VIH +; de 57 aislamientos, se identificaron 9 (13.4%) *M. bovis*, siendo estos aislamientos sensibles a fármacos antituberculosis de primera línea (exceptuando por supuesto pirazinamida por tratarse de una micobacteria intrínsecamente resistente a este fármaco) (32). En algunos países de América Latina, en donde la incidencia de tuberculosis en humanos ocasionada por este microorganismo se estima también mayor a la reportada, se utilizan esquemas de tratamiento anti-tuberculosis de primera línea basados en tres fármacos (rifampicina, isoniazida y pirazinamida). En el caso de las infecciones por *M. bovis*, estos esquemas resultarían en la administración de únicamente dos fármacos activos: y por tanto, podrían representar un riesgo para posterior resistencia.

En un estudio de casos y controles recientemente realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, se caracterizaron 52 casos de infección por *M. bovis*, comparándose con 181 pacientes con infección por *M. tuberculosis* (32). Un 29% de los pacientes incluidos en este estudio en ambos grupos, tenía infección por VIH como factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis. El resto de los pacientes, presentaban algunas otras comorbilidades (Diabetes Mellitus, Lupus Eritematoso Sistémico). Los pacientes con infección por *M. bovis* eran más jóvenes al compararse con aquellos con infección por *M. tuberculosis*, hallazgo compatible con otras publicaciones. Los aislamientos de *M. bovis* fueron sensibles en 75% de los casos, mientras que en los casos de *M. tuberculosis* lo fueron en el 90% de los aislamientos. La infección por *M. bovis* se asoció con presentaciones extrapulmonares de la enfermedad, y los sujetos con estos aislamientos recibieron tratamientos en fase de sostén por tiempos más prolongados al compararse con los sujetos controles con infección por *M. tuberculosis*.

Manifestaciones clínicas, presentación y manejo de la infección por *Mycobacterium bovis* en humanos

La infección por *M. bovis* en humanos se debe a la reactivación de la micobacteria varios años después de la exposición, este hecho sustentado en que la mayoría de los casos de tuberculosis por *M. bovis* ocurren durante la edad adulta (40 años). Sin embargo, en algunos grupos étnicos minoritarios, en los que la infección se presenta a edades más tempranas, podría tratarse de casos de infección recientemente adquirida asociada a la ingesta de productos lácteos contaminados. La incidencia de tuberculosis latente por este microorganismo es aún desconocida en la actualidad.

Como se había mencionado anteriormente, la enfermedad en humanos ocasionada por *M. bovis* es prácticamente indistinguible mediante datos clínicos, radiográficos e histopatológicos de aquella ocasionada por *M. tuberculosis*. Sin embargo, las formas extrapulmonares predominan en la enfermedad por *M. bovis* en humanos: típicamente la infección afecta tracto gastrointestinal, ganglios, meninges, tejidos blandos y piel (30). La diferenciación de estas dos infecciones únicamente es posible mediante técnicas sofisticadas de laboratorio; como son cultivo, pruebas bioquímicas, y moleculares (RFLP's, MIRU, *spoligotyping*); estudios a los que se tiene poco acceso en países en vías de desarrollo. Algunos de los medios utilizados para el crecimiento de micobacterias (Lowenstein Jensen, Ogawa) no permiten el adecuado crecimiento de *M. bovis* (el microorganismo es inhibido por el componente de glicerol del medio), lo que promueve igualmente su subdiagnóstico (19) . La identificación del microorganismo puede apoyarse también en la resistencia a pirazinamida, condición que presenta de manera intrínseca la micobacteria, a diferencia de *M. tuberculosis*. (34)

Dado que el manejo de la tuberculosis se basa en otros múltiples parámetros diferentes al aislamiento de la micobacteria, el tratamiento de *M. bovis*, ha sido prácticamente el mismo que para *M. tuberculosis*: a base de cuatro fármacos antituberculosis de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol) durante la fase intensiva y 2 fármacos (rifampicina, isoniazida) durante la fase de sostén; previo conocimiento de que, en el caso de la infección por *M. bovis*, este esquema constituye, en el mejor de los casos, la administración de únicamente tres fármacos activos (rifampicina, isoniazida, etambutol). La recomendación de las guías de la asociación americana de tórax (ATS) en cuanto al tiempo de manejo antituberculosis en los casos de infección por

M. bovis es completar 9 meses de tratamiento (2 meses de tratamiento intensiva y 7 meses de tratamiento de sostén) (35, 36).

M. bovis no ha demostrado tener un perfil de resistencia diferente a aquel de *M. tuberculosis*. En un estudio realizado en San Diego, California, se evaluaron 176 casos de infección por *M. bovis* en humanos, entre los años 1994 y 2003. No se encontraron diferencias en cuanto a la proporción de micobacterias de cada grupo que tuvieron resistencia a rifampicina e isoniazida, sin embargo los pacientes con infección por *M. bovis* recibieron esquemas de tratamiento más largos que aquellos con infección por *M. tuberculosis*, con una proporción de pacientes que completaron tratamiento similar entre ambos grupos. En promedio estos pacientes recibieron tres meses más de manejo con fármacos antituberculosis. La mortalidad por *M. bovis* en estos 176 casos, fue mayor al compararse con los pacientes con infección por *M. tuberculosis*. Sin embargo, al estratificar este resultado, se evidenció que el incremento en la mortalidad de este grupo, se debía a la mortalidad presente en los pacientes co-infectados con VIH. En los pacientes VIH negativos la mortalidad no fue diferente a aquella observada en infección por *M tuberculosis* (37).

***Mycobacterium bovis* e infección por VIH**

Se conoce aún poco sobre el impacto de esta infección en sujetos que padecen algún estado de inmunosupresión, y su potencial efecto sobre los pacientes VIH+ ha sido motivo de preocupación (38, 39). La información en nuestro país, con respecto al comportamiento de las infecciones por *M. bovis* en sujetos inmunosuprimidos es aún escasa, y, se estima como ya se ha comentado que su incidencia está infraestimada.

Como es ya conocido, el control primario de la infección por micobacterias, está mediado por una población específica de linfocitos T, con posterior activación de los monocitos para el control del proceso infeccioso a nivel local. Los macrófagos inmunológicamente activados, inducen un efecto bacteriostático intenso, que es capaz de proteger al huésped, sin embargo es incapaz de eliminar completamente la infección, lo que da lugar a una posible reactivación ante un descenso o depleción en la inmunidad celular (18).

Algunos reportes de mediados de la década de los 90's, describieron algunos casos de pacientes VIH+ que desarrollaron infección por *M. bovis*, en formas clínicas

pulmonares como extrapulmonares en la frontera norte de México (40). En Francia, la tuberculosis por *M. bovis* constituye el 1.6% de los casos en pacientes VIH+ (41). Existen algunos otros reportes, de casos de tuberculosis por *M. bovis* en pacientes VIH + con transmisión de persona a persona en instituciones, la mayoría de ellos previos a la era de la TARAA (23).

Guerrero et al (16), describieron 19 pacientes VIH+ con infección por *M. bovis* multidrogorresistente en un hospital en Madrid, España. El promedio de CD4⁺ al diagnóstico en estos pacientes fue de 43 cel/mm³. Las pruebas de susceptibilidad evidenciaron que las 19 micobacterias presentaban resistencia a isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomina, ácido aminosalicílico, claritromicina, etionamida, ofloxacino, capreomicina y amikacina. Las pruebas de spoligotipificación mostraron cepas prácticamente idénticas. El caso índice y otros dos casos habían sido tratados en un hospital con un brote de tuberculosis multidrogorresistente, y la transmisión de todos los casos parece haber ocurrido persona-persona dentro del medio hospitalario. El 100% de los pacientes fallecieron, y las muertes fueron atribuidas en todos los casos a tuberculosis.

En el trabajo previamente mencionado en este texto publicado por Hlavsa et al, 21 (26.3%) de los 80 casos de tuberculosis ocasionados por *M. bovis* ocurrieron en sujetos VIH+ (31). La infección por VIH, confirió en el análisis multivariado un riesgo 2.63 veces mayor de presentar infección por *M. bovis* al compararse con el riesgo de adquirir *M. tuberculosis*. Cabe mencionar que únicamente el 60% de los sujetos incluidos en el estudio contaban con prueba de ELISA para VIH, por lo que los resultados no fueron estratificados para aquellos pacientes coinfectados, y se desconoce el status de VIH del 40% de la muestra.

Un estudio reciente, realizado en San Diego California, describió las características de la infección por *M. bovis* comparada con *M. tuberculosis* en pacientes VIH+ (42). Se trató de un estudio retrospectivo, que incluyó pacientes coinfectados de los años 2000 a 2007. De un total de 86 pacientes coinfectados con cultivo positivo, 30 (34.9%) se debieron a infección por *M. bovis*. La etnicidad hispana y la presencia de enfermedad abdominal se asociaron a *M. bovis*, y se observó una tendencia aunque no estadísticamente significativa a presentar una cuenta menor de CD4⁺ en este grupo al compararse con los pacientes con infección por *M. tuberculosis*. La mayoría de los pacientes de ambos grupos, ya contaban con el diagnóstico de VIH cuando se identificó

infección por tuberculosis; sin embargo no recibían TARAA. Al realizar pruebas de sensibilidad, se identificaron 3 casos (5.4%) de tuberculosis multidrogorresistente, todos ellos pertenecientes al grupo de *M. tuberculosis*; la información sobre resistencia a otros agentes antituberculosis no fue reportada. No se observaron diferencias en la presencia de otras enfermedades definatorias de SIDA ni en la mortalidad. No se consignaron en este estudio la presencia de fallas o recaídas al tratamiento antituberculosis. Tampoco se reportaron datos en cuanto al desenlace o el estado de la infección por VIH en los pacientes que continuaron vivos y en seguimiento; tales como diagnóstico de SIRI y respuesta al tratamiento antirretroviral.

Por lo que conocemos, este último es el único estudio que ha estudiado la infección por *M. bovis* en una población de pacientes VIH+, describiendo características clínicas y desenlace comparados; en contraste con pacientes con infección por *M. tuberculosis*. Por tanto, aún existen interrogantes en relación con algunas particularidades de esta coinfección; que deberán ser respondidas con el fin de identificar factores de riesgo, establecer la estrategias adecuadas para el manejo individual de los pacientes así como para el control de la infección como medida de salud pública en países desarrollados.

JUSTIFICACIÓN

Es aún escasa la información que se tiene sobre la infección por *M. bovis* en países en vías de desarrollo, y particularmente en poblaciones específicas, tales como aquellos sujetos con coinfección *Mycobacterium bovis* e infección por VIH. No se conocen por tanto los desenlaces, las características clínicas y los factores de riesgo asociados con la presencia de esta infección en sujetos mexicanos coinfectados con VIH. Además, actualmente se desconoce cuál es el manejo óptimo de estos pacientes coinfectados, por lo que estudios retrospectivos que nos permitan identificar factores de riesgo y sus desenlaces, podrían conducir a futuros estudios que establezcan maniobras terapéuticas o intervenciones que mejoren el pronóstico de estos sujetos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir y comparar las características clínicas, microbiológicas y el desenlace de los pacientes con infección por VIH + atendidos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México (INCMNSZ) que presentan infección por microorganismos del complejo MTB (*Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis*) confirmada mediante cultivo.

Objetivos específicos

- Identificar los factores de riesgo epidemiológicos asociados a infección por *M. bovis* y compararlos con factores asociados a infección por *M. Tuberculosis* en pacientes con infección por VIH en México
- Comparar las diferencias en los regímenes terapéuticos antituberculosis y la eficacia de los mismos entre ambos grupos.
- Identificar las diferencias en la presentación y el desenlace de ambas infecciones en estos dos grupos de pacientes
- Describir las características específicas en cuanto a la infección por VIH, tales como la presencia de otras enfermedades oportunistas concomitantes, Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune y respuesta al tratamiento antirretroviral.

HIPOTESIS:

Los pacientes VIH+ con infección concomitante por *M. bovis* desarrollan formas más graves de tuberculosis al compararse con sujetos coinfectados por *M. tuberculosis*, y poseen factores de riesgo epidemiológicos y características de presentación clínica distintos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles.

Se revisaron los expedientes así como la base de datos de la Clínica de VIH/SIDA del Instituto, incluyendo a los pacientes VIH+ con diagnóstico de tuberculosis comprobado mediante cultivo desde 1998 hasta 2011.

El grupo de **casos**, se conformó por los pacientes con infección por *M. Bovis*, pareándose la muestra con **controles** VIH + coinfectados por *M. tuberculosis*. La muestra se pareó habiendo 1 caso por 2 controles; los controles fueron todos los pacientes identificados en la clínica de VIH/SIDA con diagnóstico de *M. tuberculosis* mediante cultivo de 1998 a 2011.

Se realizó la descripción de las características generales concernientes a la infección por VIH en todos los sujetos, así como las características específicas en relación con la infección por tuberculosis (forma de diagnóstico, tratamiento antirretroviral concomitante, determinación de células CD4+ al momento del diagnóstico, desarrollo de síndrome de reconstitución inmune, uso concomitante de esteroides, tuberculosis resistente a fármacos de primera línea); datos obtenidos de manera retrospectiva a través del expediente clínico.

Definición operativa de las variables

- El nivel socioeconómico, corresponde a aquel otorgado por el instituto a cada paciente, y se agrupó de la siguiente manera:
- Nivel bajo (niveles 1 y 2) Nivel medio (Nivel 3) y Nivel alto (Nivel ≥ 4)
- Las condiciones definitorias de SIDA se consignaron de acuerdo a la definición de la CDC (43)
- Se reportan los resultados de la determinación de linfocitos T CD4+ iniciales, definidos como los primeros con los que cuenta el paciente posterior al diagnóstico de VIH. Los linfocitos CD4+ al diagnóstico de tuberculosis, corresponden a la determinación coincidente con el establecimiento del diagnóstico de tuberculosis, o bien, la determinación más próxima previa al mismo.
- El término del tratamiento se definió en base al número de dosis de tratamiento antituberculosis y no al tiempo de tratamiento, de acuerdo a las Guías de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) (36).

- La suspensión por toxicidad se refiere a cualquier evento adverso en Grado III o IV (de acuerdo a grados de toxicidad farmacológica) que amerite la interrupción momentánea del tratamiento antituberculosis (36)
- La falla al tratamiento antituberculosis se define como aquel paciente que persiste con cultivos positivos cuatro meses después de haber iniciado tratamiento adecuado.(36)
- Recaída de tuberculosis se refiere a aquel paciente que ha completado tratamiento antituberculosis y en el cual se ha determinado curación microbiológica que presenta un nuevo episodio de tuberculosis. (36)
- Se consignó como tratamiento antirretroviral no efavirenz a todos los esquemas basados en combinaciones de inhibidores de proteasa, otros inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa tales como la nevirapina, o esquemas a base nucleósidos, ya sean 2, 3 o 4 fármacos.
- Como Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) con requerimiento de estudios invasivos se consideraron todos aquellos casos en los que el SIRI se diagnosticó mediante toma de biopsias, procedimientos endoscópicos o quirúrgicos.

Análisis estadístico

Se calcularon proporciones para las variables categóricas, promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas de las características demográficas y clínicas basales de los sujetos. La comparación de estas características en los pacientes con *M. bovis* vs los pacientes *M. tuberculosis*, se realizó mediante pruebas de chi cuadrada o pruebas exacta de Fischer para las variables cualitativas y pruebas T de student o Rank sum para las variables continuas. Las tendencias de las tasas de *M. bovis* y *M. tuberculosis* en el tiempo se compararon usando la prueba no paramétrica de Cuzick. Se condujo posteriormente un análisis multivariado de regresión logística para identificar los factores de riesgo específicos asociados a la presencia de la infección por *M. bovis* en la población VIH+, incluyendo las variables edad, genero, lugar de nacimiento, lugar de residencia, presencia de condiciones de hacinamiento y diagnóstico previo al 2002. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$, y se reportaron intervalos de confianza de 95%. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa stata versión 9.0.

El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto con número de referencia 413. Se mantuvo estricta confidencialidad en relación a los resultados de los sujetos del estudio.

RESULTADOS

En total, se identificaron 86 casos de tuberculosis diagnosticada mediante cultivo en la población VIH+ en el periodo de 1996 a 2011, de los cuales 29 de ellos (33.3%) correspondieron a *M. bovis* y 57 (66.6%) a *M. tuberculosis*. La distribución por año de diagnósticos de tuberculosis se expone en la tabla y figura 1.

Los casos de tuberculosis atribuidos a *M. bovis* diagnosticados previo al año 2002, fueron únicamente 3 (10.3%), comparados con 21 (36.8%) de casos de *M. tuberculosis* documentados en este mismo periodo de tiempo (p: 0.011).

En ambos grupos, se encontró una predominancia de género masculino, con la presencia de 2 (6.9%) mujeres en el grupo de los casos y 7 (12.3%) en el caso de los controles (p: 0.44). En cuanto a las características demográficas, 20 (69 %) de los pacientes con infección por *M. bovis* son originarios del Distrito Federal y la zona metropolitana del Estado de México. Los 9 pacientes restantes (31%) provienen de diversos estados de la República Mexicana, sin que predomine alguno de ellos. En el caso de los pacientes con cultivo positivo para *M. tuberculosis*, 35 de ellos (61.4%) son nacidos en el Distrito Federal y la zona metropolitana del Estado de México. El 38.6% restante de los pacientes, son originarios de diversos estados de la República igualmente, entre ellos: Guerrero (7%), Michoacán (5.2%), Oaxaca, Guanajuato, Chiapas, Jalisco, otras regiones del Estado de México y San Luis Potosí (3.5% respectivamente).

Los lugares de residencia se pudieron identificar en 85 (98.8%) pacientes. En el grupo de los pacientes con cultivo positivo para *M. bovis*, 23 (82.1%) de ellos residen en el Distrito Federal y el área conurbada del Estado de México, y 1 (3.4%) en cada uno de los siguientes estados: Querétaro, Estado de México (fuera del área conurbada), Chiapas y Morelos. En un paciente se desconoce el sitio de residencia. El 78.9% (45 pacientes) de aquellos con cultivo positivo para *M. tuberculosis* residen en el Distrito Federal y el área conurbada del estado de México, 22.1% de ellos en diversos estados de la República Mexicana: 3 (5.2%) en Morelos, 2 (3.5%) en Veracruz y Guerrero y 1 (1.7%) en Hidalgo, San Luis Potosí, Oaxaca, Michoacán y Chiapas. Al comparar entre ambos grupos los lugares de nacimiento y residencia, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas (p:0.49 y 0.73 respectivamente) (Tabla 2).

La escolaridad de los pacientes se describe en la tabla de demográficos (Tabla 2). El 26.7% de los pacientes cuenta con educación profesional, el 17.4% con la preparatoria completa, el 8% con secundaria completa y 8% con carrera técnica. Se identificó una mayor proporción de pacientes con escolaridad igual o menor a 6 años (aquellos con primaria completa, incompleta y analfabetas) en el grupo de los controles: 13 pacientes (24.1%) con infección por *M. tuberculosis*, mientras que en el grupo de pacientes con infección por *M. bovis*, ningún paciente se encontraba dentro de este grado de escolaridad (p: 0.006).

Con respecto a la ocupación, en el 30% de todos los pacientes, se consignó el comercio como principal actividad, 8.6% desempleados, seguidos en frecuencia por trabajadores en empresa (10%), estudiantes (6.9%) y trabajadores de la salud (5.8%). No se identificaron diferencias en cuanto a la ocupación en ambos grupos (p: 0.44).

El nivel socioeconómico, se consignó en el 100% de los pacientes; de acuerdo a la clasificación establecida por el instituto para la atención de los pacientes, estos se dividieron en nivel socioeconómico bajo, medio y alto. En el grupo de nivel socioeconómico bajo, se incluyeron 14 (48.28%) y 35 (61.40%) de los casos y los controles respectivamente; 11 (37.9%) y 12 (21.05%) de los pacientes con *M. bovis* y *M. tuberculosis* se encontraron en la clasificación de nivel socioeconómico medio y 4 (13.79%) y 10 (17.54%) en alto (p: 0.247).

Se documentó la historia de hacinamiento en 53 pacientes. De ellos, únicamente 12 presentaron historia de hacinamiento, 11 de ellos (19.2%) pertenecientes al grupo de *M. tuberculosis* y 1 de ellos (3.4%) al grupo de *M. bovis*. Además del reporte de hacinamiento, se consignó también la historia de vivienda en albergues, casas hogar o prisiones en 4 pacientes, 1 (3.44%) de ellos perteneciente al grupo de *M. bovis* y 3(5.2%) al de *M. tuberculosis*. En total, 19 (22.09%) pacientes tuvieron historia de contacto con personas con diagnóstico de tuberculosis; el 18.5% (5) de los pacientes con diagnóstico de *M. bovis*, y el 24.5 % (14) en el caso de pacientes con aislamiento de *M. tuberculosis*. Al comparar entre ambos grupos estos factores asociados con transmisión persona a persona de enfermedad, identificamos una mayor tendencia a estas características en los pacientes del grupo control, esta diferencia fue estadísticamente significativa (p: 0.05).

Infeción por VIH

La edad promedio al diagnóstico de VIH en todos los pacientes fue de 33.2 años en ambos grupos (p: 0.41). En únicamente 3 (3.4%) de los pacientes con *M. tuberculosis* y en 2 (6.8%) de aquellos con *M. bovis*, el diagnóstico de tuberculosis precedió al diagnóstico de VIH (p:0.76). En estos casos, el diagnóstico de VIH se estableció entre 2 y 60 días después de haberse diagnosticado tuberculosis. En el 94.1% de los casos restante, los sujetos ya tenían diagnóstico de VIH en el momento que se estableció el diagnóstico de infección por micobacterias. En los casos en los que el diagnóstico de VIH se estableció previo a la infección por tuberculosis, la mediana en meses entre el diagnóstico de VIH e infección por *M. bovis* fue de 11.5 meses, en el caso de *M. tuberculosis* fue de 9 meses.

La mediana de CD4+ iniciales en el caso de los pacientes con diagnóstico de infección por *M. bovis* fue de 81 cel/mm³ (RIC 50 a 221 cel/mm³). En los pacientes con infección por *M. tuberculosis*, fue de 105 cel/mm³ (RIC 37 a 250 cel/mm³). No se identificaron diferencias en la cuenta de CD4+ al diagnóstico de VIH (p:0.49). Al evaluar la presencia de otras infecciones y enfermedades oportunistas relacionadas a la infección por VIH, estas se presentaron en 20 (68.9%) de los pacientes con infección por *M. bovis*, y en 34 (59.7%) de los pacientes con infección por *M. tuberculosis*. En promedio, los sujetos con infección por *M. bovis* presentaron 1.27 (DE \pm 1.31) enfermedades definitivas por paciente, mientras que aquellos con infección por *M. tuberculosis* tuvieron 1.73 (DE \pm 1.31) por paciente, sin encontrar significancia estadística entre los grupos (p 0.37). Las enfermedades definitivas de SIDA más frecuentes fueron infección por *Pneumocystis jirovecii*, candida esofágica, infección por citomegalovirus, sífilis secundaria, infección por VPH, herpes recurrente, sarcoma de Kaposi e infección por criptococo. No hubo diferencia en la distribución de estas patologías en ambos grupos (p:0.39).(Tabla 3)

Se investigaron también otras comorbilidades. Se identificó coinfección con VHB en 11 (12.79%) casos, encontrándose 4 (13.7%) y 7 (12.5%) en los pacientes con infección por *M. bovis* y *M. tuberculosis* respectivamente. En 3 (5.2%) pacientes, todos ellos pertenecientes al grupo de *M. tuberculosis*, se documentó infección por VHC. En cuanto a enfermedades metabólicas, la más frecuentemente encontrada fue dislipidemia, con únicamente un caso diagnosticado en los pacientes con infección por *M. bovis* y 9 casos en pacientes con infección por *M. tuberculosis*. No hubo diferencia en la presencia de comorbilidades en ambos grupos de pacientes (p: 0.41).

Diagnóstico de tuberculosis

La edad promedio al diagnóstico de tuberculosis en ambos grupos fue de 36.5 años, en el grupo de pacientes con infección por *M. bovis* fue de 36.37 años, y en los sujetos con infección por *M. tuberculosis* fue de 36.6 años ($p:0.44$). El índice de masa corporal (IMC) promedio en el caso de los pacientes con *M. bovis*, dato que fue posible obtener en el 72% de los pacientes, fue de 19.8 kg/m² (DE: ± 3.36). El IMC promedio en los pacientes con diagnóstico de infección por *M. tuberculosis* (dato disponible en el 85% de los pacientes) fue de 21 kg/m² (DE: ± 3.13) El índice de masa corporal fue significativamente menor en los casos al compararse con los controles ($p:0.01$). (Tabla 4)

En 64 de los 86 pacientes (74.4%) se requirió de hospitalización durante el diagnóstico de tuberculosis, 20 (68%) en el caso de *M. bovis* y 44 (77%) en el caso de *M. tuberculosis*. La mediana en días de hospitalización en los pacientes con tuberculosis por *M. bovis* fue de 10 (RIC 0-15.5) y de 11 (RIC: 0-18) días en los pacientes con diagnóstico de *M. tuberculosis* ($p:0.76$).

La cuenta de CD4+ al momento del diagnóstico de tuberculosis se pudo obtener en el 95.3% de los pacientes. La mediana de CD4+ al diagnóstico de tuberculosis en ambos grupos fue de 106.6 cel/mm³; siendo de 64cel/mm (RIC: 28-128) en el caso de infección por *M. bovis* y de 96 cel/mm³ (RIC: 32-179) en los pacientes con *M. tuberculosis*. A pesar de que la cuenta de linfocitos CD4+ fue menor en los casos que en los controles, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p: 0.35$).

Se investigó la historia de diagnóstico de tuberculosis realizada previa al ingreso de los pacientes al instituto. En total, de los 86 pacientes, en 5 (8.7%) de ellos se había establecido el diagnóstico de tuberculosis latente, todos ellos pertenecientes al grupo de *M. tuberculosis*. En 10 (11.62%) de los 86 pacientes, se había diagnosticado tuberculosis activa previa al ingreso, 3 (10.3%) de ellos pertenecientes al grupo de *M. bovis* y 7 (12.2%) de ellos al grupo de *M. tuberculosis*.

Todos los pacientes con diagnóstico previo de tuberculosis latente recibieron tratamiento (isoniazida, rifabutina ó rifampicina). El diagnóstico histórico de tuberculosis activa en todos los casos se estableció mediante clínica, y se desconoce la información en cuanto a los aislamientos microbiológicos iniciales. De estos 10 pacientes, en 3 de ellos (uno de ellos con infección por *M. bovis* y 2 de ellos con infección por *M.*

tuberculosis) se desconoce el tiempo transcurrido entre el diagnóstico previo de tuberculosis y su ingreso al instituto. Cuatro pacientes (2 *M. bovis*, 2 *M. tuberculosis*), habían completado un esquema de tratamiento para tuberculosis a base de tres o cuatro fármacos de primera línea (rifampicina, isonazida, pirazinamida ± etambutol) antes de ingresar al instituto. El diagnóstico en estos cuatro casos antes mencionados, se había establecido entre 1 y 8 años antes de su ingreso. Un paciente, perteneciente al grupo de *M. tuberculosis*, recibió seis meses antes de su ingreso únicamente dos semanas de tratamiento en monoterapia con estreptomina. Los 2 pacientes restantes, ambos con infección por *M. tuberculosis*, habían iniciado tratamiento para tuberculosis uno y tres meses previo al ingreso, y recibían esquemas a base de tres y cuatro fármacos de primera línea.

De los 86 pacientes, en 58 de ellos (67.4%) se solicitó por lo menos en una ocasión previa o durante el diagnóstico de tuberculosis una prueba de intradermorreacción. De estas, se solicitaron 17 en los 29 (58.6%) pacientes con *M. bovis* y 41 en los 57 (71.29%) pacientes con *M. tuberculosis*. De las pruebas aplicadas, 4 (23.5%) y 13 (31.7%) fueron positivas, en los casos y los controles respectivamente ($p: 0.42$). Las pruebas positivas en el caso de infección por *M. bovis*, provenían de 3 pacientes con enfermedad tanto pulmonar como extrapulmonar, y una de ellas de un caso de enfermedad exclusivamente extrapulmonar. Las intradermorreacciones positivas de los pacientes con infección por *M. tuberculosis*, correspondieron a 6 pacientes con enfermedad pulmonar, 5 pacientes con enfermedad extrapulmonar y 2 pacientes con presentación clínica pulmonar y extrapulmonar.

La mediana en tiempo de síntomas previo al establecimiento del diagnóstico, fue de 3 meses en el caso de infección por *M. bovis*, comparado con 2 meses en los pacientes con *M. tuberculosis*. Los síntomas respiratorios, así como la presencia de adenopatías, fueron síntomas más frecuentemente relacionados con el diagnóstico de *M. tuberculosis*: documentándose en 31% vs 10% ($p: 0.006$) y 21% vs 3.4% de los controles y los casos respectivamente. Dentro de la sintomatología respiratoria, se documentaron los siguientes: tos, hemoptisis, disnea y dolor torácico. Los síntomas gastrointestinales, así como otros síntomas distintos a los ya especificados, tales como cefalea, aumento de volumen testicular, diaforesis nocturna, pérdida de peso fueron más frecuentes en los pacientes con infección por *M. bovis* ($p: 0.003$). Los síntomas gastrointestinales reportados fueron diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal e intolerancia a la vía

oral. Por su importancia epidemiológica, se obtuvo el tiempo de síntomas respiratorios al diagnóstico, obteniendo una mediana de 8 meses en el caso de *M. bovis* y de 2 meses para los casos de *M. tuberculosis*.

A pesar de que todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron aislamiento microbiológico positivo, en el (50%) de los pacientes se utilizaron algunas otras pruebas paraclínicas que auxiliaron el abordaje de los pacientes. En 42 pacientes (48.8%) además del cultivo positivo y el cuadro clínico compatible; se obtuvieron diversos tejidos para análisis histopatológico. De los 14 (48.2%) pacientes con *M. bovis* y 28 (49.12%) con *M. tuberculosis* en los que se obtuvo muestra de tejido para análisis histopatológico, en el 100% de los casos se observaron cambios sugerentes de la enfermedad (formación de granulomas, tinción de Ziehl Neelsen positiva).

Se documentó el resultado de la tinción de Ziehl Neelsen de las diversas muestras obtenidas para cultivo de micobacterias. Del total de las muestras microbiológicas correspondientes a aislamientos por *M. bovis* en las que se realizó tinción de Ziehl Neelsen (ZN), 46 % tuvieron ZN positivo, mientras que en los pacientes con infección por *M. tuberculosis* 57% tuvieron ZN positivo ($p: 0.36$). Del total de las tinciones de ZN positivas, el 47.7% provenían de muestras respiratorias (41.3% *M. bovis*, 58.6% *M. tuberculosis*) y el 52.3% de muestras diversas, predominantemente gastrointestinales y ganglionares (45.4% *M. bovis*, 54.5% *M. tuberculosis*).

En 19 pacientes se solicitó al menos una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para tuberculosis, siendo 12 (63.15%) de ellas provenientes de LCR; 6 de ellas positivas y 6 negativas (50%). Dentro de las 6 PCR's negativas en LCR (2 *M. bovis*, 4 *M. tuberculosis*), 2 de los pacientes contaba con cultivo positivo en LCR para tuberculosis (1 *M. bovis*, 1 *M. tuberculosis*). De las 6 PCR's positivas, 4 de los pacientes contaban también con aislamiento mediante cultivo en LCR, y 2 de ellos tuvo cultivo de micobacterias en SNC negativo; cuatro de estas positivas correspondían a infecciones por *M. bovis* y 2 de ellas a *M. tuberculosis*. Las 7 PCR's (36.8%) restantes, se solicitaron en tejido de ganglio (3), íleon (2) y abscesos (2); fueron positivas las provenientes de íleon y absceso y negativas las de ganglios. Ambos cultivos de absceso con PCR positiva tuvieron cultivo positivo para micobacterias, y en el caso de íleon, una de ellas correspondía a tejido con crecimiento mediante cultivo de la micobacteria y el otro a un cultivo negativo. Las muestras provenientes de ganglio, correspondieron a 2 cultivos negativos y uno positivo. Realizamos una prueba de sensibilidad de la determinación de

PCR en distintos tejidos, obteniendo un valor de 65% al incluir todas las muestras en las que se realizó. Del total de las muestras, las PCR's positivas se distribuyeron 50% en los casos y 50% en los controles.

En cuanto a la presentación clínica, 21 (24.4%) pacientes tuvieron enfermedad únicamente pulmonar, 3 de ellos (10.3%) pertenecientes al grupo de *M. bovis* y 18 (31.6%) al grupo de *M. tuberculosis* (Tabla 5). De los tres pacientes con infección por *M. bovis* y presentación clínica exclusivamente pulmonar, en 1 de ellos no se realizó búsqueda de micobacterias mediante toma de cultivos de otros sitios, en los dos casos restantes, se obtuvieron otras muestras (hemocultivos, heces) para cultivo de micobacterias, las cuales resultaron negativas. El 75.6% de los pacientes, presentaron enfermedad pulmonar y extrapulmonar (37.9% *M. bovis* vs 35.1% MTB) o bien enfermedad exclusivamente extrapulmonar (51.7% *M. bovis* vs 33% *M. tuberculosis*). Al comparar la presentación pulmonar en ambos grupos con las formas extrapulmonares de enfermedad, se observó una diferencia estadísticamente significativa; las formas extrapulmonares fueron más frecuentes en los pacientes con infección por *M. bovis* ($p: 0.03$).

Se cuantificaron el número total de cultivos obtenidos para el diagnóstico de tuberculosis, una gran número de sujetos cuenta con más de una muestra para cultivo, ya sea de uno o de diversos sitios anatómicos. Se obtuvieron 154 muestras respiratorias para cultivo de micobacterias, de ellas 102 provenientes de pacientes con diagnóstico de *M. tuberculosis* y 52 de aquellos con *M. bovis*. Las muestras restantes, se distribuyeron de la siguiente manera: 38 gastrointestinales (15 *M. bovis*, 23 *M. tuberculosis*), 30 ganglionares (11 *M. bovis*, 19 *M. tuberculosis*), 27 en sistema nervioso central (15 *M. bovis*, 12 *M. tuberculosis*), 200 hemocultivos y hemocultivos por lisis (76 *M. bovis*, 124 *M. tuberculosis*), 15 mielocultivos (4 *M. bovis*, 11 *M. tuberculosis*) y otras muestras provenientes de diversos tejidos. Al evaluar el número de pacientes de los cuales se tenía como mínimo una muestra de cada sitio, identificamos los siguientes resultados en el grupo de *M. bovis* y *M. tuberculosis*: respiratorias 19 y 41, gastrointestinales 10 y 12, ganglionares 9/19, sistema nervioso central 12 y 10, hemocultivos y hemocultivos por lisis 22 y 36, mielocultivos 4 y 11.

Del total de las muestras positivas mediante cultivo, 14 pacientes (48.2 %) pertenecientes al grupo de *M. bovis* tuvieron aislamiento de muestras respiratorias (aspirado endotraqueal, lavado bronquioalveolar, expectoración, biopsia pulmonar);

mientras que estas fueron positivas en 38 (66.7%) de los pacientes con *M. tuberculosis* (p:0.09). En el caso de los aislamientos gastrointestinales (biopsias intestinales, epiplón, peritoneo, abscesos intraabdominales, heces) 8 (27.6%) pacientes del grupo de *M. bovis* tuvieron cultivos positivos y 10 (17.5%) de los pacientes con *M. tuberculosis* (p: 0.28). En muestras provenientes de ganglios, predominantemente cervicales, se identificaron 10 (34.5%) pacientes con cultivos positivos en el caso de *M. bovis* vs 19 (33.3%) en los pacientes con *M. tuberculosis* (p: 0.91). Se identificó un número mayor de cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo en los casos al compararlos con los controles, identificando 5 (17.2 %) y 2 (3.5 %) aislamientos en el grupo de los casos y los controles respectivamente (p: 0.04). Los aislamientos provenientes tanto de hemocultivos como de hemocultivos por lisis, fueron positivos en 7 (24.1%) de los pacientes con *M. bovis* y 5 (8.7%) de aquellos con *M. tuberculosis* (p:0.05). No se encontró ningún mielocultivo positivo en el grupo de los casos, y se identificaron 5 (8.7%) en el caso de los controles (p:0.16). El resto de los aislamientos positivos fueron: testículo, orina, y próstata en el caso de *M. bovis*; y hueso, pericardio, orina, absceso testicular y tejidos blandos en los pacientes con *M. tuberculosis*, sin encontrar diferencias en cuanto a estos otros sitios de aislamiento entre los grupos (p:0.29).

Se identificaron un 31.5% y un 34% en el grupo de *M. bovis* y *M. tuberculosis* respectivamente, de casos con cultivo respiratorio positivo y baciloscopía negativa. Este grupo de pacientes, corresponden a las formas de infección paucibacilares.

Susceptibilidad de las micobacterias

En el grupo de infección por *M. bovis*, 25 de los 29 pacientes, tuvieron infección por micobacterias sensibles. Además de la resistencia natural a pirazinamida, las cepas resistentes de *M. bovis* fueron: 2 (6.8%) a isonazida, 1 (3.4%) a estreptomina y 1 (3.4%) a isoniazida y estreptomina. En 56 de los 57 pacientes con infección por *M. tuberculosis*, se cuenta con pruebas de susceptibilidad de las micobacterias. Se identificaron 8 micobacterias resistentes, con los siguientes patrones de resistencia: 3 a estreptomina (5.2%), 2 (3.5%) a estreptomina e isoniazida, y un único aislamiento con resistencia a los siguientes agentes: rifampicina, isoniazida y pirazinamida, e isoniazida (1.7%). (Tabla 6)

Del total de los pacientes con resistencia, solo uno de ellos había tenido tratamiento para tuberculosis latente o activa (un caso de *M. tuberculosis* resistente a INH

y SM que recibió tratamiento con isoniazida para tuberculosis latente). El resto de los pacientes que tuvieron aislamientos resistentes, no tuvieron exposición previa a tratamiento antituberculosis.

Estudios de imagen

En 80 de los 86 pacientes, se cuenta con una radiografía de tórax al momento del diagnóstico de tuberculosis. En 35 pacientes (43.7%) la radiografía de tórax al diagnóstico de tuberculosis fue normal, 14 (48.14%) en pacientes con *M. bovis* comparado con 21 (39.6%) en pacientes con *M. tuberculosis*. En 4 (30.7%) y 9 (42.8%) de los pacientes con *M. bovis* y *M. tuberculosis* respectivamente que tenían radiografía de tórax normal, se obtuvieron cultivos respiratorios positivos; y de estos tuvieron baciloscopia positiva 2 casos y 3 controles. La anomalía más frecuentemente encontrada en la radiografía de tórax fue la presencia de patrón de enfermedad miliar o intersticio prominente, presente en 25 (31.2%) pacientes, 9 (33.3%) en *M. bovis* y 15 (28.3%) en *M. tuberculosis*. Cinco pacientes presentaron infiltrado pulmonar apical (80% por *M. tuberculosis*). En 3 pacientes con infección por *M. tuberculosis* se observaron imágenes sugerentes de cavitación, y en 2 se reportó un nódulo pulmonar. Otros hallazgos identificados fueron derrame pleural, granulomas y ensanchamiento mediastinal. Los hallazgos mediante radiografía no fueron distintos entre los casos y los controles ($p: 0.497$).

A 51 (59.3%) pacientes se les realizó tomografía de tórax al diagnóstico. Se identificaron 17 estudios tomográficos solicitados en pacientes con imagen de radiografía de tórax normal, encontrándose anomalía en 13 de los 17 casos (76.4%). Los 4 casos que presentaron radiografía y tomografía de tórax normales fueron de presentación extrapulmonar (3 *M. bovis*, 1 *M. tuberculosis*). En aquellos pacientes con radiografía normal y tomografía de tórax anormal (6 *M. bovis*, 7 *M. tuberculosis*), los hallazgos reportados en el estudio tomográfico fueron: adenopatías en 8 casos (3 *M. bovis*, 5 *M. tuberculosis*), patrón miliar ó árbol en gemación en 5 casos (2 *M. bovis*, 3 *M. tuberculosis*), infiltrado pulmonar en 4 casos (2 *M. bovis*, 2 *M. tuberculosis*), nódulos pulmonares en 3 (2 *M. bovis*, 1 *M. tuberculosis*) y una imagen de cavitación pulmonar (*M. bovis*).

En aquellos pacientes con radiografía de tórax anormal, a los que igualmente se les solicitó de manera complementaria un estudio tomográfico (34 pacientes) se identificaron las siguientes alteraciones mediante tomografía: adenopatías en 21 casos (8

M. bovis, 13. *M. tuberculosis*), patrón miliar y árbol en gemación en 13 casos (6 *M. bovis*, 7. *M. tuberculosis*), infiltrado pulmonar en 9 (3 *M. bovis*, 6 *M. tuberculosis*), nódulos pulmonares en 4 (1 *M. bovis* 3 *M. tuberculosis*), cavitaciones pulmonares en 3 casos de *M. tuberculosis*, y otros hallazgos menos frecuentes fueron la presencia de derrame pleural, derrame pericárdico y engrosamiento pericárdico.

Al unir los hallazgos de los estudios radiográficos y tomográficos, se encontraron 5 imágenes pulmonares que revelaron cavitación pulmonar; de ellas una perteneciente al grupo de los casos y 4 al grupo de los controles. De estos cinco casos, en uno de ellos la radiografía de tórax previa al estudio tomográfico se había reportado como normal, en tres de ellos, las cavitaciones fueron observadas desde la radiografía y confirmadas mediante tomografía y uno de los casos únicamente cuenta con radiografía de tórax en donde se observa cavitación pulmonar.

En 22 (25.58%) pacientes, se realizó imagen abdominal (tomografía o resonancia magnética de abdomen), 10 (34.4%) en los pacientes con *M. bovis* y 12 (21.05%) en aquellos con MTB. Los hallazgos más frecuentes en los estudios de imagen abdominal fueron adenopatías en 16 casos (7 *M. bovis* vs 9 *M. tuberculosis*), esplenomegalia en 10 pacientes (4 *M. bovis* vs 6 *M. tuberculosis*), engrosamiento intestinal en 6 casos (4 *M. bovis* vs 2 *M. tuberculosis*), hepatomegalia en 6 pacientes (3 *M. bovis* vs 3 *M. tuberculosis*), engrosamiento peritoneal en 3 casos (2 *M. bovis* vs 1 *M. tuberculosis*), lesiones hepáticas y esplénicas en dos casos (1 *M. bovis* vs 1 *M. tuberculosis*) y ascitis en un caso (*M. bovis*).

Estudios de laboratorio

Se obtuvieron los estudios de laboratorio generales al momento del diagnóstico de tuberculosis, en la tabla 8 se muestran las anormalidades más frecuentemente identificadas. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los valores de la biometría hemática, así como en los valores de las pruebas de función hepática. Las anormalidades más frecuentes fueron anemia (hemoglobina < 10g/dl), linfopenia (linfocitos totales < 800 cel/mm³), hiperfosfatasa (fosfatasa alcalina > 306 UI/L) e hipoalbuminemia (albúmina < 3g/dl). No se encontró una relación entre las anormalidades en la biometría hemática y la presentación clínica de la enfermedad. En relación con la elevación de fosfatasa alcalina, en 3 de los pacientes (25%) se

identificaron aislamientos intestinales y en hemocultivo, en 2 (16.6%) se documentó cultivo de tejido hepático positivo.

Tratamiento de tuberculosis

De todos los pacientes incluidos, 68 (79%) recibieron tratamiento antituberculosis en fase intensiva a base de cuatro fármacos de primera línea, 24 (82.7%) de aquellos con infección por *M. bovis* y 44 (77.19%) por *M. tuberculosis*. Cinco de ellos (5.8%), todos correspondientes al grupo de *M. tuberculosis* recibieron tratamiento a base de cinco fármacos, (adición de una quinolona a la fase de tratamiento intensivo). En 3 de estos 5 casos, los pacientes presentaron infección por micobacterias sensibles; dos de ellos contaban con diagnóstico de tuberculosis latente tratada previa, y uno de ellos con historia de infección activa tratada igualmente. Los dos casos restantes, contaban con aislamientos resistentes: *M. tuberculosis* resistente a rifampicina en un caso y a isoniazida en el otro (Tabla 9).

Los pacientes que no recibieron ninguno de los dos esquemas antes descritos, se distribuyeron de la siguiente manera: en 7 pacientes (8.1%) no se consignó el tratamiento indicado; un paciente no recibió tratamiento para tuberculosis y 5 pacientes recibieron esquemas de tratamiento antituberculosis diferentes a los descritos: 1 paciente con *M. bovis* recibió un esquema a base de rifampicina, isoniazida, etambutol y amikacina. Cuatro pacientes pertenecientes al grupo control fueron tratados con los siguientes esquemas: esquema de tres fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida); esquemas con cuatro fármacos (rifampicina, isoniazida, etambutol y quinolona y rifabutina, estreptomina, etambutol y quinolona) y un único paciente recibió tratamiento endovenoso por incapacidad para recibir tratamiento antituberculosis vía oral (meropenem, linezolid, moxifloxacino y amikacina). En cuanto a los aislamientos de los pacientes que recibieron estos esquemas, únicamente el paciente con manejo a base de rifabutina, estreptomina, etambutol y quinolona tuvo un aislamiento resistente a isoniazida y pirazinamida. El paciente que recibió terapia a base de tres fármacos, contaba con diagnóstico histórico de tuberculosis, tratado previamente con este mismo régimen por 5 meses.

En cuanto al tratamiento de sostén, 41 (47.6%) pacientes, recibieron tratamiento a base de rifampicina e isoniazida (37.9% vs 52.6% *M. bovis* vs *M. tuberculosis*). En 25 (29%) pacientes, no se especificó el tratamiento administrado durante la fase de sostén

(34.4% *M. bovis* vs 28% *M. tuberculosis*). Cinco pacientes (5.8%), tres de ellos con infección por *M. bovis* y 2 por *M. tuberculosis*, recibieron tratamiento de sostén a base de isoniazida, etambutol y quinolona. En cuatro de estos cinco casos, el esquema se seleccionó debido al desarrollo de efectos adversos hepáticos durante la fase intensiva del tratamiento antituberculosis. Tres pacientes, 2 (6.8%) del grupo de casos y 1 (1.7%) del grupo control recibieron rifampicina, etambutol y quinolona, siendo sus aislamientos resistentes a isoniazida (*M. bovis*) e isoniazida y estreptomicina en los dos casos restantes (1 *M. bovis*, 1 *M. tuberculosis*). Tres pacientes, (3.4%) correspondientes al grupo de *M. tuberculosis*, recibieron tratamiento a base de rifampicina, isoniazida y quinolona; siendo sus aislamientos resistentes a pirazinamida (1), estreptomicina (1) y rifampicina (1). En tres pacientes, 2 (6.8%) con infección por *M. bovis* y 1 (1.7%) con *M. tuberculosis*, recibieron tratamiento a base de rifampicina, isoniazida y etambutol. En estos tres casos, se desconoce el motivo de agregar etambutol al tratamiento de sostén, todos los pacientes tuvieron aislamientos sensibles. En dos pacientes, un caso (3.4%) y un control (1.7%) se administró rifampicina y quinolona durante la fase de sostén. Los aislamientos estos dos últimos casos fueron *M. bovis* resistente a isoniazida, y 1 *M. tuberculosis* resistente a rifampicina y etambutol. Dos pacientes recibieron tratamiento a base de cuatro fármacos en la fase de sostén, uno de ellos con una micobacteria resistente a isoniazida y estreptomicina, en el otro caso no se consignó la causa. Un paciente no recibió tratamiento. No identificamos diferencias entre los tratamientos administrados en la fase intensiva y de sostén entre los dos grupos (p: 0.155 y p: 0.214 respectivamente)

El total en meses de tratamiento anti-tuberculosis terminado se obtuvo en 57 (66.27%) de los 86 pacientes. El promedio en meses de tratamiento para los pacientes con infección por *M. bovis*, consignado en 21 (72.4%) pacientes, fue de 10.76 (DE \pm 3.24) meses; y de 10.41 (DE \pm 2.94) meses para los pacientes con infección por *M. tuberculosis* (dato correspondiente a 36 pacientes). Actualmente hay 9 (15.7%) pacientes pertenecientes al grupo control que se encuentran aún en tratamiento y seguimiento dentro del instituto. En el resto de los pacientes, no se consignó el tiempo de tratamiento antituberculosis. En el caso de los pacientes con meningitis tuberculosa tanto definitiva como probable así como aquellos con enfermedad pericárdica, todos ellos recibieron tratamiento concomitante con esteroides, a excepción de un paciente perteneciente al grupo de *M. bovis* con enfermedad meníngea, en el cual no se consignó la administración de esteroides .

Se identificaron 12 pacientes que presentaron efectos adversos asociados al tratamiento antituberculosis; al comparar *M. bovis* con *M. tuberculosis* se identificaron 5 (17.2%) y 7 (12.2%) respectivamente. En 8 de estos 12 pacientes el efecto adverso identificado fue hipertransaminasemia, que requirió suspensión del tratamiento en el 62.5% de los casos. Tres pacientes desarrollaron hiperbilirrubinemia, y en el 100% de los casos se decidió la suspensión del tratamiento. Un paciente presentó intolerancia gastrointestinal. No se encontraron diferencias entre el desarrollo de efectos adversos asociados a la terapia ni en cuanto al requerimiento de suspensión de la misma en ambos grupos (p: 0.82).

Tratamiento antirretroviral

Se identificaron 60 pacientes (69%) que no tenían tratamiento antirretroviral al diagnóstico de tuberculosis, 4 de ellos habían recibido previamente algún régimen de tratamiento antirretroviral que se había suspendido. De estos 60 pacientes, 19 de ellos (65.5%) pertenecían al grupo de *M. bovis* y 41 (71.9%) al grupo de *M. tuberculosis*.

En 25 (29.06%) pacientes, de ambos grupos, ya se había iniciado tratamiento antirretroviral al diagnóstico de tuberculosis, con un promedio de tiempo entre el inicio de TARAA y el diagnóstico de tuberculosis de 11.6 meses (13.5 *M. Bovis* vs 10.33 *M. tuberculosis*). En estos pacientes, únicamente un caso de los 25 reportados se utilizaba un esquema antirretroviral de segunda línea. En 7 (28 %) de los casos, se utilizó un régimen a base de efavirenz (EFV), 12 (48%) pacientes recibían esquemas a base de inhibidores de la proteasa (indinavir, saquinavir, nelfinavir). En los demás casos, se consignó el uso de nevirapina, así como de terapias a base de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI's).

En 39 (65%) de los 60 pacientes que iniciaron TARV posterior al diagnóstico de tuberculosis, se inició un régimen de dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (INTI's) y efavirenz como inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa (INNTI). El régimen más frecuente, en 23 pacientes fue tenofovir (TDF)+ emtricitabina (FTC) + EFV, seguido de zidovudina (AZT) + emtricitabina (3TC) + EFV (12 pacientes), abacavir (ABC) +3TC+EFV (2) y estavudina (D4T)+3TC+EFV (2). Tres pacientes recibieron tratamiento a base de inhibidores de la proteasa durante el tratamiento antirretroviral, y tres de ellos recibieron nevirapina. Un paciente diagnosticado previo al 2003, recibió tratamiento antirretroviral en monoterapia a base de un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa.

Otros tres pacientes, dos de ellos incluidos en estudios de investigación recibieron otros regímenes a los previamente descritos. En 11 pacientes no se cuenta con el esquema antirretroviral iniciado: 4 de ellos fallecieron, el resto de los pacientes tuvieron pérdida del seguimiento por lo que no fue posible documentar el inicio de TARV. En 1 de los 86 pacientes no se consignó inicio de tratamiento antirretroviral por pérdida del seguimiento inmediatamente posterior al diagnóstico de tuberculosis. (Tabla 11)

De aquellos sujetos que iniciaron TARV posterior al diagnóstico de tuberculosis, 12 (20%) mantuvieron por menos de 90 días el mismo esquema; se consignaron como las razones de cambio en el TARAA las siguientes: efectos adversos a TARAA (4), prescripción de un esquema incorrecto (1), estudio de fiebre (1), falla virológica (1) e interacciones farmacológicas con el tratamiento antituberculosis (2). En 3 casos no se consignó el motivo del cambio de tratamiento.

La mediana en días entre el inicio del tratamiento antituberculosis y el tratamiento antirretroviral en los pacientes vírgenes a TARV al diagnóstico de tuberculosis fue de 35 días; en los casos la mediana fue de 41 días y en los controles de 33.5 días. En 11 de 13 (84.6%) casos y 25 de 29 (86.2%) de los controles, se identificó una carga viral indetectable durante el tratamiento antituberculosis o bien al cumplir un año de haberlo iniciado (p:0.61).

SIRI

De los 86 pacientes analizados, en 25 de ellos (29%) se documentó Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (Tabla 12). En el caso de infección por *M. bovis*, en 10 (34.4%) pacientes se diagnosticó SIRI, mientras que los pacientes con infección por *M. tuberculosis* con SIRI fueron 15 (26.3%) (p: 0.43). De estos, 8 (80%) y 13 (86.6%) de estos eventos, se clasificaron como definitivos en los casos y los controles respectivamente. Dos casos restantes de cada grupo se clasificaron como SIRI probable (20 y 13.6%). El 100% de los casos de SIRI por *M. bovis* fueron paradójicos, y en el caso de *M. tuberculosis*, 2 (13.3%) fueron desenmascarados. Las manifestaciones más frecuentes de reconstitución inmune fueron fiebre (68%), adenopatías (56%) y síntomas gastrointestinales (44%). La exacerbación de síntomas respiratorios como manifestación de SIRI únicamente se observó en 3 pacientes (12%). El 72% (18 pacientes) diagnosticados con SIRI requirieron de hospitalización para su manejo, con un promedio de días de hospitalización para ambos grupos de 21 días. De ellos, 8 (80%)

pertenecientes a los casos de *M. bovis* con un promedio de días de hospitalización debidos al evento de 25.3 días; comparado con 10 (66.6%) en aquellos por *M. tuberculosis*, con un promedio de días de hospitalización de 18.8 días (p: 0.66). Para manejo del síndrome de reconstitución inmune, 12 (48%) requirieron manejo con esteroides para SIRI; en un 70% de los casos por *M. bovis* vs 33.3% en los controles con *M. tuberculosis* (p: 0.11). Como otros parámetros de gravedad, se documentó la necesidad de procedimientos invasivos o bien de manejo en la Unidad de Terapia Intensiva debido al SIRI. Se observó una tendencia de mayor requerimiento de estos procedimientos en los pacientes con infección por *M. bovis* 8 (27.5%) al compararlos con los pacientes con *M. tuberculosis* 7 (12.8%) sin embargo no se observó una diferencia significativa entre los grupos (p:0.38). La mediana de tiempo en días entre el inicio de TARAA y la aparición del SIRI fue de 13 días para *M. bovis* y de 21 días para *M. tuberculosis*, (p:0.459).

El 88% de los pacientes presentó un único episodio de SIRI, de los tres restantes, en un paciente con infección por *M. bovis* se documentaron 15 episodios, y en otros dos pacientes, (correspondientes cada uno a grupos distintos), se identificaron 3 episodios de SIRI. Ninguno de los pacientes falleció durante el episodio de SIRI, y solamente uno de ellos falleció seis meses posterior a este diagnóstico (*M. tuberculosis*).

Falla y recaída de tuberculosis

Durante el seguimiento de los pacientes, se identificaron 4 pacientes con falla al tratamiento, todos ellos pertenecientes al grupo de *M. bovis* (13.7%); y en todos ellos manteniéndose la misma sensibilidad de la micobacteria que la reportada en el primer aislamiento (un aislamiento con resistencia a estreptomycin, uno con resistencia a isoniazida y estreptomycin y dos sensibles). Se observó una diferencia significativa al comparar las fallas en el grupo de los casos y los controles (p:0.01). Dos casos de falla, documentados por persistencia de cultivo respiratorio positivo (una micobacteria sensible y una con resistencia a estreptomycin), recibieron tratamiento de fase intensiva nuevamente, a base de 4 fármacos; estos dos pacientes fueron posteriormente pérdidas del seguimiento, y no se consignó el tiempo total de tratamiento. Los dos casos restantes de falla al tratamiento, ambos correspondientes a infecciones de sistema nervioso central, recibieron los siguientes tratamientos: cuatro fármacos de primera línea (RIF+INH+PZA+ETMB) adicionando aminoglucósidos y quinolonas por 24 meses en el primer caso (aislamiento sensible) y terapia endovenosa seguida de agentes de primera y

segunda línea (protionamida, rifampicina, etambutol, aminoglucósido, quinolona) en el segundo caso; esquema que recibe hasta la fecha y que actualmente ha cumplido 16 meses. Este último caso, se trata de una micobacteria resistente a isoniazida y estreptomina. Estos dos últimos pacientes se encuentran vivos y en seguimiento activo en el instituto. (Tabla 10)

Cinco pacientes; cuatro de ellos (11.4%) correspondientes al grupo de *M. tuberculosis* y uno de ellos al grupo de *M. bovis* (5%) se diagnosticaron con recaída de tuberculosis, en dos de estos casos el criterio de recaída fue clínico y auxiliado por otras herramientas diagnósticas, sin embargo no se tuvo nuevo aislamiento. El tiempo promedio entre el fin del tratamiento de tuberculosis y la documentación de la recaída fueron 27.5 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 120. En los tres casos en los que fue posible contar con aislamiento para documentar recaída, se identificaron: una micobacteria multidrogorresistente (*M. bovis* previamente sensible), una resistente a rifampicina (*M. tuberculosis* previamente sensible) y una sensible (*M. tuberculosis* previamente sensible). Los cinco pacientes diagnosticados con recaída recibieron tratamiento, a base de fármacos de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol ± quinolona, aminoglucósidos). En el caso de la recaída por micobacteria multidrogorresistente, el tratamiento posteriormente se modificó a tratamiento con agentes de segunda línea, sin embargo debido a que el paciente recibe atención fuera del instituto, se desconoce el tiempo de tratamiento. En dos de los pacientes con recaída (aquellos con infección por micobacterias sensibles y resistentes a rifampicina), se tuvo pérdida del seguimiento previo a la suspensión del tratamiento antituberculosis establecido. En los casos de recaída documentada mediante clínica, el tratamiento se estableció de la siguiente manera: uno de los sujetos, continúa actualmente en tratamiento y seguimiento en el instituto, ha cumplido 18 meses de manejo a base de pirazinamida, etambutol e isoniazida; el otro paciente recibió 27 meses de tratamiento antituberculosis (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomina, quinolona) y actualmente continúa en su control en la consulta del instituto.

Status de los pacientes

Actualmente, 49 de los 86 pacientes, continúan vivos y en seguimiento en el instituto a través de la consulta externa, estando 40 de ellos con carga viral indetectable. En los 9 pacientes restantes, en los que se identificó durante la última determinación de carga viral una detectable, se identificó una probable elevación transitoria de la carga viral en uno de los casos; 2 sujetos que no han conseguido indetectabilidad, 1 paciente con mal apego documentado en el expediente clínico, 1 paciente con falla temprana al tratamiento inicial y uno de ellos con reciente inicio de esquema. El resto de los sujetos no incluidos dentro de aquellos con carga viral detectable carecen de una nueva determinación de carga viral durante el periodo transcurrido del año 2011.

En 22 de los pacientes, se tuvo pérdida del seguimiento y 12 de los pacientes fallecieron, dos de ellos (6.8%) pertenecientes al grupo de *M. bovis* y 10 (17.54%) al de *M tuberculosis*. Aunque no en todos ellos es posible atribuir la muerte a la infección por tuberculosis, 6 de los 12 fallecidos, (1 *M. bovis* y 5 *M. tuberculosis*), fallecieron en un periodo de tiempo menor a un año a partir del diagnóstico de tuberculosis (p:0.66). Se documentó que existen 3 pacientes vivos, que continúan con su seguimiento fuera del instituto, y de los cuales no se cuenta con documentación en cuanto a control de la infección por VIH o posibles recaídas de tuberculosis.

Análisis Multivariado

Se incluyeron en el análisis multivariado, variables demográficas y en relación con el diagnóstico de tuberculosis, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para identificar factores de riesgo asociados a la infección. El género, la edad al diagnóstico así como el lugar de nacimiento y residencia, no se identificaron como factores de riesgo o factores protectores para el desarrollo de la enfermedad. Las condiciones asociadas a la transmisión persona a persona de enfermedad (hacinamiento, la vivienda en albergues y contacto con personas con tuberculosis) se identificaron como factor protector para la presencia de enfermedad por *M. bovis* (OR 0.25 IC 95% 0.8-0.82). El haber sido diagnosticado con tuberculosis previo al año 2002, fue también un factor protector para la infección por *M. bovis* (OR 0.19 IC95% .049-0.74). El nivel socioeconómico medio se asoció con un riesgo mayor a presentar infección por *M. bovis*, sin embargo esta asociación no fue estadísticamente significativa (OR 2.6 p: 0.102 IC 95% 0.82-8.19).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio ilustra las características de un grupo de pacientes con coinfección por VIH y tuberculosis por *M. bovis* en un hospital de tercer nivel. Encontramos en cuanto a las características demográficas, una marcada predominancia del género masculino en ambos grupos, dato que refleja la situación de la población VIH+ atendida en el instituto. Se observaron un número considerable de pacientes en ambos grupos, originarios y residentes del Distrito Federal y el área conurbada del Estado de México, sin diferencias entre los casos y los controles en cuanto a este parámetro demográfico. Este hallazgo, podría corresponder únicamente a un efecto derivado de la localización y el perfil de los pacientes atendidos en un instituto de tercer nivel; por lo que probablemente no sea representativo de la distribución de ambas patologías en el territorio nacional.

De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio, hubo un menor número de infecciones por *M. bovis* en el periodo de 1998 a 2001; al compararse con el número de diagnósticos de infección por *M. tuberculosis* realizados previos a esta fecha. El constante mejoramiento y la disponibilidad de pruebas diagnósticas (procedimientos endoscópicos, PCR, estudios de imagen) así como de identificación microbiológica, posiblemente haya hecho evidente la presencia de un mayor número de casos de la enfermedad en la actualidad, sin que esto necesariamente refleje un incremento en la incidencia sino en un fenómeno de subdiagnóstico previo.

La edad al diagnóstico de tuberculosis no fue diferente entre los casos y los controles en este estudio. Franco et al, documentaron una diferencia estadísticamente significativa entre la edad de desarrollo de la tuberculosis entre los pacientes con infección por *M. bovis* y por *M. tuberculosis*; los pacientes con la primera fueron considerablemente más jóvenes (33). En nuestra serie de pacientes coinfectados con VIH, no se observó una diferencia en la edad de presentación de la infección, sin embargo en ambos grupos, la mediana de edad al diagnóstico de tuberculosis fue menor de la reportada en pacientes VIH -.

El nivel de escolaridad, mostró diferencia significativa entre los casos y los controles, encontrándose un índice mayor de analfabetismo y educación máxima primaria en aquellos sujetos con infección por *M. tuberculosis*. A pesar de ser un parámetro único, los grados más bajos de escolaridad pueden representar un marcador subrogado de un

menor nivel socioeconómico; al tratarse de un estudio retrospectivo estos datos no pueden confirmarse mediante cuestionarios o medidas más específicas que amplíen la información de estas condiciones. El nivel socioeconómico otorgado por el instituto, a pesar de no mostrar una diferencia estadísticamente significativa, fue menor en el grupo de pacientes con *M. tuberculosis*, dato coincidente con el observado con respecto al nivel educativo.

Se confirmó mediante los resultados correspondientes a las situaciones asociadas con la transmisión de enfermedad persona a persona (contacto con personas con tuberculosis, hacinamiento, historia de residencia en cárceles o albergues) un mayor número de pacientes del grupo control con la presencia de estas condiciones comparados con los casos. Este hallazgo esperable, únicamente refuerza el comportamiento ya bien descrito de ambas infecciones: *M. tuberculosis* es transmitido por vía aérea en prácticamente el 100% de los casos, dependiendo de algunas características particulares del caso-fuente, el sujeto expuesto y el medio ambiente de exposición (42); en el caso de *M. bovis*, aunque previamente ha sido descrita la transmisión persona a persona o bien ganado-humanos a través de la vía respiratoria, el sitio de entrada de la micobacteria particularmente en un grupo de pacientes habitantes de zonas urbanas es el tracto gastrointestinal, a través de productos lácteos o cárnicos provenientes de ganado infectado (18,19,22).

Aunque en la literatura se han ya reportado ambientes y ocupaciones propicias para la presencia de la infección por *M. bovis* (18), en este estudio no se identificaron diferencias en cuanto a la ocupación o la exposición laboral a micobacterias en los grupos. Se encuentra la importante limitante de tratarse de un trabajo retrospectivo, la información referente a la ocupación del paciente se obtuvo a través de datos consignados en el expediente clínico, y carecemos de otra información que pudiera ser relevante para explicar la dinámica de transmisión de la enfermedad.

Más del 90% de los pacientes en ambos grupos, ya contaban con el diagnóstico de VIH previo diagnóstico de tuberculosis; este hallazgo es coincidente con el estudio publicado recientemente por Benson et al (42). La presencia de enfermedades defensoras de SIDA (además de tuberculosis), se documentó en más del 50% de los pacientes de ambos grupos, dato que difiere de lo previamente publicado (19-23%), y se observó una tendencia a un mayor número de infecciones oportunistas en el grupo de los controles al compararse con los casos. Paradójicamente, la cuenta de CD4+ al

diagnóstico de tuberculosis fue menor (aunque no estadísticamente significativo) en los casos que en los controles. Las cifras observadas en estos valores son similares a las reportadas en el trabajo publicado por Benson (42).

Cabe mencionar que hubo cinco de los pacientes pertenecientes al grupo control, que recibieron tratamiento para tuberculosis latente previo al diagnóstico de enfermedad activa. Un metaanálisis recientemente publicado evaluó la efectividad del tratamiento para tuberculosis latente en pacientes VIH+, se encontró una disminución en el riesgo de desarrollar tuberculosis activa del 32% (45). Con la información que existe hasta ahora proveniente de estudios clínicos, el tratamiento para tuberculosis latente no parece representar un riesgo para la adquisición de resistencias; esta información es compatible con los hallazgos de nuestro trabajo; siendo que únicamente uno de los pacientes con micobacterias resistentes provenía de esta pequeña población que había recibido manejo para tuberculosis latente. Una nueva pregunta en el ámbito de la salud pública que surge de este hecho, constituye el tiempo de tratamiento para tuberculosis latente en áreas con alta prevalencia de tuberculosis. Se han propuesto recientemente regímenes de tratamiento repetido para tuberculosis latente, e incluso manejo prolongado para la misma por 36 o hasta 60 meses (46,47). Esta interrogante permanece aún sin contestar con la información disponible hasta el momento.

El porcentaje de positividad de la tinción de Ziehl Neelsen fue mayor a algunos reportes descritos en la literatura sin que se evidenciaran diferencias entre los grupos; en trabajos previos se ha reportado una positividad de la tinción en la muestra microbiológica del 25 al 35% en pacientes VIH+. En nuestro estudio la positividad de la tinción de ZN en las muestras microbiológicas fue cercana el 50% en los casos y en los controles, similar a la reportada en la literatura en la población inmunocompetente (48). Benson et al identificaron estos mismos resultados en pacientes VIH+, en su estudio recientemente publicado (42). Por otro lado, identificamos un tercio de pacientes con enfermedad pulmonar paucibacilar en ambos grupos. En pacientes inmunocompetentes, la enfermedad paucibacilar se ha reportado con una frecuencia cercana al 15%; y se ha comprobado ya en numerosos estudios que las formas paucibacilares son transmisibles (48). La importancia de las formas paucibacilares se hace más contundente si consideramos que en nuestro país, el diagnóstico de tuberculosis se establece en un buen número de casos mediante los hallazgos clínicos y la positividad de la baciloscopía;

lo que implica que un número nada despreciable de casos de tuberculosis podrían no ser diagnosticados de manera oportuna.

Se identificó un bajo porcentaje de positividad de la prueba de intradermorreacción en ambos grupos; la sensibilidad de la prueba de intradermorreacción disminuye considerablemente en los sujetos VIH+. La experiencia previa de nuestro instituto, ha documentado un 17% de positividad en la prueba de PPD en los sujetos coinfectados con inmunosupresión avanzada (49). En los países con alta endemicidad de tuberculosis puede mantenerse positivo a pesar del estado de inmunosupresión, dado que la infección tuberculosa precede a aquella por VIH (14), y se ha reportado positiva hasta en el 50% en este grupo de pacientes.

Los síntomas durante el diagnóstico de la enfermedad fueron diferentes entre los grupos; siendo los síntomas respiratorios más frecuentes en los pacientes con *M. tuberculosis*, y los gastrointestinales en la infección por *M. bovis*, esto es compatible con los hallazgos clínicos de estudios previos y correspondería también a la posible vía de adquisición de cada micobacteria. Sin embargo, la documentación de los síntomas depende de lo consignado en la historia clínica, y al tratarse de pacientes VIH+ en su mayoría con enfermedad avanzada, los síntomas podrían corresponder a otros procesos infecciosos ocasionados por enfermedades oportunistas concomitantes.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presentación clínica: las formas extrapulmonares o bien pulmonares y extrapulmonares fueron más frecuentes en los pacientes con *M. bovis* al compararlos con *M. tuberculosis*, en estos últimos se observó con mayor frecuencia enfermedad exclusivamente pulmonar. Se identificó un mayor número de casos de meningitis y aislamientos en sangre por *M. bovis*, dato que apoya la predominante presentación extrapulmonar y diseminada de este microorganismo.

Otros estudios paraclínicos utilizados durante el diagnóstico de tuberculosis tampoco mostraron diferencias entre los grupos. La radiografía de tórax, fue normal en el 48% y el 39% de los casos y los controles respectivamente; encontrándose entre 30 y 40% de éstas en sujetos con cultivos pulmonares positivos. Este hallazgo es similar a otros reportes de la literatura e incluso la proporción de estudios normales es ligeramente mayor al reportado en otros estudios (14, 52). Una de las limitaciones en este estudio es, como para otras variables, su diseño retrospectivo; la interpretación de la radiografía de

tórax fue realizada por diversos observadores en tiempos diferentes. A pesar de estas observaciones, estos resultados sugieren que otros estudios con mayor sensibilidad pueden aportar información adicional en el caso de sujetos inmunosuprimidos con sospecha de tuberculosis, e igualmente, que la presencia de una radiografía de tórax normal no excluye esta posibilidad diagnóstica.

A diferencia de lo reportado en el estudio realizado previamente en el instituto por Franco et al (33), no identificamos diferencias en la susceptibilidad de *M. bovis* y *M. tuberculosis*, y en ningún paciente se aisló una micobacteria multidrogorresistente. La frecuencia de resistencia primaria fue de 14% en ambos grupos, y no identificamos micobacterias multidrogorresistentes. Estos datos son similares a algunos reportados en trabajos previos realizados en nuestro país en pacientes VIH negativos en donde se observó una incidencia de resistencia primaria del 18.8% a cualquier agente antituberculosis de primera línea. La resistencia a isoniazida como agente único fue la más frecuente, seguida de isoniazida con otros agentes (no rifampicina) y de resistencia aislada a estreptomocina. (53)

No hubo diferencias en el uso de regímenes antituberculosis en el grupo de pacientes con *M. bovis*; el tratamiento se mantuvo a base de cuatro y dos fármacos de primera línea en la fase intensiva y de sostén respectivamente en la mayoría de los casos. En el caso de micobacterias sensibles, como son la mayoría de ellas, el tratamiento de primera línea a base de cuatro fármacos es seguro para los pacientes con diagnóstico de *M. bovis*, dado que se mantienen tres fármacos activos durante la fase intensiva del tratamiento. Es motivo de preocupación el tratamiento de primera línea en sujetos con la presencia de resistencia a algún otro fármaco antituberculosis aunado a aquella intrínseca a pirazinamida en estas micobacterias; lo que conduciría a un tratamiento subóptimo durante la fase intensiva a base de 2 fármacos activos.

El tiempo en meses de tratamiento tampoco fue diferente entre los grupos. Estudios previos han descrito esquemas más largos para el manejo de la tuberculosis por *M. bovis* al compararlos con aquellos por *M. tuberculosis*; incluso en el estudio realizado previamente en el instituto se documentó esta diferencia (33, 37). La mediana de tiempo de tratamiento en nuestra muestra fue un poco mayor a los 9 meses recomendados para las formas extrapulmonares de la enfermedad en ambos casos; y actualmente no existe una recomendación con respecto a tiempos de tratamiento extendidos en infección por *M. bovis*. Esta observación en nuestra muestra en cuanto al tiempo de tratamiento,

probablemente se encuentre en relación con una alta proporción de pacientes con enfermedad extrapulmonar por *M. tuberculosis*, a diferencia de lo descrito en pacientes inmunocompetentes con enfermedad únicamente pulmonar, en quienes los regímenes de 6 meses son suficientes.

Los efectos adversos que requirieron de suspensión del tratamiento antituberculosis no fueron diferentes entre los grupos; incluso en aquellos en los que estos efectos adversos fueron motivo de suspensión/cambio del tratamiento. En la literatura se reporta que hasta el 20% de los pacientes pueden presentar elevaciones de la aspartato aminotransferasa durante la administración de los 4 fármacos antituberculosis de primera línea (44). Existen datos poco contundentes sobre la presencia de hepatotoxicidad por tratamiento antituberculosis en poblaciones VIH+ al compararse con sujetos VIH negativos; un único estudio identificó un riesgo 4 veces mayor de presentar elevación de transaminasas o bilirrubina en los sujetos coinfectados; sin embargo estos resultados no se controlaron para otros factores que pudieron contribuir en estas diferencias tales como abuso de alcohol, uso de drogas, uso de tratamiento antirretroviral y hepatitis virales. (50, 51).

Sin embargo, si observamos un número mayor de fallas a tratamiento en los casos al compararlos con los controles; en dos de estos casos se había documentado infección por *M. bovis* resistente a isoniazida/ estreptomycin y estreptomycin. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no es posible conocer el apego al tratamiento antituberculosis, factor fundamental en las fallas y recaídas de estos pacientes. Sin embargo, no existe una razón para vincular la presencia de infección por *M. bovis* con factores reconocidos de mala adherencia al tratamiento antituberculosis. La evaluación de las recaídas, dado que existen pacientes con reciente término de tratamiento antituberculosis o incluso aún en tratamiento, no pueden ser evaluados en toda la población, sino únicamente en aquellos pacientes que han permanecido en seguimiento por lo menos un año posterior a finalizar el tratamiento para tuberculosis. En estos últimos, no identificamos diferencias en la frecuencia de recaídas entre el grupo de casos y los controles.

En cuanto a la infección por VIH, no hubo diferencias entre los casos y los controles con referencia a aquellos recibiendo TARAA y el inicio de regímenes de tratamiento antirretroviral posteriores al diagnóstico de tuberculosis. No hubo diferencias tampoco en el desarrollo de SIRI entre los grupos. Se observó una tendencia, aunque no estadísticamente significativa a presentar formas de SIRI más graves en los casos al

compararse con el grupo control: esta situación podría explicarse en base al comportamiento diseminado de la infección por *M. bovis*, como un posible inductor de respuesta inflamatoria posterior a la recuperación inmune propiciada por el tratamiento antirretroviral. En cuanto a la respuesta al TARAA posterior al diagnóstico de tuberculosis, los pacientes de ambos grupos alcanzaron igual proporción de carga viral indetectable. Dado que en buena medida la poca respuesta a tratamiento antirretroviral en los casos de pacientes coinfectados suelen deberse a interacciones medicamentosas o bien al adecuado apego a ambos tratamientos, no es esperable que existiera una diferencia en la respuesta al tratamiento en los pacientes con *M. bovis* y *M. tuberculosis*; pues el manejo antituberculosis y el TARAA no es diferente. No hubo diferencias en la mortalidad al primer año del diagnóstico de tuberculosis entre los grupos. Estudios previos había ya reportado una tasa de mortalidad similar entre los casos de infección por *M. bovis* y aquellos por *M. tuberculosis* en pacientes coinfectados (42).

En conclusión, en este estudio identificamos un incremento en el diagnóstico de tuberculosis por *M. bovis* a partir del año 2002, probablemente asociado con un subdiagnóstico previo a esa fecha más que a un incremento en la incidencia de la enfermedad. Nuestro estudio retrata una pequeña población urbana, no representativa de la población nacional, en la que el diagnóstico de *M. tuberculosis* se asoció con un menor grado de educación y nivel socioeconómico, interpretado como un determinante de condición sociocultural. Las formas extrapulmonares de tuberculosis y particularmente las formas meníngeas, fueron más prevalentes en los pacientes con infección por *M. bovis*, dato sugerente de vías de transmisión distintas a *M. tuberculosis* y una mayor capacidad de diseminación del microorganismo. La infección por *M. bovis*, no confirió peor pronóstico a los pacientes de esta cohorte en términos de sobrevida o de respuesta virológica al tratamiento antirretroviral. Sin embargo, si se asoció con una mayor frecuencia de fallas al tratamiento antituberculosis, que no podrían explicarse únicamente por irregularidad en la adherencia al mismo. Este hallazgo apunta a la importancia del diagnóstico microbiológico, el seguimiento estrecho de los pacientes que permita la temprana identificación de las fallas al manejo y los posteriores ajustes al tratamiento antituberculosis.

Aún con la información obtenida, muchas interrogantes en cuanto a la evolución y el manejo de los pacientes con infección por *M. bovis* permanecen sin contestarse. Se requieren estudios prospectivos, aleatorizados, que provean de información más

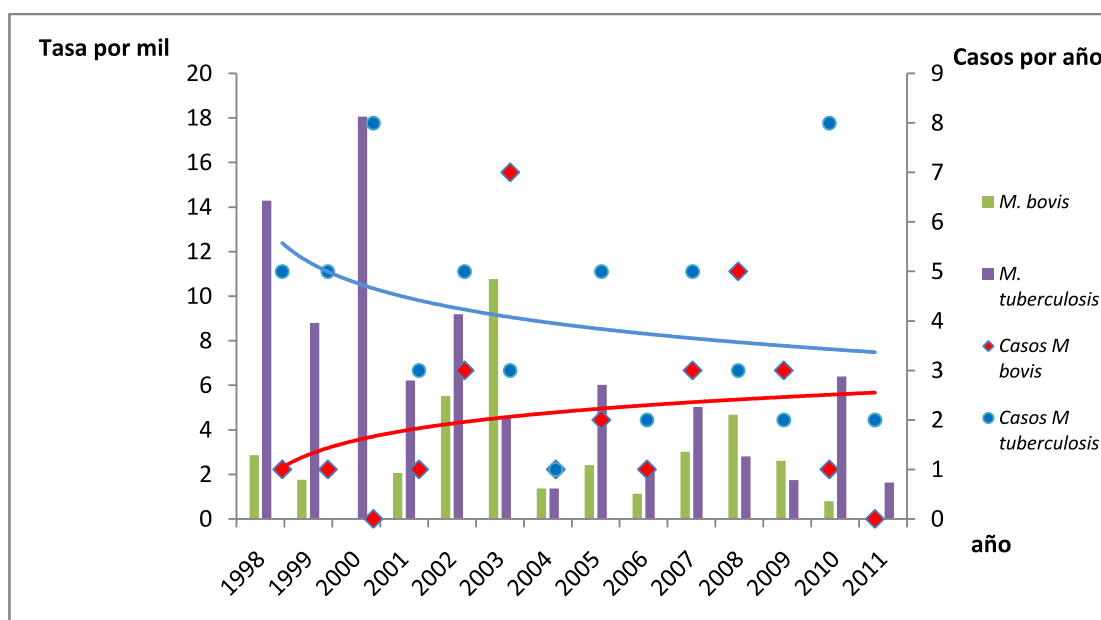
contundente y permitan adoptar políticas específicas encaminadas al control global de la infección y al mejoramiento de la evolución de los casos individuales.

Tablas y figuras

Tabla 1. Distribución de casos por año de *M. bovis* y *M. tuberculosis*

Año	<i>M. bovis</i>	<i>M. tuberculosis</i>
1998	1	5
1999	1	5
2000	0	8
2001	1	3
2002	3	5
2003	7	3
2004	1	1
2005	2	5
2006	1	2
2007	3	5
2008	5	3
2009	3	2
2010	1	8
2011	0	2

Figura 1. Tasas de *M. bovis* y *M. tuberculosis* por año



Las barras corresponden a las tasas por mil. Los puntos, representan los casos individuales y las líneas las tendencias de *M. bovis* y *M. tuberculosis*. $p:0.02$. Prueba no paramétrica de tendencias de Cuzick.

Tabla 2. Datos demográficos

	<i>M. bovis</i> n=29 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n=57(%)	P
Sexo			
Masculino	27(93.1)	50(87.7)	0.44
Femenino	2(6.9)	7(12.3)	
Edad	36.75(11.4)	37.11(10.9)	0.44
Edad al dx VIH	33.71(12.3)	34.29(11.1)	0.41
Diagnóstico de tuberculosis previo a VIH	2(6.9)	3(5.3)	0.76
Escolaridad^a			
Hasta 6 años	0(0)	13(24.1)	0.006**
Más de 6 años	26(100)	41(76)	
Nivel socioeconómico			0.247
Bajo	14 (48.28)	35 (61.40)	
Medio	11 (37.9)	12 (21.05)	
Alto	4 (13.79)	10 (17.54)	
Lugar nacimiento			0.49
D.F. y área conurbada	20 (68.9)	35 (61.4)	
Otras	9 (31)	22 (38.5)	
Lugar de residencia^b			0.73
D.F. y área conurbada	23 (82.1)	45 (78.9)	
Otras	5 (17.8)	12 (21.05)	
Condiciones de hacinamiento, albergues o contacto con personas con tuberculosis	6(20.7)	24(42.1)	0.05**
Dx de tb antes de 2002	3 (10.3)	21 (36.8)	0.01**

^a La información sobre la escolaridad estuvo disponible en 26 casos de *M bovis* y 54 casos de *M tuberculosis*

^b Los datos del lugar de residencia se obtuvieron en 26 pacientes con *M bovis* y el total de los casos de *M tuberculosis*

Tabla 3. Condiciones definitorias de SIDA, comorbilidades y status de TARAA

	<i>M. bovis</i> n= 29		<i>M. tuberculosis</i> n=57		<i>P</i>
	N	%	N	%	
Condiciones definitorias de SIDA (#px)	20	68.9	34	59.6	0.39
Enfermedades definitorias por paciente (DE)	1.27 (\pm 1.31)		1.73 (\pm 1.31)		
Comorbilidades					0.41
Infección por VHB	4	13.7	7	12.2	
Infección por VHC	0	0	3	5.2	
Otras	5	17.2	12	21	
Sin TARV al diagnóstico de Tb	19	65.5	41	71.9	0.54

Tabla 4. Diagnóstico de tuberculosis

	<i>n</i>	<i>M. bovis</i>		<i>M. tuberculosis</i>		<i>P</i>
		<i>n</i>		<i>n</i>		
IMC, kg/m² (DE)	21	19.2 (\pm 3.36)	49	21 (\pm 3.13)	0.01**	
CD4+, cel/mm³ mediana (RIC)	29	64 (28-128)	57	96 (32-179)	0.35	
Hospitalizaciones, no. pacientes (%)	29	20 (68)	57	44 (77)	0.76	
PPD+, no. pacientes (%)	17	4 (23.5)	41	13 (31.7)	0.42	
Síntomas al Diagnóstico (%)	29		57		0.003**	
Respiratorios		3(10.3)		19(33.3)		
Adenopatías		1(3.4)		12(21.0)		
Gastrointestinales		10(34.5)		12(21.0)		
Otros		15(51.7)		14(24.6)		

Tabla 5. Presentación clínica de tuberculosis, aislamientos microbiológicos y baciloscopías

	<i>M. bovis</i> n=29 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n=57(%)	P
Presentación clínica			
Pulmonar	3(10.3)	18(31.6)	0.03**
Extrapulmonar/Ambos	26 (89.6)	39(68.4)	
Aislamientos			
Respiratorios (19/41)	14 (48.2)	38 (66.7)	0.09
Gastrointestinales (10/12)	8 (27.6)	10 (17.5)	0.28
Ganglionares (9/19)	9 (31.03)	17 (29.8)	0.91
Sistema nervioso central (12/10)	5 (17.2)	2 (3.5)	0.04**
Hemocultivos/Hemocultivos por lisis (22/36)	7 (24.1)	5 (8.7)	0.05**
Mielocultivo (4/11)	0 (0)	5 (8.7)	0.16
Otros (9/28)	5 (17.2)	17(29.8)	0.29
ZN (+), %	46	57	0.36
ZN(+) en muestras respiratorias, %	41.3	58.6	0.18
ZN (-) en cultivo pulmonar (+), %	31.5	34	

Figura 2. Presentación clínica de *M. bovis* y *M. tuberculosis*

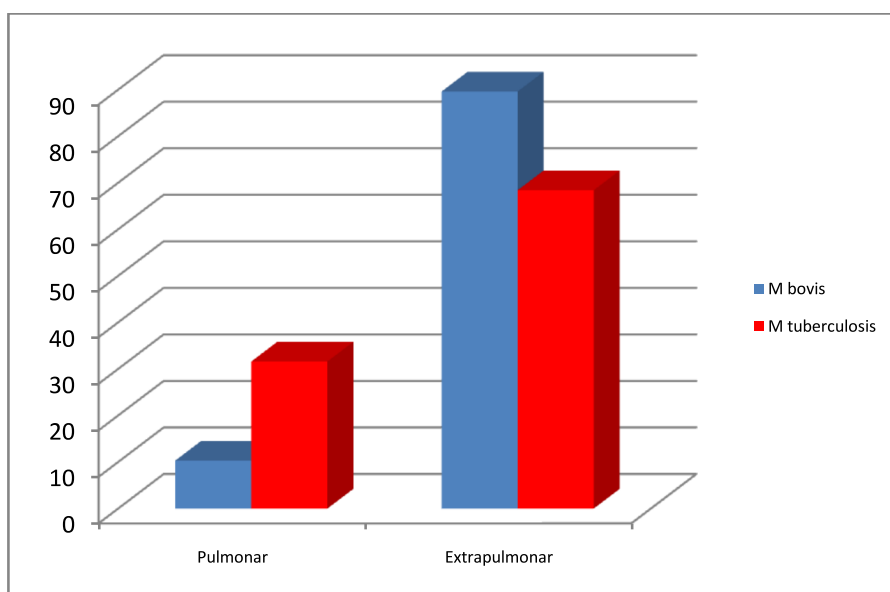


Figura 3. Distribución de los aislamientos por sitio en *M. bovis* y *M. tuberculosis*

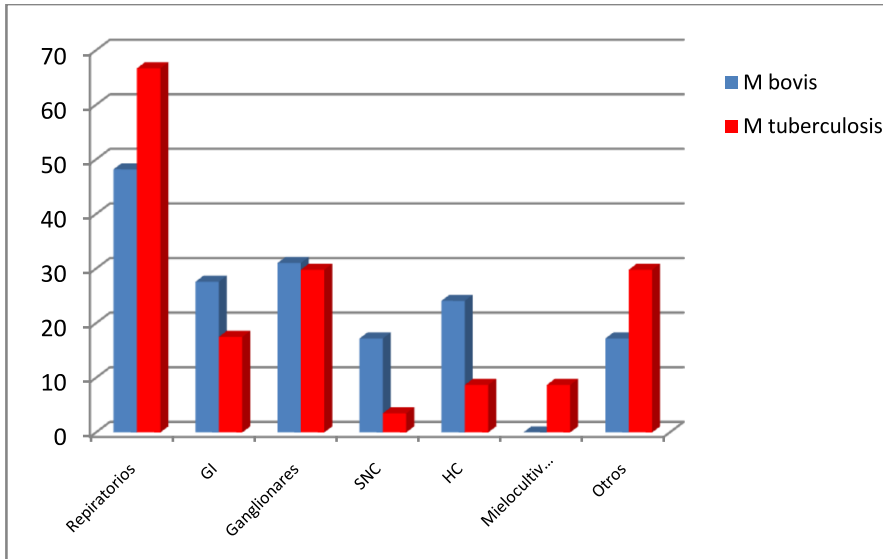


Figura 4. Susceptibilidad de *M. bovis*

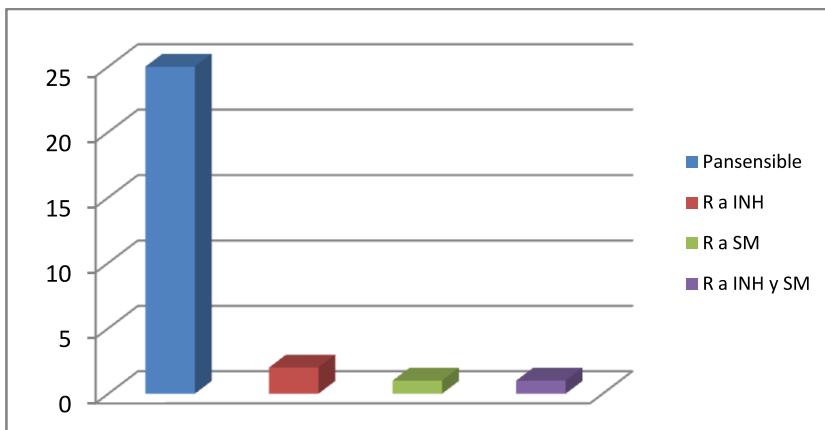


Figura 5. Susceptibilidad de *M. tuberculosis*.

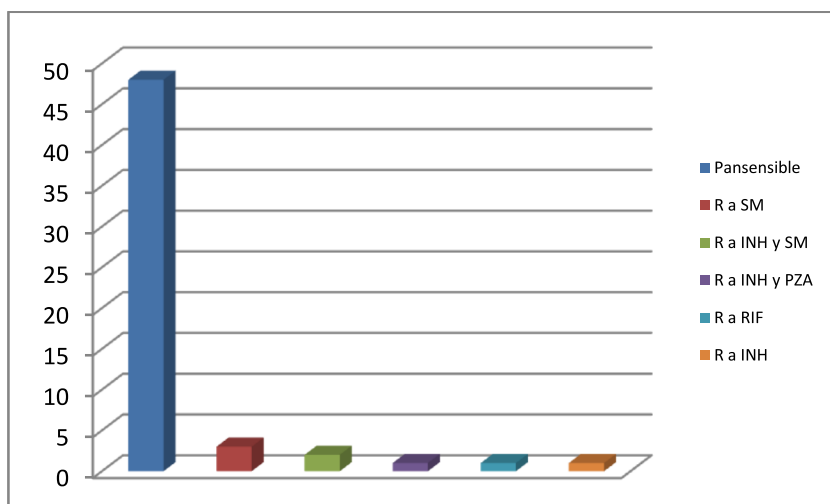


Tabla 6. Susceptibilidad de los aislamientos

	<i>M. bovis</i> n= 29 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n= 56 (%)	P
Aislamientos sensibles	25(86.3)	48(86)	0.61
Aislamientos resistentes	4 (13.7)	8(14)	
Resistencia a 1	3 (10.3)	5(9)	
Resistencia a >1*	1 (3.4)	3(5)	

*Dentro de los aislamientos resistentes a más de un agente, no se encontró ningún caso de tuberculosis multidrogorresistente (resistente a rifampicina e isoniazida)

Tabla 7. Correlación radiológica-microbiológica

	<i>M. bovis</i> n=27 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n=53 (%)	P
Normal	14 (48.1)	21 (39.6)	0.497
Patrón miliar	9 (33.3)	15 (28.3)	
Infiltrado pulmonar apical	1 (3.7)	4 (7.5)	
Cavitación pulmonar	0 (0)	3 (5.6)	
Otros	3 (11.1)	10 (18.8)	
Cultivo pulmonar positivo + radiografía normal *	4 (30.7)	9 (42.8)	

*El porcentaje de radiografías normales con cultivo positivo se obtuvo sobre el total de las radiografías normales, y no sobre el total de los pacientes. La n es en este caso es 14 para *M. bovis* y 21 para *M. tuberculosis*. El p valor dado no aplica para esta última variable.

Tabla 8. Laboratorios al diagnóstico de tuberculosis

	<i>M. bovis</i> n(%)	<i>M. tuberculosis</i> n(%)	<i>P</i>
Hemoglobina < 10 g/dl (28/56)	10 (35.7)	17 (29.8)	0.62
Leucocitos < 3,000 cel/mm ³ (28/56)	5 (17.8)	3 (5.2)	0.11
Neutrófilos <1,500 cel/mm ³ (28/56)	1 (3.5)	2 (3.5)	1.00
Linfocitos < 800 cel/mm ³ (28/56)	20 (71.4)	30 (53.5)	0.11
Plaquetas < 100,000 cel/mm ³ (27/57)	1 (3.7)	3 (5.2)	1.00
AST > 3 v (25, 54)	3 (12)	1 (1.8)	0.09
ALT > 3 v (25/54)	1 (4)	0 (0)	0.32
FA > 2 v (25/54)	4 (16)	8 (14.8)	1.00
Alb < 3 g/dl (24/54)	19 (79.1)	34 (72.2)	0.19

NOTA: AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, FA: fosfatasa alcalina, Alb: albúmina. Los números entre paréntesis al lado de cada variable representan a los pacientes que cuentan con cada una de las pruebas realizadas.

Tabla 9. Tratamiento antituberculosis

	<i>M. bovis</i> n=29 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n=57(%)	<i>P</i>
Fase intensiva			0.155
RIF+INH+PZA+ETMB	24 (82.7)	44 (77.1)	
5 Fármacos	0 (0)	5 (8.7)	
Otros	1 (3.44)	4 (7.01)	
Fase sostén			0.214
RIF+INH	11 (37.9)	30 (52.6)	
3 Fármacos	7 (24.13)	7 (12.2)	
Otros	1 (3.4)	4 (7.01)	
Tiempo de tratamiento, meses*	10.76(±3.24)	10.41(±2.94)	0.68

*El p valor en este caso solo puede calcularse en base a los pacientes en los que pudo consignarse que completaron tratamiento, por lo tanto quedan excluidas las pérdidas del seguimiento y los pacientes aún en tratamiento; en este caso la n es de en M Bovis y 36 en M tuberculosis.

Tabla 10. Desenlace del tratamiento antituberculosis

	<i>M. bovis</i> n=29 (%)	<i>M. tuberculosis</i> n=57 (%)	<i>P</i>
Terminó tratamiento *	20/21 (95.2)	35/36(97.2)	0.61
No terminó tratamiento	9(31.03)	22(38.5)	
Tratamiento incompleto	1 (3.4)	1 (1.7)	
Abandono del tratamiento	7 (24.13)	6 (10.5)	
Muerte previa al término del tratamiento	1 (3.4)	5 (8.7)	0.66
Aún en tratamiento	0	9 (15.7)	
Suspensión por toxicidad	3 (10.3)	5 (8.7)	0.82
Fallas	4 (13.8)	0 (0)	0.01**
Recaídas*	1 (5)	4 (11.4)	0.66

*El término del tratamiento se consigna únicamente en los pacientes de los que se tiene información y no correspondieron a abandonos, muertes, o pacientes aún en tratamiento. Por lo tanto, en el caso de *M bovis* se trata de 20/21 y en MTB de 35/36. Las recaídas se consignan en base a los pacientes en los que se documentó término del tratamiento, por lo tanto en el caso de *M. bovis* se trata de 1/20 y en el caso de *M. tuberculosis* de 4/35.

Tabla 11. Esquemas de TARAA al diagnóstico de tuberculosis

	<i>M. bovis</i> n=23	<i>M.tuberculosis</i> n= 49	<i>P</i>
No EFV	6(24)	18(36.7)	0.27
EFV	19 (76)	31(63.3)	

Tabla 12. SIRI

	<i>M. bovis</i> n=10(%)	<i>M. tuberculosis</i> n =15(%)	<i>P</i>
Gravedad del SIRI			0.38
SIRI leve	0	2 (13.3)	
SIRI grave	10 (100)	13 (86.6)	
Días TARV-SIRI, mediana	13	21	0.45

Tabla 13. Análisis multivariado

	OR	P	IC 95%
Género	1.86	0.49	.31 - 11.06
Edad al diagnóstico	0.99	0.72	.94 - 1.03
Lugar de nacimiento	1.08	0.89	.31 - 3.80
Lugar de residencia	0.80	0.76	.19 - 3.3
Condiciones de hacinamiento, albergues o contacto con personas con tuberculosis	0.25	0.02	.08 - .82
Diagnóstico de tuberculosis antes de 2002	0.19	0.01	.049 - .74
Nivel socioeconómico medio	2.6	0.102	0.82- 8.19
Nivel socioeconómico alto	1.49	0.590	0.34 – 6.40

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization, 2008.
- 2.- Magis Rodríguez et al, El VIH y el SIDA en México: Hallazgos, tendencias y reflexiones, 1^{ra} Edición, México, diciembre 2008.
- 3.- TB country profile: Mexico.
http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/mex.pdf
- 4.- Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15 (2) :143-52.
- 5.- Getahun et al, HIV Infection-Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response, *Clin Infect Dis* 2010; 50(S3):S201–S207.
- 6.- Molina-Gamboa J et al, Mycobacterial Infection in Mexican AIDS patients, *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 11 (1): 53-58.
- 7.- Villasís-Keever A et al, Clinical Manifestations and Survival Trends During the First 12 Years of the AIDS Epidemic in Mexico, *Arch Med Res* 2001, 32 (1): 62–65.
- 8.- Espinosa-Aguilar et al, HIV and Tuberculosis coinfection in the HAART in a tertiary care hospital in Mexico, 2009 19th Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Apr 13.
- 9.- Abdool Karim et al, Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy, *N Engl J Med* 2010; 362 (8):697-706.
- 10.- Worodria William et al, Incidence and predictors of mortality and the effect of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in a cohort of TB/HIV patients commencing antiretroviral therapy, *JAIDS*, Pub ahead of the print, Jun 2011.
- 11.- Blanc et al, Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis, XVIII International Aids Conference, 2010.
- 12.- Cohen K, Management of individuals requiring ART and TB treatment, *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 ; 5(1): 61–69
- 13.- Suchindran S, Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? A Systematic Review, *PLoS ONE*, 2009 4(5): 1-9.

- 14.- Ponce de León A, Una visión global y local de la relación entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis, *Rev Invest Clin* 2004; 56 (2): 181-185.
- 15.- Perkins M, Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era, *J Infect Dis* 2007;196 (S1):S15-27.
- 16.- Guerrero A, et al, Nosocomial transmission of *Mycobacterium bovis* resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection, *Lancet* 1997; 350 (9093): 1738–42
- 17.- Leone S et al, Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review, *J Infect Dis* 2010;14 (4): e283–291.
- 18.- De la Rúa Domenech, Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis, *Tuberculosis* 2006; 86(2):77–109
- 19.- O' Reilly L, The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review, *Tuber Lung Dis* 1995; 76 (S1): S1-46
- 20.- Collins D.M. Virulence factors of *Mycobacterium Bovis*, *Tuberculosis* 2001; 81 (1-2): 97-102.
- 21.-LoBue et al, Identification of a familial cluster of pulmonary *Mycobacterium bovis* disease, *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 ; 8(9):1142–1146
- 22.- Evans et al, Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK, *Lancet* 2007; 369 (9569): 1270–76
- 23.- Grange, *Mycobacterium bovis* infection in human beings, *Tuberculosis* 2001; 81(1-2): 71-77
- 24.- Robert J et al, A national survey of human *Mycobacterium bovis* infection in France, *Int J Tuberc Lung Dis*, 1999; 3(8): 711-714
- 25.- de Kantor I, et al, Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries, *Tuberculosis* (2008); 88(4): 358–365.
- 26.- Zendejas Martínez et al, Usefulness of geographic information systems in predicting the distribution of bovine tuberculosis in Jalisco, Mexico, *Tecnica Pecuaria en México*, 2007;45 (3): 279-287.
- 27.- Plan Estratégico de Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina 2008-2010, Dirección general de salud animal, Dirección de Campañas Zoonositarias, SAGARPA.
- 28.- Dankner W M, Davis C E. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of tuberculosis in children residing along the United States-Mexico border in the Baja California region. *Paediatrics* 2000; 105(6): E79

- 29.- Dankner W M, Waecker N J, Essey M A, Moser K, Thompson M, Davis C E. *Mycobacterium bovis* infections in San Diego: a clinicoepidemiological study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine* 1993; 72(1): 11- 37
- 30.- Rodwell TC, et al, Tracing the origins of *Mycobacterium bovis* tuberculosis in humans in the USA to cattle in Mexico using spoligotyping, *Int J Infect Dis*, 2010; 14 (S3): e1 29-35.
- 31.- Hlavsa et al, Human Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995–2005, *Clin Infect Dis* 2008; 47 (2):168–75
- 32.- Lopez Alvarez et al, First insights into the genetic diversity of *Mycobacterium Tuberculosis* isolates from HIV-infected Mexican patients and mutations causing multidrug resistance, *BMC Microbiol* 2010; 17 (10) :82.
- 33.- Franco R et al, *Mycobacterium bovis* infections in a tertiary-care centre in Mexico: a case-control study, 2010 Annual Meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Apr 13, Abstr 2970
- 34.- Wedlok N, Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations, *Microbes Infect* 2002; 4 (4): 471–480.
- 35.- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Secretaria de Salud, Diario Oficial de la Federacion, Mexico, Distrito Federal, September 27, 2005.
- 36.- Blumberg MH, American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis; *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2003; 167 (4): 603–662.
- 37.- LoBue P.A, 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
- 38.- Grange et al, HIV-related tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*, *Eur Respir J* 1994; 7 (9): 1564–1566.
- 39.- Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(1): 59-70.
- 40.- Centers for Disease Control and Prevention. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*—New York City, 2001–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54 (24):605–8
- 41.-Mignard, *Mycobacterium bovis* Infection, Lyon, France, *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9): 1431-33.

- 42.- Benson et al, Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus, *Clin Infect Dis* 2010; 51(11):1343–1346
- 43.- Benson et al, Treating Opportunistic Infections among HIV- Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *Clin Infec Dis* 2005;40 (S3): 131-235
- 44.- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States, *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (9): 1169-1227.
- 45.- Akolo C, Adetifa I, Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons, *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20 (1):CD000171.
- 46.- Martinson Neil, Barnes Gace et al, New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection, *New Eng J Med* 2011, 365 (1): 11-20.
- 47.- Samandari, Agizew, Nyirenda, 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2011; 377 (9777):1588-98.
- 48.- Sidiqqi Kamran et al, Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence, *Lancet Infect Dis* 2003; 3(5): 288-96.
- 49.- Jones LE, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León A, Bobadilla M, Kato MM, Chávez MB, Calva MJ. Características clínicas de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (mTB) en pacientes con SIDA. XXII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. Oaxaca, Oax. Noviembre 12-15; 1997, p. 75.
- 50.- Saukkonen J et al, An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy, *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (8): 935-52
- 51.- Ungo JR, Jones et al, Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 57 (Pt 1): 1871-76.
- 52.- Geng E, Clinical and Radiographic Correlates of Primary and Reactivation Tuberculosis, *JAMA* 2005; 293 (22): 2740-45.
- 53.- García-García ML et al, Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Orizaba, Veracruz. Implications for the tuberculosis prevention and control program, *Rev Invest Clin* 2001; 53 (4): 315-23.