



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR ANTONIO FRAGA MOURET"**

**"RELACIÓN ENTRE LAS CIFRAS DE LINFOCITOS T CD8+
Y OCURRENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES
INFECTADOS POR VIH"**

**Tesis Para obtener el Grado de Especialista en
Medicina Interna**

Presenta

Dr. David Joel Guerrero Vázquez

Asesores:

Dr. José Antonio Mata Marín

Médico Adscrito al Servicio de Infectología
Hospital de Infectología de la UMAE La Raza

Dr Moisés Casarrubias Ramírez

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades de la UMAE La Raza





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.

Dr. Jesús Arenas Osuna.
Jefe de la División de Educación Médica
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesora Titular del Curso de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. David Joel Guerrero Vázquez
Residente de 4º año de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

ÍNDICE

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Abstract | 2 |
| 3. Introducción | 3 |
| 4. Material y Método | 9 |
| 5. Descripción general del estudio | 11 |
| 6. Resultados | 12 |
| 7. Discusión | 20 |
| 8. Conclusiones | 24 |
| 9. Bibliografía | 25 |
| 10. Anexos | 28 |

RESUMEN

Introducción: Mundialmente, la tuberculosis es el principal oportunista en individuos con VIH. Los linfocitos TCD8 tienen funciones inmunológicas en el control de la tuberculosis mediante secreción de citocinas. En este trabajo estudiamos la relación entre cifras bajas de CD8 con aparición de tuberculosis en pacientes con VIH.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional, retrolectivo, longitudinal y analítico de Noviembre del 2009 a Febrero del 2011, en el Hospital de Infectología de La Raza, incluyendo 141 pacientes, 47 casos coinfectados con VIH y tuberculosis y 94 controles con VIH. Se midieron las cifras de linfocitos TCD4, TCD8, relación CD4/CD8 y carga viral. Para el análisis utilizamos medidas de tendencia central, y regresión logística para el análisis multivariado.

Resultados: Los CD4 bajos aumentaron 8 veces el riesgo de tuberculosis (OR 8.191, $p = 0.204$, IC = 0.318 – 210.881), los CD8, bajos no representaron riesgo para tuberculosis, (OR 0.040, $p = 0.00$, IC = 0.008 a 0.202). La relación CD4/CD8 representó un factor protector (OR 0.816, $p = 0.936$, IC 0.006 a 120.639). La carga viral aumentó 4 veces el riesgo de tuberculosis (OR 4,296, $p = 0.001$, IC 1.816 – 10.165).

Conclusiones: Los CD8+ bajos no tienen relación con desarrollo de tuberculosis.

Palabras Clave: Linfocitos T CD8, Tuberculosis, VIH, coinfección.

ABSTRACT

Introduction: Globally, TB is the leading opportunistic individuals with HIV. CD8 lymphocytes are immune functions in the control of tuberculosis through secretion of cytokines. We study the relationship between low levels of CD8 with the appearance of tuberculosis in HIV patients

Methods: We conducted an observational, retrospective, longitudinal and analytical from November 2009 to February 2011, in the Infectious Diseases Hospital of La Raza, including 141 patients, 47 patients coinfecting with HIV and tuberculosis and 94 controls with HIV. Figures were measured CD4 T lymphocytes, CD8, CD4/CD8 ratio and viral load. For the analysis we use measures of central tendency, and logistic regression for multivariate analysis.

Results: Low CD4+ increased 8 times the risk of tuberculosis (OR 8191, $p = 0.204$, CI = 0.318 to 210,881), the CD8 low poses no risk to TB (OR 0.040, $p = 0.00$, CI = 0008-0202). The CD4/CD8 ratio was a protective factor (OR 0.816, $p = 0.936$, IC 0006-120639). The viral load increased by 4 times the risk of tuberculosis (OR 4.296, $p = 0.001$, CI 1816-10165).

Conclusions: CD8+ cells count were not related to development of tuberculosis.

Key words: CD8 T lymphocytes, tuberculosis, HIV, coinfection.

INTRODUCCION

La tuberculosis (Tb) constituye la principal infección oportunista que afecta a los individuos con VIH alrededor del mundo. En la última década del milenio se estimaron cerca de 8 millones de casos de Tb y 2 millones 900 mil muertes, que fueron atribuibles a infección por VIH ⁽¹⁾. Hasta Diciembre del 2005, el número total de personas en el mundo que vivían con VIH / SIDA era de 40.3 millones, según estimaciones del programa de SIDA de las Naciones Unidas, con un aproximado de 3.1 millones de muertes directamente atribuibles a esta infección. Asimismo durante ese mismo año se estimó que se habían infectado 4.9 millones de personas a nivel mundial ⁽²⁾. En México, según cifras reportadas por CENSIDA hasta Noviembre del 2009, se estima que hay 220,000 personas adultas con VIH, con una prevalencia en adultos del 0.3%, y una incidencia de 125.2 casos por 100,000 habitantes. Además se reporta un total de 135,000 casos en estadio de SIDA, con una tasa de mortalidad de 4.8 por 100,000 habitantes ⁽³⁾. Por otra parte, en 1999, en el continente americano, se registraron 238,082 casos de tuberculosis en todas sus formas, con una morbilidad de 29 casos por cada 100,000 habitantes, ocupando México el lugar número 20 de morbilidad a nivel mundial; Además, en México, durante el año de 1999, se registraron 16,881 casos de tuberculosis pulmonar, que representa una morbilidad de 17.2 casos por 100 000 habitantes, siendo considerado por la OMS en el año 2000 como un país con morbilidad intermedia. En el año 2000, la mortalidad fue de 2.6 casos por 100 000 habitantes. No hubo diferencias por género, pero el grupo de edad más afectado fue el de la población en edad productiva ⁽⁴⁾. En el 2002, la OMS estimó 8.8 millones de nuevos casos de tuberculosis, con un aproximado de 2 millones de muertes relacionadas. En la actualidad, la OMS considera que cerca de un tercio de la población a nivel mundial se encuentra infectada con *Mycobacterium tuberculosis* ⁽⁵⁾. Finalmente para el año 2006, la OMS estimó que habían aproximadamente 9.2 millones de nuevos casos de Tb, de los cuales 1.7 millones de pacientes murieron, relacionando el 7.7% de los casos a coinfección de tuberculosis y VIH ⁽⁶⁾.

El VIH-1 es un virus de forma esférica, que mide de 80 a 100nm, formado por 3 capas; un nucleoide interno, la nucleocápside y la envoltura viral. Su genoma viral lo constituye un RNA monocatenario, formado por 2 hebras idénticas, que son convertidas a DNA por la transcriptasa inversa, para posteriormente ser integrado al núcleo celular, iniciando la transcripción de varios RNA mensajeros, que codificarán las proteínas virales, con su posterior ensamblaje y liberación por gemación de las partículas virales maduras ⁽⁷⁾. Son dos los retrovirus que producen inmunodeficiencia en los seres humanos, pero el más extendido y virulento es el VIH-1, que

filogenéticamente deriva de virus muy parecidos encontrados en chimpancés. El VIH-2 es menos virulento y se encuentra extendido en África occidental principalmente, aunque también se han encontrado algunos casos en países como India o Portugal ⁽⁸⁾. Recientemente se han descrito tres grupos distintos con base al análisis filogenético de sus secuencias, estos grupos son el M, N y O, originados en diferentes episodios de transmisión a partir de chimpancés en África. El grupo M (*main* o principal), se divide a su vez en 9 subtipos y 3 sub-subtipos, denominados con letras que van desde la letra A hasta la letra K. De estos, el subtipo C es el más frecuente a nivel mundial, sin embargo, en Norteamérica, se han descrito casi exclusivamente virus con subtipo B ⁽⁹⁾. La infección primaria por VIH puede incluir un periodo autolimitado de síntomas similares a un cuadro gripal que ocurren durante las primeras semanas de la infección, lo cual se encuentra asociado con niveles muy altos de virus RNA durante la viremia inicial, los cuales posteriormente comienzan a disminuir hasta alcanzar un nivel estable, en el cual permanecen por un periodo de meses hasta años; progresan posteriormente y con velocidad distinta a la fase de SIDA ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, el *Mycobacterium tuberculosis* es una micobacteria con aspecto bacilar a la microscopía, con un tamaño reportado entre 1 a 10 micras de longitud ⁽¹¹⁾. El riesgo de ser infectado por tuberculosis, es más elevado en personas que viven en lugares de congregación como prisiones, asilos o escuelas, así como en personas con ciertas características o enfermedades, como ancianos, diabéticos, y personas infectadas por VIH ⁽¹²⁾. El pulmón es la puerta de entrada del bacilo tuberculoso, el cual causa una infección focal en el sitio en donde se deposita después de su inhalación. Si la infección no puede contenerse a nivel local, se producirá una diseminación hematogena y linfática del bacilo a diferentes órganos y a la pleura contigua. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis dependerán de las defensas orgánicas locales en los sitios en los que el bacilo se multiplica ⁽¹³⁾. La Tuberculosis continúa siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad por enfermedades infecciosas a nivel mundial pese al aumento en la disponibilidad de tratamiento farmacológico eficaz.

Es bien sabido que la infección por VIH se caracteriza por una depleción progresiva de linfocitos T CD4+ llevando eventualmente al desarrollo de SIDA. Además, pocos patógenos oportunistas aparecen tempranamente después del inicio de la infección por VIH, siendo uno de ellos *Mycobacterium tuberculosis*. Se ha observado, sin embargo, que la tuberculosis se presenta en pacientes con VIH independientemente de la cuenta de linfocitos T CD4+, lo cual sugiere que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en individuos VIH positivos puede diferir de lo observado con el resto de las infecciones oportunistas ⁽¹⁴⁾. Así también se conoce que los

linfocitos T CD8+ juega un papel importante en la respuesta inmunológica en pacientes con *Mycobacterium tuberculosis*, mediante la secreción de citocinas y enzimas que tienen actividad antimicrobiana, por lo que contribuyen al control de la infección ⁽¹⁵⁾, esto es importante porque recientemente se ha demostrado que los linfocitos T CD8+ pueden ser infectados por el VIH *in vivo*, y además se ha observado una disminución de las cifras de éstos en la evolución de la infección por el VIH ⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, una disminución de los linfocitos TCD8+ en pacientes infectados con VIH, podría relacionarse a un incremento en la incidencia de tuberculosis.

Coinfección de VIH y Tuberculosis.

La tuberculosis constituye nuevamente un grave problema de salud pública a nivel mundial, siendo la epidemia por el VIH uno de los principales factores que han contribuido al resurgimiento de la enfermedad. Este virus ha alterado el balance que había entre el bacilo de Koch y el huésped y tiene un notable impacto en la epidemiología, la historia natural y la evolución clínica de la tuberculosis, de manera que las dos infecciones han comenzado a superponerse con respecto a la alteración del sistema inmune en individuos del mismo grupo de edad. La interacción entre las dos condiciones mórbidas resulta en un desarrollo acelerado de ambas enfermedades. La infección por VIH amplifica y acelera el desarrollo de infección por tuberculosis en estadios avanzados de la enfermedad, y es el factor de riesgo conocido más importante que se encuentra asociado con la reactivación de una infección tuberculosa previa. Por su parte, la tuberculosis causa una reducción de los linfocitos T CD4+, lo cual intensifica el efecto inmunodepresor del VIH y contribuye a un incremento de la actividad viral ⁽¹⁷⁾. En la fase temprana de la infección por VIH (antes de desarrollar SIDA), las características clínicas y radiológicas de la tuberculosis se manifiestan de la típica forma en que se presenta la tuberculosis en pacientes no infectados por el VIH, mientras que en fases más avanzadas, se encuentran más frecuentemente hallazgos atípicos, lo que se refleja en un incremento de la frecuencia de tuberculosis extrapulmonar asociada con tuberculosis pulmonar ⁽¹⁸⁾.

Factores de riesgo para tuberculosis en el paciente coinfectado con VIH.

La infección por VIH es el factor de riesgo más importante de todos los conocidos para el desarrollo de Tb. Las personas infectadas por VIH tienen un riesgo elevado para la progresión de la enfermedad después de una primoinfección, así como para la reactivación de una infección por tuberculosis latente ⁽¹⁹⁾; además, la infección por VIH puede incrementar el riesgo de episodios de

reinfección exógena por tuberculosis ⁽²⁰⁾. El riesgo anual estimado de reactivación para pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis es aproximadamente del 5 al 8%, con un riesgo acumulado durante su vida de un 30% o más, comparado con el riesgo acumulado a lo largo de la vida del 5 al 10% en pacientes adultos que no tienen infección por VIH. Esto se ha explicado por una alteración en la inmunidad mediada por células, causada por el VIH, siendo ésta una defensa crucial contra *Mycobacterium tuberculosis*. Así, en individuos infectados por el VIH con infección tuberculosa latente se rompe el balance entre *Mycobacterium tuberculosis* y la respuesta inmunológica del huésped, resultando en una fase de reactivación de la tuberculosis. Aún más, si la infección por tuberculosis no se contiene de forma adecuada después de un episodio de reactivación, resulta en diseminación, causando enfermedad extrapulmonar ⁽²¹⁾. Hay muchos estudios que se han realizado alrededor del mundo, sintetizados por Matías de Carvalho y colaboradores en un trabajo publicado en Brasil en el año 2008, donde se mencionan los principales factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en el paciente infectado por VIH, dichos factores son; el género masculino, reportándose una relación de 2:1 en la proporción de infección de hombres sobre mujeres. La explicación para la predominancia del sexo masculino no es conocida con claridad, aunque se ha propuesto una relación entre la susceptibilidad a la tuberculosis y el cromosoma X. Se ha descrito también la edad como factor de riesgo para tuberculosis, siendo más frecuente en el periodo comprendido entre los 41 y los 45 años de edad. Otro factor de riesgo descrito, es el estado socioeconómico, especialmente entre el sexo masculino, esto se explica debido a que cambian de empleo con mayor frecuencia, en búsqueda de mejorar sus condiciones económicas, que en muchos casos puede favorecer el contacto con un mayor número de personas, incrementando la posibilidad de entrar en contacto con el bacilo tuberculoso. Un factor de riesgo más lo constituye el nivel educacional, siendo las personas con un nivel educativo bajo las más propensas a contraer dichas infecciones. Este hecho se explica porque las personas que cuentan con un mejor nivel de preparación escolar, pueden adoptar medidas de prevención para evitar contraer la infección ⁽²²⁾. En un estudio realizado en Rio de Janeiro en Brasil, Golub y colaboradores reportaron que los principales predictores de recurrencia de tuberculosis fueron; no completar el tratamiento inicial antituberculoso, no recibir tratamiento antirretroviral y un conteo bajo de linfocitos CD4+, encontraron también que los pacientes con edad mayor de 40 a 49 años, tenían un riesgo aumentado para la recurrencia de la enfermedad tuberculosa ⁽²³⁾. En otro estudio realizado en 6 ciudades de Europa, también se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis; el tiempo de evolución de la infección por VIH, independientemente de la cuenta de linfocitos CD4+. En dicho estudio se reportó que el riesgo de tuberculosis estuvo aumentado casi tres veces en un estadio relativamente temprano de la

infección por VIH (del cuarto al sexto año de infección), y hasta casi 5 veces en estadios más tardíos de infección por VIH (después de los 9 años de evolución): Los años 7 a 9 de la infección puede ser un periodo clínicamente silente, con un riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa similar al presentado al inicio de la detección de infección por VIH ⁽²⁴⁾.

Relación de los linfocitos CD4+ y CD8+ con la tuberculosis.

Como ya se ha mencionado previamente, un tercio de la población mundial se encuentra infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, y solamente el 5 al 10% de las personas infectadas desarrollará tuberculosis activa durante su vida. El sistema inmune es capaz de controlar adecuadamente la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, pero no puede erradicar al bacilo tuberculoso, el cual persistirá de forma latente en el organismo. Esa capacidad del bacilo tuberculoso de sobrevivir a la eliminación inmune e incluso de presentar reactivación, sugiere que hay factores del huésped y del agente infeccioso que juegan un importante papel para mantener la infección latente ⁽²⁵⁾.

Se encuentra ampliamente aceptado que la replicación viral y la muerte celular inducida por virus, son responsables de la depleción masiva de los linfocitos T CD4+ de memoria, lo cual conlleva posteriormente a la aparición de infección por patógenos oportunistas. Sin embargo, algunos patógenos son capaces de causar enfermedad de forma temprana después del inicio de la infección por VIH, siendo el bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* uno de los de mayor relevancia clínica. La tuberculosis se presenta en personas infectadas por el VIH sin importar el conteo de linfocitos T CD4+, lo que sugiere que la infección tuberculosa difiere de otras patologías oportunistas. *M. tuberculosis* causa infección pulmonar latente, que es controlada por la respuesta inmune celular específica en individuos sanos, pero en periodos de inmunosupresión, la enfermedad se puede reactivar. Las células CD4+ Th1 secretan interferón gamma (IFN gamma), el cual estimula la contención del patógeno dentro de los fagosomas de los macrófagos, con lo cual, los linfocitos T CD4+ son muy importantes en el control de la enfermedad tuberculosa ⁽²⁶⁾. En estudios realizados con ratones de experimentación, la disrupción y la mutación del gen que codifica el IFN gamma y el receptor del IFN gamma, incrementa la posibilidad de infección por micobacterias, incrementando con ello la susceptibilidad a sufrir una infección por *M. tuberculosis* en el ser humano. Por lo anterior, y contrastando con sujetos sanos, los sujetos con tuberculosis pierden su capacidad para controlar la infección ⁽²⁷⁾.

Previamente había dudas sobre el papel que desempeñaban los linfocitos T CD8+ en el control de la tuberculosis, específicamente sobre la reactivación de la enfermedad. En humanos se había detectado la presencia de un Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC-I) específico para micobacterias, lo cual sugirió la participación de los linfocitos T CD8+ en el control de la infección. Estudios realizados con ratones murinos en los cuales se indujo depleción de linfocitos T CD8+, mostraron reactivación de la infección latente por tuberculosis ⁽²⁸⁾. Asimismo, la producción de IFN gamma parece ser una característica importante de las células CD8+. Bonato y colaboradores, realizaron un estudio en el que inmunizaron a ratones exponiéndolos a plásmidos de DNA relacionados a proteína de choque de calor, que es producida por micobacterias, induciendo protección contra *Mycobacterium tuberculosis*, obteniendo protección en ratones no expuestos previamente al bacilo tuberculoso a través de células CD8+ productoras de INF gamma que fueron la población celular predominante después de la inmunización. Así, en varios estudios se ha reportado que las células T CD8+ secretan tanto IFN gamma como factor de necrosis tumoral alfa al reconocer a los antígenos micobacterianos ⁽²⁹⁾. Este es un aspecto muy importante para explicar la relación de los linfocitos T CD8+ en el control de la tuberculosis, ya que el factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina que se produce de forma abundante durante la infección por *M. tuberculosis*, y ha sido implicado como un mediador clave en el proceso de activación inmune celular y en el incremento de los índices de apoptosis espontánea e inducida por antígenos a través de las células T. Es también un mediador importante en la respuesta inflamatoria local y sistémica en la tuberculosis, causando muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, pero siendo esencial como parte de las defensas del huésped contra la tuberculosis, esto se encuentra demostrado en pacientes tratados con inhibidores del TNF, particularmente anticuerpos monoclonales anti TNF, los cuales han presentado un incremento del riesgo de reactivación de tuberculosis latente y de otras infecciones intracelulares ⁽³⁰⁾. Así, aunque es poco conocida la contribución de los linfocitos T CD8+ en el control de la tuberculosis, es evidente que tienen un papel fundamental en la protección contra la infección. En modelos de ratones murinos, el mantenimiento de la infección por tuberculosis en estado latente se encuentra controlado por los linfocitos T CD8+. En humanos, durante la infección activa por tuberculosis, se induce la producción de INF gamma y de linfocitos T CD8+ citolíticos específicos para *M. tuberculosis*, lo cual es un indicador importante de la relación de éstas células con el control de la tuberculosis ⁽³¹⁾. Las células T CD8+ son capaces de matar células infectadas a través de un mecanismo gránulo dependiente, que involucra a la perforina y a la granulicina, enzimas que poseen actividad antimicrobiana directa ⁽³²⁾.

MATERIAL Y METODO

OBJETIVO

OBJETIVO PRINCIPAL

- Estimar el riesgo que existe de padecer TB en pacientes con niveles normales o disminuidos de células CD8+.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar si la disminución de las cifras de linfocitos T CD8+ son útiles como predictores de desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH.
- Identificar si existe correlación entre el índice CD4/CD8 con el desarrollo de tuberculosis.

DISEÑO: Cohorte retrospectiva

Bases del Estudio

- Periodo de estudio: Noviembre del 2009 a Enero del 2010
- Lugar de estudio: Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, D.F.
- Universo de estudio: Pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de infección por VIH y que hayan padecido tuberculosis durante alguna etapa de la coinfección viral.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión:

- Para el Grupo de expuestos:
 - Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, de acuerdo a los criterios de la OMS.
 - Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis, comprobado por baciloscopía, cultivo, PCR o histopatología, así como pacientes en quienes la sintomatología, signos físicos, auxiliares de diagnóstico y respuesta terapéutica sugiera la existencia de Tb con resultado bacteriológico negativo
 - Pacientes que cuenten con determinación de niveles de CD4+, CD8+ y relación CD4/CD8 al momento del diagnóstico de VIH y al momento de detección de tuberculosis.

- Para el grupo de no expuestos:
 - Pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, de acuerdo a los criterios de la OMS, sin tuberculosis o que tengan alguna infección intracelular diferente de tuberculosis.
 - Pacientes que cuenten con determinación de niveles de CD4+, CD8+ y relación CD4/CD8 al momento del diagnóstico de VIH y durante el seguimiento de la enfermedad.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis previo al diagnóstico de infección por VIH.
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento para tuberculosis antes de que se haya tomado muestra para determinar cifras de linfocitos T CD4, CD8 y relación CD4/CD8.
- Pacientes con diagnóstico de VIH y comorbilidades previas a la aparición de tuberculosis que utilicen o hayan utilizado fármacos inmunosupresores como parte de su tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva, X² cuadrada, W Mann Whitney.

El valor de P se consideró estadísticamente significativo si la P < 0.05

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez se aprobó el protocolo de estudio, elegimos a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, basándonos en los datos obtenidos mediante la revisión de los expedientes clínicos y electrónicos de los pacientes seleccionados.

Se formaron 2 grupos de pacientes; un grupo problema, que incluyó a pacientes con infección por VIH y desarrollo de tuberculosis durante el transcurso de la infección por VIH, y un grupo control, en el que se incluyeron pacientes con infección por VIH sin tuberculosis o con alguna otra infección intracelular. Se analizaron las cifras de linfocitos T CD8+, T CD4+, relación CD4/CD8 y carga viral al momento del diagnóstico de VIH y al momento en que se desarrolló tuberculosis, o en el caso de los pacientes control, tomando en cuenta el primer valor de los datos mencionados que encontramos en el expediente, y la última cifra de esos datos registrada en el expediente, analizando los grupos en base a esos parámetros, relacionando el desarrollo de tuberculosis con el número de CD8+, CD4+, relación CD4/CD8 y carga viral inicial.

Finalmente analizamos los datos en el sistema estadístico SPSS 17, obtuvimos medidas de tendencia central y realizamos un análisis multivariado mediante regresión logística, interpretando los resultados y redactando nuestra discusión y conclusiones de los mismos.

RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron un total de 141 pacientes, de quienes 47 pacientes fueron casos, ya que tenían coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana y por tuberculosis, y 94 pacientes constituyeron el grupo control, ya que solo presentaban infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (tabla 1).

Tabla 1 Número de casos con tuberculosis/VIH y controles con VIH sin tuberculosis

| | Frecuencia | Porcentaje | % valido | % acumulado |
|------------------|------------|------------|----------|-------------|
| con tuberculosis | 47 | 33.3 | 33.3 | 33.3 |
| sin tuberculosis | 94 | 66.7 | 66.7 | 100.0 |
| Total | 141 | 100.0 | 100.0 | |

Respecto a los casos de coinfección de VIH y tuberculosis, la localización más frecuente fue a nivel extrapulmonar, constituyendo el 42.5% de los casos, seguida de la localización diseminada que constituyó el 29.8% de los casos, y finalmente, la localización pulmonar que solamente representó el 27.7% de los casos. De los casos de tuberculosis extrapulmonar, la localización más frecuente fue la tuberculosis meníngea, que se encontró en el 21.3% del total de casos de tuberculosis, seguida de la localización ganglionar, observada en el 19.1% y finalmente la localización ósea, con solo el 2.1% de los casos totales de tuberculosis (tabla 2).

Tabla 2 Tipo de tuberculosis

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------|------------|------------|
| pulmonar | 13 | 9.2 |
| diseminada | 14 | 9.9 |
| ganglionar | 9 | 6.4 |
| meníngea | 10 | 7.1 |
| ósea | 1 | .7 |
| Total | 47 | 33.3 |
| | 94 | 66.7 |
| Total | 141 | 100.0 |

Respecto a la edad de los pacientes estudiados, encontramos que el grupo de edad más frecuentemente afectado por la coinfección de VIH y tuberculosis, lo constituyó el comprendido entre los 26 y los 35 años de edad, con un 37.6% del total de los casos, seguido por el grupo de edad comprendido entre los 36 a los 45 años, constituyendo un 28.4% de los casos. Posteriormente se encontraron pacientes que tenían 46 o más años, constituyendo el 19.1% de los casos, y finalmente, los pacientes menores de 25 años, correspondiendo solamente al 14.9% de los casos (tabla 3)

Tabla 3 (Edad)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|------------------|------------|------------|----------|-------------|
| menor de 25 años | 21 | 14.9 | 14.9 | 14.9 |
| 26 a 35 años | 53 | 37.6 | 37.6 | 52.5 |
| 36 a 45 años | 40 | 28.4 | 28.4 | 80.9 |
| 46 o más años | 27 | 19.1 | 19.1 | 100.0 |
| Total | 141 | 100.0 | 100.0 | |

Para el análisis de linfocitos T CD4 y CD8 en los pacientes con tuberculosis, se realizaron dos mediciones en el tiempo; una medición resultado, que nos diría como se encontraban los linfocitos T en el momento en el cual los pacientes presentaron tuberculosis, y una medición de linfocitos T recuperados, la cual nos diría como se encontraban los linfocitos una vez que el paciente había terminado su tratamiento antifímico, con la finalidad de valorar si había recuperación celular. Asimismo, para los pacientes control, se tomaron en cuenta las mediciones de linfocitos T CD4 y CD8 que presentaran los pacientes al momento de que presentaran una infección intracelular distinta a tuberculosis, o en caso de no presentarla, las primeras cifras de linfocitos que estuvieran reportadas en el expediente, también se consideraron los últimos registros de linfocitos T que se encontraran en el expediente para considerar a los linfocitos recuperados.

Los resultados que obtuvimos para los linfocitos T CD4 resultado en pacientes con tuberculosis, es que 46 pacientes (97.9%) tenían cifras bajas de linfocitos, mientras que solamente 1 paciente (2.1%) tenía CD4 dentro de valores normales. Con respecto a los linfocitos T CD4 resultado en los controles, encontramos que 93 pacientes (98.9%) presentaban cifras por debajo de los valores normales, mientras que solamente 1 paciente (1.1%) presentaba cifras de CD4 normales (tablas 4 y 5).

Tabla 4 (CD4 Resultado en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % Válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 46 | 97.9 | 97.9 | 97.9 |
| normal | 1 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 5 (CD4 Resultado en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 93 | 98.9 | 98.9 | 98.9 |
| normal | 1 | 1.1 | 1.1 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Respecto a los linfocitos T CD4 recuperados de los pacientes caso, no encontramos variación en las cifras, ya que un igual número de pacientes (46 pacientes, correspondiente al 97.9% de los casos) continuaban presentando linfocitos T CD4 bajos, mientras que solamente un paciente (2.1%) presentaba mediciones normales de linfocitos T CD4 (tabla 6). Por su parte, en los pacientes control, los linfocitos T CD4 recuperados se encontraron bajos en 89 pacientes (94.7%), mientras que fueron normales en 5 pacientes (5.3% de los casos) (tabla 7).

Tabla 6 (CD4 Recuperados en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % Válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 46 | 97.9 | 97.9 | 97.9 |
| normal | 1 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 7 (CD4 Recuperados en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 89 | 94.7 | 94.7 | 94.7 |
| normal | 5 | 5.3 | 5.3 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Analizando los linfocitos T CD8, encontramos que los CD8 resultado en los pacientes con tuberculosis, se reportaron con cifras bajas en 21 pacientes (44.7% de los casos), mientras que

en 26 pacientes (55.3% de los casos) las cifras de linfocitos T CD8 se encontraron reportadas como normales. En el caso de los pacientes del grupo de controles, encontramos que 7 pacientes (7.4%) tenían CD8 bajos, mientras que 87 pacientes (92.6%) tuvieron cifras de linfocitos T CD8 dentro de los parámetros normales (tablas 8 y 9).

Tabla 8 (CD8 Resultado en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 21 | 44.7 | 44.7 | 44.7 |
| normal | 26 | 55.3 | 55.3 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 9 (CD8 Resultado en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 7 | 7.4 | 7.4 | 7.4 |
| normal | 87 | 92.6 | 92.6 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Respecto a los linfocitos T CD8 recuperados en los pacientes con tuberculosis, encontramos que solamente 6 de ellos (12.8%), tenían linfocitos T CD8 dentro de cifras bajas, mientras que 41 pacientes (87.2% de los casos) ya tenían cifras de linfocitos T CD8 dentro de los parámetros normales. Por otra parte, en los pacientes control, obtuvimos que 17 de ellos (18.1%) persistían con linfocitos T CD8 bajos, mientras que 77 pacientes (81.9%) tenían cifras normales (tablas 10 y 11).

Tabla 10 (CD8 Recuperados en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % Válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 6 | 12.8 | 12.8 | 12.8 |
| normal | 41 | 87.2 | 87.2 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 11 (CD8 Recuperados en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % Válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 17 | 18.1 | 18.1 | 18.1 |
| normal | 77 | 81.9 | 81.9 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Otro de los parámetros medidos, fue la relación CD4/CD8, la cual, en los pacientes con tuberculosis al momento de presentar la infección activa, se encontró baja para los 47 casos (100%), mientras que en el grupo control, se encontraba baja en 87 pacientes (92.6%), y normal en solamente 7 de ellos (7.4%) (tablas 12 y 13).

Tabla 12 (CD4/CD8 Resultado en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 47 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

Tabla 13 (CD4/CD8 Resultado en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 87 | 92.6 | 92.6 | 92.6 |
| normal | 7 | 7.4 | 7.4 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Cuando se midió la relación CD4/CD8 en los pacientes con tuberculosis ya recuperados de la infección activa, encontramos que un total de 46 pacientes (97.9%), continuaba presentando una relación baja, mientras que solamente uno de ellos (2.1%) presentaba una relación normal (tablas 14 y 15).

Tabla 14 (CD4/CD8 Recuperado en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % Válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 46 | 97.9 | 97.9 | 97.9 |
| normal | 1 | 2.1 | 2.1 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 15 (CD4/CD8 Recuperado en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|--------|------------|------------|----------|-------------|
| bajo | 89 | 94.7 | 94.7 | 94.7 |
| normal | 5 | 5.3 | 5.3 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Respecto a la carga viral resultado, un total de 9 pacientes (19.1%) con tuberculosis, presentaron de 10 000 a 100 000 copias, y un número de 38 pacientes (80.9%) presentaron más de 100 000 copias, llamando la atención que ninguno de los pacientes tenía menos de 10 000 copias al momento de la infección por tuberculosis. Con respecto a los pacientes control, tenemos que un total de 13 pacientes (13.8%) tenían cifras menores de 10 000 copias, 24 pacientes (25.5%) tenían de 10 000 a 100 000 copias, y 57 pacientes (60.6%) tenían cifras mayores de 100 copias (tablas 16 y 17).

Tabla 16 (Carga Viral Resultado en pacientes con Tb)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|-------------------------|------------|------------|----------|-------------|
| 10 000 a 100 000 copias | 9 | 19.1 | 19.1 | 19.1 |
| mayor de 100 000 copias | 38 | 80.9 | 80.9 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 17 (Carga Viral Resultado en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|-------------------------|------------|------------|----------|-------------|
| menor de 10 000 copias | 13 | 13.8 | 13.8 | 13.8 |
| 10 000 a 100 000 copias | 24 | 25.5 | 25.5 | 39.4 |
| mayor de 100 000 copias | 57 | 60.6 | 60.6 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Respecto a la carga viral recuperada, 26 pacientes (55.3%) presentaba menos de 100 000 copias, 7 pacientes (14.9%) presentaban de 10 000 a 100 000 copias, y 14 pacientes (29.8%)

presentaron una carga viral con más de 100 000 copias. Asimismo, en los pacientes del grupo control, 90 pacientes (95.7%) presentaban una carga viral menor de 10 000 copias, solamente un paciente (1.1%) presentaba cifras entre 10 000 y 100 000 copias, y 3 pacientes (3.2%) presentaron un número mayor de 100 000 copias (tablas 18 y 19).

Tabla 18 (Carga Viral Recuperada en pacientes con tuberculosis)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|-------------------------|------------|------------|----------|-------------|
| menor de 10 000 | 26 | 55.3 | 55.3 | 55.3 |
| 10 000 a 100 000 copias | 7 | 14.9 | 14.9 | 70.2 |
| mayor de 100 000 copias | 14 | 29.8 | 29.8 | 100.0 |
| Total | 47 | 100.0 | 100.0 | |

Tabla 19 (Carga Viral Recuperada en pacientes control)

| | Frecuencia | Porcentaje | % válido | % acumulado |
|-------------------------|------------|------------|----------|-------------|
| menor de 10 000 | 90 | 95.7 | 95.7 | 95.7 |
| 10 000 a 100 000 copias | 1 | 1.1 | 1.1 | 96.8 |
| mayor de 100 000 copias | 3 | 3.2 | 3.2 | 100.0 |
| Total | 94 | 100.0 | 100.0 | |

Para el análisis multivariado, realizamos un modelo de regresión logística, en el cual observamos como las distintas variables actúan sobre la posibilidad de desarrollar tuberculosis en el paciente coinfectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. Para el caso de los linfocitos T CD4, encontramos que en el momento de la infección por tuberculosis, el presentar linfocitos T CD4 bajos aumentó el riesgo de desarrollar tuberculosis aproximadamente 8 veces (OR 8.191, con una p de 0.204 y un IC de 0.318 – 210.881), mientras que una vez que se recuperaron, pese a que seguían siendo bajos, encontramos un riesgo de menos de 1 (OR 0.198, con una p de 0.287 y un IC de 0.010 – 3.903). En el caso de los linfocitos T CD8, que es el motivo del presente estudio, encontramos que al momento de la infección por tuberculosis, el presentar linfocitos TCD8 bajos no representó un mayor riesgo para el desarrollo de tuberculosis, ya que se encontró un valor menor a 1 en el riesgo de Tb (OR 0.040, con una p de 0.000 y un IC de 0.008 a 0.202), mientras que los linfocitos T CD8 recuperados, encontramos un riesgo de casi 2 veces de desarrollo de tuberculosis (OR 1.968, con una p de 0.376 y un IC de 0.440 a 8.809). Por otra parte, la relación de linfocitos T CD4/CD8 durante la infección por tuberculosis no representó alteraciones en el

riesgo (OR 0), mientras que al recuperarse la cifra, representó más bien un factor aparentemente protector (OR 0.816, con p 0.936 y un IC 0.006 a 120.639). Finalmente la carga viral al momento de la tuberculosis representó un riesgo de 4 veces para el desarrollo de tuberculosis (OR 4,296, una p de 0.001 y un IC de 1.816 – 10.165), la carga viral recuperada por el contrario, representó un factor protector mientras fuera más baja (OR 0.267, p 0.000, IC de 0.144 a 0.494). (tabla 20).

Tabla 20 (Regresión logística)

| | B | Desviación standar | Wald | Grados de libertad | p | Odds Ratio | 95% Int Confianza para O.R. | |
|-------------------|---------|-----------------------|--------|-----------------------|------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | | | | | Bajo | Alto |
| | | | | | | | CD4 Recuperado | -1.622 |
| CD4 Resultado | 2.103 | 1.657 | 1.610 | 1 | .204 | 8.191 | .318 | 210.881 |
| CD8 Recuperado | .677 | .765 | .784 | 1 | .376 | 1.968 | .440 | 8.809 |
| CD8 Resultado | -3.216 | .826 | 15.175 | 1 | .000 | .040 | .008 | .202 |
| CD4CD8 Recuperado | -.204 | 2.549 | .006 | 1 | .936 | .816 | .006 | 120.639 |
| CD4CD8 Resultado | -22.207 | 13452.440 | .000 | 1 | .999 | .000 | .000 | . |
| CV Recuperada | -1.322 | .314 | 17.696 | 1 | .000 | .267 | .144 | .494 |
| CV Resultado | 1.458 | .439 | 11.003 | 1 | .001 | 4.296 | 1.816 | 10.165 |
| Constante | 26.901 | 13452.440 | .000 | 1 | .998 | 4.821E11 | | |

DISCUSION

La tuberculosis representa un problema de salud pública reemergente en nuestro medio, ya que se encuentra asociado a múltiples patologías que causan inmunodepresión en los pacientes, entre ellos diabetes mellitus o pacientes que se encuentran tomando inmunosupresores para el control de alguna enfermedad de etiología autoinmune, en donde se ha encontrado reactivación de tuberculosis tras el inicio del tratamiento, sin embargo, la coinfección de micobacterium tuberculosis con el virus de la inmunodeficiencia humana representa la principal causa de reactivación de tuberculosis a nivel mundial, de ahí la necesidad de estudiar dicha asociación.

Dentro de la bibliografía médica mundial, se ha estudiado la relación de diversos factores con el desarrollo de tuberculosis pulmonar, sin embargo, el papel de los linfocitos TCD8 no ha tenido gran campo de investigación en relación al VIH. Asimismo, hay evidencia que muestra que los linfocitos T CD8 participan activamente en el control de la tuberculosis pulmonar, produciendo citocinas que inhiben la reactivación del bacilo tuberculoso, entre ellos, y de los más estudiados, se encuentra el factor de necrosis tumoral (TNF), como fue demostrado por Cho y colaboradores en el año 2000, en un estudio en el cual se demostraba la actividad antimicrobiana que tenían los linfocitos T CD8 en el control de la tuberculosis en humanos. En estudios realizados en ratones murinos, se encontró que los linfocitos T CD8 protegían del desarrollo de la infección tuberculosa a través del TNF (28,29, 30, 31, 32), por lo cual nos lleva a pensar que también pueden tener un papel protector en el humano.

En la infección por VIH, es sabido que los linfocitos T CD8 también son infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, disminuyendo la capacidad de los mismos para una adecuada respuesta celular. Ello nos llevó a plantearnos que en el paciente con VIH, la depleción de linfocitos T CD 8 podría estar relacionada al desarrollo de tuberculosis, por lo que se realizó el presente estudio.

Respecto a los linfocitos T CD4 que medimos en el momento de la infección activa por tuberculosis, encontramos que en los pacientes problema, un 97.9% de ellos tenía linfocitos TCD 4 bajos, mientras que en los pacientes control, encontramos que un 98.9% de ellos tenían también linfocitos TCD4 bajos, lo cual nos indica que aparentemente no hubo grandes diferencias entre ambos grupos, sin embargo, llama la atención los resultados obtenidos en la regresión logística, en la que observamos que el tener linfocitos T CD4 bajos aumentó el riesgo de

presentar tuberculosis hasta en 8 veces aproximadamente (OR = 8.191, $p=0.201$, IC 0.318 – 210.881). Este resultado obtenido en el análisis multivariado, es más o menos concordante con la literatura mundial, en la cual se reportan cifras de asociación entre tuberculosis y linfocitos TCD 4 bajos coincidiendo con los estudios realizados por Girardi y cols en 1995, en Chile, en donde se reportó un incremento en el riesgo de padecer tuberculosis de hasta 14 veces en los pacientes con cifras de linfocitos T CD4 menores de 200 células /ml, y con otro estudio realizado en Italia por el Grupo Italiano de estudio de tuberculosis y SIDA, también en 1995, en el cual se reportó un aumento de casi 5 veces el riesgo de padecer tuberculosis en pacientes con linfocitos TCD 4 disminuidos. Por otra parte, en el grupo de casos control, también se encontraron cifras de linfocitos T CD4 bajas en la mayoría de los pacientes, pero ello no condicionó un aumento de riesgo de tuberculosis (OR = 0.198, $p = 0.287$ IC: 0.010 – 3.903). Como sabemos hay muchos pacientes que al momento de detectar la infección por el VIH, se encuentran con cifras ya menores de 200 células, y que para lograr una recuperación mayor a 200 células, requieren muchos meses de apego al tratamiento antirretroviral, lo cual pudo haber ocurrido en este caso, sin embargo, la explicación más lógica a esto, es que en el tipo de estudio que realizamos, para poder realizar un análisis multivariado con regresión logística, convertimos las variables en nominales, tomando como valor de corte entre linfocitos T CD4 bajos la cifra de 500 células, lo cual explica el alto índice de pacientes sin tuberculosis que presentaron cifras de CD4 bajas. Esto constituye una de las debilidades del estudio, ya que habría sido más específico dividir las cifras de linfocitos CD4 en más grupos, para un análisis más adecuado.

Con respecto a los linfocitos T CD8, que son el motivo de estudio de este trabajo, encontramos que en los pacientes coinfectados por VIH y tuberculosis, 21 (44.7%) pacientes tenían cifras reportadas dentro de valores bajos, mientras que en los pacientes control, solamente 7 (7.4%) pacientes tenían cifras de linfocitos bajos. Asimismo, una vez que se dio tratamiento antifímico, 6 pacientes (12.8%) del grupo de casos persistió con cifras bajas de linfocitos TCD8, mientras que 17 pacientes del grupo control (18.1%) continuo con cifras bajas de linfocitos. Esto a primera vista supone que como se plantea en la hipótesis del estudio, podría relacionarse las cifras bajas de linfocitos T CD8 con aparición de tuberculosis, ya que aparentemente los CD8 se encuentran mayormente disminuidos en el momento de la infección por tuberculosis, presentando incluso, una recuperación posterior al tratamiento antifímico, sin embargo al realizar el análisis multivariado, por regresión logística, no encontramos que los linfocitos CD8 fueran un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en el paciente infectado por VIH (OR = 0.040, $p = 0.000$, IC: 0.008 – 0.202).. Si bien, no hay estudios en los cuales se compare directamente las cifras de

linfocitos T CD8 con el riesgo de desarrollar tuberculosis, nuestro estudio coincide parcialmente con lo encontrado por Dapper V en 2008, en un estudio realizado en Nigeria, en la cual trataba de verificar si los linfocitos T CD8 tenían un valor pronóstico en el transcurso de la infección por VIH, encontrando que pese a que hay datos que muestran la importancia de los linfocitos TCD8 en el paciente con VIH, el valor con fines pronósticos del conteo de los linfocitos T CD8 fue limitado. Esto nos hace suponer que en el caso del ser humano, hay otros factores diferentes - y no solamente las citocinas producidas por los CD8 - , que se relacionan con la aparición definitiva del proceso fímico, lo cual requerirá más estudios en un futuro para determinar cuál es la relación real de los linfocitos CD8 en el control de la infección tuberculosa

Al revisar la relación CD4/CD8, encontramos que en el momento de la infección por tuberculosis, la relación se encontraba baja en la totalidad de los 47 pacientes (100%), mientras que una vez que se administró tratamiento antifímico, solamente en un paciente se normalizó la relación CD4/CD8. Por otra parte en la relación observada en los controles, un total de 87 pacientes (92%) tenían relación CD4/CD8 baja. Al realizar el análisis multivariado, tampoco encontramos un aumento en el riesgo de desarrollar tuberculosis significativo, encontrando valores de p de 0.816. Esto se relaciona a los valores que presentaron los linfocitos T CD4 persistentemente bajos en ambos grupos, y por situaciones ya discutidas en puntos previos.

Finalmente al analizar la carga viral, encontramos que en los pacientes con tuberculosis, al momento de la infección activa, ninguno tenía cifras menores de 10 000 copias/mL, un 19.1% (9 pacientes) tenían valores de carga viral con cifras de 10 000 a 100 000 copias/mL, y un 80.9% (38 pacientes) tenían cifras mayores de 100 000 copias/mL. Una vez que se administró el tratamiento antifímico, 26 pacientes (55.3%) presentaban carga viral menor de 10 000 copias/mL, 7 pacientes (14.9%) presentaban de 10 000 a 100 000 copias/mL, y 14 pacientes (29.8%) presentaban aún cifras mayores de 100 000 copias/mL. Al realizar el análisis multivariado, encontramos que estas cifras fueron estadísticamente significativas, encontrando que la carga viral más alta, aumentaba el riesgo de infección por tuberculosis en 4 veces aproximadamente (OR = 4.296, p = 0.001, e IC; 1.816 – 10.165). Esto coincide con lo reportado en un estudio realizado en 1996, por Goletti D y cols, en el cual se reportó que la carga viral aumentaba en el paciente con VIH en el momento en el que presentaba un proceso fímico, como también lo ha reportado Bentwich Z y cols en el 2000, en una revisión que realizó respecto a las infecciones concurrentes en el paciente con VIH.

Concluyendo, en el caso del presente estudio, no encontramos relación entre las cifras de linfocitos T CD8 con el desarrollo de tuberculosis, aunque si fue de llamar la atención que en el momento de la infección tuberculosa, los pacientes presentaran un porcentaje de linfocitos CD8 más bajo que después de recibir tratamiento antifímico. Por otra parte, no encontramos una asociación significativa entre la relación CD4 / CD8 con el desarrollo de tuberculosis, y los resultados que obtuvimos respecto a los CD4 no fueron estadísticamente significativos, aunque como hemos mencionado, ello deriva del tipo de análisis que realizamos en este rubro. Finalmente, destaca la carga viral que presentaban los pacientes con infección tuberculosa, siendo en la mayoría de ellos mayor de 100 000 copias/mL, siendo estadísticamente significativo en nuestro estudio, lo cual reafirma la importancia de las metas de tratamiento para la infección por VIH, en las cuales, es importante llevar a cifras indetectables la misma.

CONCLUSIONES:

Dentro de nuestro estudio encontramos que los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis en los pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, son principalmente los linfocitos T CD4 y la carga viral aumentada, constituyendo un riesgo de 8 veces más para los linfocitos T CD4 y de 4 veces más para la carga viral por arriba de 10 000 copias/mL, esto tomándole en cuenta como variables nominales.

La disminución de los linfocitos T CD8 no condiciona en si mismo un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, sin embargo, también cabe la posibilidad de que la misma infección tuberculosa condicione un aumento de linfocitos T CD8.

La forma más frecuente de tuberculosis en el hospital, fue la variedad diseminada, seguida de la variedad pulmonar, después la variedad meníngea, posteriormente la variedad ganglionar y finalmente la variedad ósea. Esto puede ser debido a que se trata de un hospital de alta especialidad, en el que la mayor parte de los casos que se encuentran en la unidad son los casos complicados que no pueden resolverse en otras unidades, siendo necesario conocer en el resto de las unidades cual es la incidencia de las diversas formas de tuberculosis, para determinar si corresponde a lo que nosotros encontramos en nuestro estudio.

Es necesario tomar más en cuenta la carga viral como meta de tratamiento del paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, y en caso de no lograr llevarlo a cifras indetectables, cambiar a otro esquema antirretroviral, ya que cifras de carga viral elevadas, puede constituir un mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis pulmonar.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bentwich Z, Maartens G, Torten D, Lal A, Lal R. Concurrent infections and HIV pathogenesis. *AIDS* 2000; 14:2071-81.
2. AIDS epidemia update: December 2005. Geneve: ONUSIDA, OMS, 2005.
3. CENSIDA. Registro nacional de casos de SIDA. México DF. INEGI / SS 2009.
4. Programa de acción: Tuberculosis: 2001. México DF: Secretaría de salud, México, 2001.
5. Global Tuberculosis Control: Surveillance, planning, financing. WHO report 2004, Geneva Switzerland, 2004.
6. WHO report 2008. Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007 376) 2008.
7. Zennou V, Petiti C, Guetard D, Nerhbass U, Montagnier L, Charneau P. HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. *Cell* 2000; 101: 173-185.
8. Gao F, Bailes E, Robertson D, Chen Y, Rodenburg C, Michael S, Cummins L, Arthur L, Peeters M, Shaw G, Sharp P, Hahn B. Origin of HIV in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436-441.
9. Delgado E, Thomson M, Villahermosa M, Sierra M, Ocampo A, Miralles C. Identification of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain which exhibits a pseudotype-like virion structure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 536-543.
10. Kelley C, Barbour J, Hecht F. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 445-448.
11. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas P. A novel pathogenic taxón of the mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47: 1236-45.
12. Castelo-Filho A, Kritski A, Barreto A. Consenso brasileiro de Tuberculose: Diretrizes brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004; 30 (Supl 1): S57-S86.
13. Stead W. Pathogenesis of tuberculosis: clinical an epidemiologic perspective. *Rev Infect Dis* 1989; 2:366-8.
14. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza J, Sanga E, Saathoff E, Boehme C, Geis S, Maboko L, Singh M, Minja F, Meterhans A, Koup R, Hoelscher M. Early depletion of mycobacterium tuberculosis specific T helper 1 cell responses after HIV – 1 infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 1590-98.

15. Stenger S, Hanson D, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi K, Froelich CJ, Ganz T, Thomas-Uszynski S, Melián A, Bogdan C, Porcelli S, Bloom B, Krensky A, Modlin R. An antimicrobial activity of cytotoxic T cells mediated by granulysin. *Science* 1998; 282: 121-5.
16. Hughes G, Cochrane A, Leen C, Morris S, Bell J Simmonds P. HIV – 1 infected CD8+ CD4+ T cells decay in vivo at a similar rate to infected CD4 T cells during HAART. *AIDS* 2008; 22: 57-65.
17. Ramos de Oliveira I, Leite A, Militao M, Ramos H. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 46-50.
18. Telzak E. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am* 1997; 81: 345-360.
19. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73
20. Sonnenberg P, Murray J, Glynn J, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358: 1687-93.
21. Sharma S, Mohan A, Kadiravan T. HIV – TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res* 2005; 121: 550-567.
22. Matías de Carvalho B, Jalles A, Da Justa R, Barbosa T, Cunha C. Factors related to HIV/Tuberculosis coinfection in a brazilian reference hospital. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 281-86.
23. Golub J, Durovni B, King B, Cavalacante S, Pacheco A, Moulton L, Moore R, Chaisson R, Saraceni V. Recurrent tuberculosis in HIV – infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2008; 22: 2527-33.
24. Van Asten L, Langendam M, Zangerle R, Hernández I, Boufassa F, Schiffer V, Brettler R, Robertson R, Fontanet A, Coutinho R, Prins M. Tuberculosis risk varies with de duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion. *AIDS* 2003; 17: 1201 – 08.
25. Shen Y, Shen L, Sehgal P, Huang D, Qiu L, Du G, Letvin N, Chen Z. Clinical latency and reactivation of AIDS related mycobacterial infections. *J Virol* 2004; 78: 14023-032.
26. Kaufmann S, McMichel A. Annulling a dangerous liaison: vaccination stragegies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med* 2005; 11; S33-44.
27. Masungi C, Temmerman S, Van Vooren J, Drowart A, Pethe K, Menozzi F, Loch C, Mascart F. Differential T and B cell responses against mycobacterium tuberculosis heparin

- binding hemagglutinin adhesin in infected healthy individuals and patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2002; 185: 513-20.
28. Shao L, Zhang W, Zhang S, Chen C, Jiang W, Xu Y, Meng C, Weng X, Chen Z. Potent immune responses of age specific Vg2Vd2+ T cells of Mycobacterium tuberculosis coinfection in HIV – 1 infected humans. *AIDS* 2008; 22: 2241-50.
 29. Klein M, Smith S, Hammond A, Ogg G, King A, Vekemans J, Jaye A, Lukey P, McAdam K. HLA B35 restricted CD8 T Cell epitopes in the antigen 85 complex of mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 928-34.
 30. Wallis R, Kyambadde P, Johnson J, Florter L, Kittle R, Pohle M, Ducar C, Millard M, Mayanja-Kizza H, Whalen C, Okwera A. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1 associated tuberculosis. *AIDS* 2004; 18: 257-64.
 31. Temerman S, Place S, Debie A, Locht C, Mascart F. Effector functions of heparin binding hemagglutinin specific CD8+ T lymphocytes in latent human tuberculosis. *J Infect Dis* 2005; 192: 226-32.
 32. Caccamo N, Milano S, Di Sano C, Cigna D, Ivanyi J, Krensky A, Dieli F, Salerno A. Identification of epitopes of mycobacterium tuberculosis 16 kDa protein recognized by human leucocyte antigen A 0201 CD8+ T lymphocytes. *J Infect Dis* 2002; 186: 991-98.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



Relación entre las cifras de linfocitos T CD8+ y ocurrencia de tuberculosis en pacientes
infectados por VIH

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____ AFILIACION: _____

SEXO:

 M F

FECHA DE DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIH: _____

CARGA VIRAL INICIAL: _____ LINFOCITOS T CD4 INICIAL: _____

LINFOCITOS T CD8 INICIAL: _____ RELACION T CD4/TCD8 INICIAL: _____

CASO PROBLEMA:

FECHA DE DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS: _____

CARGA VIRAL AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS: _____

LINFOCITOS T CD4 : _____ LINFOCITOS T CD8 : _____

RELACION T CD4/TCD8: _____

CASO CONTROL:

ULTIMA DETERMINACION DE CARGA VIRAL, LINFOCITOS TCD4 Y TCD8: _____

CARGA VIRAL: _____ LINFOCITOS T CD4: _____

LINFOCITOS T CD8: _____ RELACION T CD4/TCD8: _____

OBSERVACIONES ADICIONALES:

INVESTIGADOR QUE RECOLECTA LOS DATOS: _____

