

11282

3

lej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Tesis que para obtener el grado de Doctora en Ciencias Médicas presenta

Ma. de Lourdes García García

**Infección por Mycobacterium tuberculosis en población infectada por VIH en la
Ciudad de México**

259988

México, D.F., Abril, 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Tutor

Dr. Jaime Sepúlveda Amor

Comité Tutoral

Dr. Homero Martínez Salgado

Dr. Samuel Ponce de León Rosales

Dr. José Ignacio Santos Preciado

Jurado de Examen Doctoral

Presidente: Dr. Onofre Muñoz Hernández

Secretario: Dr. Guillermo Ruíz Palacios

1er. Vocal: Dr. Jaime Sepúlveda Amor

2o. Vocal: Dr. Homero Martínez Salgado

3er. Vocal: Dr. Samuel Ponce de León

1er. Suplente: Dr. Mario Henry Rodríguez

2o. Suplente: Dr. José Ignacio Santos

A mi padre con mucho cariño

Contenido

	Página
Resumen	<i>iii</i>
Summary	<i>vi</i>
Agradecimientos	<i>ix</i>
A. Introducción	1
B. Objetivos generales y específicos	4
C. Justificación	5
D. Antecedentes	6
D.1 Características de la prueba de la tuberculina.....	6
D.2 Utilización de la prueba de PPD en sujetos infectados por VIH.....	9
E. Metodología	13
E.1 Diseño del estudio y marco conceptual.....	13
E.2 Reclutamiento y selección de participantes.....	17
E.2.1 Aspectos generales.....	17
E.2.2 Población de estudio.....	17
E.2.3 Sitios de estudio.....	19
E.2.4 Estrategias de reclutamiento.....	21
E.2.5 Selección de sujetos y criterios de inclusión.....	23
E.3 Procedimientos.....	23
E.4 Recolección, captura y validación de información.....	28
E.5 Definición de variables.....	32
E.6 Análisis.....	38
F. Resultados	39
F.1 Del primer objetivo: Evaluar la utilidad de la tuberculina.....	39
para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH.	
F.2 Del segundo objetivo: Investigar la frecuencia de.....	52
enfermedad tuberculosa en la población de estudio.	
G. Cuadros y figuras	56

H.	Discusión	89
H.1	Del primer objetivo: Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH:.....	89
H.2	Del segundo objetivo: Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio.....	99
H.3	Comentarios adicionales.....	106
H.3.1	Linfocitopenia de linfocitos CD4+ en individuos no infectados por VIH.....	106
H.3.2	Frecuencia de sujetos anérgicos y variables asociadas a la existencia de anergia.....	108
H.3.3	Micobacterias no tuberculosas.....	109
I.	Referencias	111
J.	Anexos	116
J.1	Formularios.....	117
J.2	Publicaciones relacionadas:	148
	-García MI, Valdespino JL, García Sancho C, Salcedo R, Zacarías F, Sepúlveda J. Epidemiology of AIDS and tuberculosis, PAHO Bull 1995;29:37-59.	
	-García García ML, Valdespino Gómez JL, Palacios Martínez M, Mayar Maya ME, García Sancho C, Sepúlveda Amor J. Tuberculosis y SIDA en México, Salud Pública de México 1995;37:539-546.	
	-García García ML, Valdespino Gómez JL, García Sancho C, Mayar Maya ME, Palacios M, Balandrano S, Escobar A, Peruga A, Weissenbacher M, Daniels E. Underestimation of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin. Enviado .	
J.3	Distinción.....	169

Resumen

Objetivo: El presente estudio tuvo dos objetivos principales: 1) Evaluar la utilización de la reactividad a la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH y 2) Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio.

Métodos: Como parte del reclutamiento de un estudio de quimioprofilaxis antituberculosa se evaluaron pacientes ambulatorios solicitantes de prueba de detección a VIH, con escala de Karnofsky por arriba de 60%. Se realizó examen que incluyó historia clínica, anticuerpos antiVIH-1 (ELISA, WB), prueba de PPD (método de Mantoux 5TU PPD RT-23); candidina (1:1,000, 0.1 ml) y toxoide tetánico (10Lf, 0.1ml), placa de tórax, baciloscopia y cultivo de expectoración y conteo de linfocitos CD4. Se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Resultados: Se examinaron 2083 sujetos para investigar tuberculosis de un total de 5130 solicitantes de pruebas de detección por VIH. En 108 participantes se diagnosticó tuberculosis confirmada, probable, posible o previa. De los 1975 sujetos no tuberculosos, 1168 sujetos participaron en la evaluación de la tuberculina. Se diagnosticó infección por VIH en 801 (68.6%) de los 1168 sujetos. La reactividad a PPD en los sujetos infectados por VIH fue positiva en 174 (22%), 261 (32.6%) y 296 (37%) a los niveles de corte de $\geq 10\text{mm}$, $\geq 5\text{mm}$ y $\geq 2\text{mm}$ comparados con 224 (61%) de 367 sujetos no infectados por VIH reactivos a PPD ($\geq 10\text{mm}$) ($p < 0.001$). Después de excluir a los individuos anérgicos utilizando dos niveles de corte para candidina y toxoide tetánico ($\geq 2\text{mm}$ y $\geq 5\text{mm}$) la reactividad a PPD continuó siendo significativamente

diferente entre VIH positivos y VIH negativos. Solamente los individuos infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4+ ≥ 500 cels/mm³ tuvieron reactividad a PPD en la misma proporción que la observada en los individuos no infectados por VIH.

Las variables asociadas a reactividad a PPD fueron: Conteo de linfocitos CD4 por arriba de 500 cels/mm³, antecedente de vacunación por BCG, ausencia de infección por VIH y mayor edad.

De los 108 sujetos en quienes se diagnosticó tuberculosis confirmada, probable, posible o previa solamente se incluyó en el análisis a los 33 sujetos a quienes se diagnosticó tuberculosis confirmada mediante cultivo (n=29) o a aquéllos en quienes se consideró este diagnóstico como probable por presentar anomalías compatibles con tuberculosis en dos o más exámenes (historia clínica, radiografía de tórax o baciloscopia) (n=4). Los casos de tuberculosis fueron en su mayoría poco sintomáticos con radiografía de tórax normal y diagnosticadas principalmente mediante cultivo. La variable que se asoció a tener tuberculosis probable o confirmada fue la presencia de anticuerpos anti-VIH. Entre los infectados por VIH, la variable que se asoció a tuberculosis probable o confirmada fue el conteo de linfocitos CD4+.

Conclusiones: Los resultados de este estudio documentan la utilidad de la tuberculina en el diagnóstico de infección tuberculosa solamente en individuos infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4 por arriba de 500 cels/mm³. En los individuos con conteos de linfocitos CD4 por debajo de este nivel no fue útil la disminución en el nivel de corte para la interpretación de la tuberculina o la utilización de otros antígenos cutáneos que descartaran individuos anérgicos y que permitieran identificar sujetos infectados por VIH reactivos a la tuberculina en la misma proporción

a la observada en sujetos no infectados por VIH. Por lo tanto la aplicación de tuberculina a estos pacientes no es útil para el diagnóstico de infección tuberculosa.

Por otro lado la frecuencia de tuberculosis probable o confirmada en esta población fue varias veces mayor que la esperada en población general. Las características clínicas de la mayoría de los casos correspondieron a tuberculosis de evolución reciente que requirieron de la realización de cultivos para diagnosticarlos. La mayor frecuencia de tuberculosis probable o confirmada en la población infectada por VIH documentó el mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis en esta población.

En base a estos resultados y a la incidencia y endemia estimadas de tuberculosis en México que están por arriba de los 50 casos por 100,000 habitantes y que determinan tasas altas de reactivación de la tuberculosis en infectados por VIH se recomienda la administración de isoniacida a los sujetos infectados por VIH independientemente de su reactividad a la tuberculina.

Summary

Objective: The present study had two main objectives: 1) To evaluate the use of tuberculin reactivity for the diagnosis of tuberculosis infection among HIV infected subjects and 2) To investigate the frequency of patients with tuberculosis among study population.

Methods: As part of a tuberculosis chemoprophylaxis study, ambulatory clients of HIV detection centers, with Karnofsky scale above 60% were invited to participate. Clinical exam, HIV-1 antibodies (ELISA, WB), PPD test (Mantoux method, 5TU PPD RT-23), candidin (1:1,000, 0.1 ml) and tetanic toxoid (10Lf, 0.1ml), chest X ray, sputum AFB smear and culture and CD4+ counts were performed. Informed consent was obtained from participants.

Results: 2083 subjects were examined for tuberculosis from a total of 5130 clients of HIV detection centers. One hundred eight participants were diagnosed with confirmed, probable, possible or previous tuberculosis. Of the 1975 non tuberculosis subjects, 1168 subjects participated in the tuberculin evaluation. HIV infection was diagnosed in 801(68.6%) of these 1168 subjects. Reactivity to PPD among HIV infected subjects was found in 174 (22%), 261 (32.6%) and 296 (37%) at cut -off levels of $\geq 10\text{mm}$, $\geq 5\text{mm}$ and $\geq 2\text{mm}$ as compared with 224 (61%) of 367 non HIV infected subjects reactive to PPD ($\geq 10\text{mm}$) ($p < 0.001$). After excluding anergic individuals using two cut-off levels for candidin and tetanic toxoid ($\geq 2\text{mm}$ and $\geq 5\text{mm}$) PPD reactivity continued to be significantly different among HIV positive and HIV negative subjects. Only among HIV infected individuals with

CD4+ count levels ≥ 500 cels/mm³ was the proportion of PPD reactivity similar as that observed among non HIV infected individuals.

Variables associated to PPD reactivity were CD4+ count ≥ 500 cels/mm³, previous BCG vaccination, absence of HIV infection and older age.

Of the 108 subjects with confirmed, probable, possible or previous tuberculosis ; 33 subjects were culture confirmed (n=29) or met the criteria of probable tuberculosis having two or more abnormal nonculture tests (clinical study, chest X ray or sputum smear) (n=4). Most of these patients had few symptoms and normal chest X rays. Cultures were required for diagnosis in one of every five patients . The variable associated with probable or confirmed tuberculosis was HIV infection. Among HIV infected, the variable associated to probable or confirmed tuberculosis was CD4+ count.

Conclusions: The results of this study document the usefulness of tuberculin for the diagnosis of tuberculosis infection only among HIV infected subjects with CD4 lymphocytes above 500 cels/mm³. Decreasing the cut-off level for tuberculin interpretation or using other cutaneous antigens to exclude anergic individuals among subjects with CD4+ counts below 500 cels/mm³ was not useful to identify HIV infected subjects reactive to tuberculin with a similar frequency as detected among non HIV infected subjects. Therefore, tuberculin among these patients was not useful for diagnosis of tuberculosis infection.

Frequency of probable or confirmed tuberculosis among this population was several times higher than that expected among general population. Clinical characteristics among the majority of cases were those of early tuberculosis requiring cultures for diagnosis. The greatest frequency of probable or confirmed tuberculosis among HIV infected population documented the greatest risk of tuberculosis among this population

Based on these results and on the estimated incidence and endemicity of tuberculosis in Mexico, higher than 50 cases for 100,000 inhabitants, which determine high rates of reactivation of tuberculosis among HIV infected, we recommend that isoniazid is administered as chemoprophylaxis to HIV infected individuals regardless of their reactivity to tuberculin.

Agradecimientos: A los participantes por su apoyo y comprensión, al Dr. José Luis Valdespino Gómez por su asesoría y apoyo durante el desarrollo de todo el estudio, a los Dres. Jaime Sepúlveda, Homero Martínez, Samuel Ponce de León y José Ignacio Santos por sus valiosos comentarios y orientación, a la Dra. Cecilia García Sancho y a la Lic. Ma. Eugenia Mayar por su apoyo en el análisis e interpretación de los datos, al Dr. Manuel Palacios por su apoyo en la supervisión del trabajo de campo, a la Biol. Susana Balandrano por su apoyo en el procesamiento de las muestras de expectoración, al Dr. Alejandro Escobar por su apoyo en la preparación del PPD, candidina y toxoide tetánico, a los Dres. Armando Peruga, Mercedes Weissenbacher y Elaine Daniels por su orientación y comentarios, a los Dres. Rosa Ma. Bejarano, Flaviana González, Ángel Guerra, José Luis Luna, Francisco Méndez, Marta Valdés, Carlos Cruz, Mario Mendoza (F) por su dedicación a la atención de los pacientes y apoyo en la recolección de la información clínica; a la Dra. Clementina Magos, por el apoyo para la realización de citologías hemáticas y químicas sanguíneas, al Dr. Jorge Alcocer, por el apoyo para la realización de conteo de células CD4+ y a la Dra. Carmen Soler y a la Q. Angélica López, por el apoyo para la búsqueda de anticuerpos VIH, a los participantes en el reclutamiento, particularmente Sres. Martín Luna, Javier Martínez, Sergio Navarro (F), Lina Pineda, Carmen Romero, Marisol Villegas, Raúl Zarza; a los Psic. Elisa Salame, Mauricio Ramos, Ma. Natividad Jaime y Beatriz Ramírez por la consejería a los pacientes. A la Sra. Rocío Nájera por su apoyo en la transcripción del documento, al Sr. Juan Martínez en la elaboración de cuadros y figuras y al Act. Javier García por el apoyo en el equipo de cómputo. Asimismo a la Dirección General de Servicios de Salud Pública del Distrito

Federal, a la Fundación Mexicana de Lucha contra el SIDA y al Consejo Nacional para la
Prevencción del SIDA. Este estudio se realizó con el apoyo financiero de la Secretaría de
Salud, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y la Organización
Panamericana de la Salud.

A. Introducción

La epidemia de VIH/SIDA ha tenido un impacto importante sobre la tuberculosis a nivel mundial, particularmente en países en desarrollo (1). La tuberculosis continúa siendo endémica en México (2). De acuerdo a los informes del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, las tasas de incidencia han aumentado durante los últimos diez años, de 14.4 casos por 100,000 habitantes en 1986 hasta 18.2 casos por 100,000 habitantes en 1996 (3). Sin embargo, el número real de casos es probablemente mucho más alto, se ha estimado que las tasas de morbilidad anual son de 50 casos por 100,000 habitantes y que durante la última década han ocurrido por lo menos 27,000 casos adicionales (4). La infección por VIH, aunque no tiene la misma magnitud que en otras regiones, tiende a extenderse a la población heterosexual y los habitantes de las zonas periurbanas y rurales, quienes también son los más afectados por la tuberculosis (5). El número de personas infectadas por VIH para 1994 se ha estimado en 110,000 individuos y para el año 2000, se calcula que se habrán presentado entre 77,000 y 88,000 enfermos de SIDA (5). En México la interacción entre tuberculosis y VIH/SIDA se ha reflejado en la alta frecuencia de tuberculosis en pacientes con SIDA en quienes constituye la tercera infección en frecuencia después de candidiasis y neumonía por *P. carinii* (6). Ocho por ciento de los pacientes con SIDA presentan tuberculosis activa al ser notificados (7) y la frecuencia en los pacientes hospitalizados va desde 7.7% (8), 19.6% (9), hasta 50% (10) siendo mayor en aquellos pacientes provenientes de estratos socioeconómicos más desprotegidos. En autopsias de pacientes con SIDA la frecuencia de tuberculosis es de 25% (11,12). Por otro lado, en los casos nuevos de tuberculosis la frecuencia de infección por VIH es de

3.1% (7), varias veces mayor que la encontrada en donadores de sangre (0.05% a 0.09%) (5).

La tuberculosis activa en los pacientes infectados representa la reactivación de tuberculosis latente (13), progresión de infección primaria (14) o enfermedad por reinfección exógena (15). Para prevenir el desarrollo de tuberculosis activa ocasionada por reactivación de infección latente se ha propuesto la utilización de quimioprofilaxis. La eficacia de la administración de isoniacida como quimioprofilaxis antituberculosa en pacientes infectados por VIH con respuesta cutánea positiva a la tuberculina se ha demostrado en varios estudios (16, 17, 18, 19). Se han publicado varias recomendaciones para orientar a la selección de pacientes a recibir quimioprofilaxis antituberculosa. Los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta, de los Estados Unidos (CDC), la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (IUATLD) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la administración de isoniacida a sujetos con reactividad mayor a la tuberculina a 5 mm (20, 21). La otra recomendación es la de la Organización Panamericana de la Salud la cual indica la administración de isoniacida a todos los sujetos infectados por VIH, que radiquen en regiones de alta endemicidad para tuberculosis independientemente de su reactividad a PPD (22).

El Consejo Nacional de Prevención del SIDA (CONASIDA) ha adoptado la recomendación de los CDC/IUATLD/OMS (23). Sin embargo, puesto que no se ha evaluado la utilidad de esta recomendación en investigaciones de campo en México, la Norma Oficial Mexicana (24) establece que la recomendación es provisional y sujeta a

los resultados de investigaciones específicas en el área. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la utilidad de utilizar en centros de detección de infección por VIH la reactividad a la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH.

Si bien la prevención de la tuberculosis a través de la quimioprofilaxis es una estrategia importante para controlar la coinfección SIDA/tuberculosis, otra herramienta esencial es el diagnóstico oportuno de la enfermedad tuberculosa. Como objetivo secundario en este trabajo se buscó investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población que solicita atención en las clínicas de detección de infección y determinar las características de estos pacientes.

El presente estudio se llevó a cabo como parte del reclutamiento para un ensayo clínico de quimioprofilaxis para tuberculosis cuyo investigador principal fue el Dr. José Luis Valdespino Gómez.

B. Objetivos generales y específicos

1. Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH.
 - 1.a. Determinar la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* manifestada por reactividad a PPD en sujetos infectados por VIH.
 - 1.b. Correlacionar la reactividad a PPD con la reactividad a otros alérgenos cutáneos en sujetos infectados por VIH.
 - 1.c. Correlacionar la reactividad a PPD con el nivel de linfocitos CD4+ en sujetos infectados por VIH.
 - 1.d. Determinar las variables socioepidemiológicas y clínicas asociadas a reactividad a PPD en sujetos infectados por VIH.
 - 1.e. Determinar la prevalencia de anergia cutánea en sujetos infectados por VIH.
 - 1.f. Determinar las variables socioepidemiológicas y clínicas asociadas a anergia en los participantes

2. Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio.
 - 2.1 Describir el diagnóstico de enfermedad tuberculosa en los centros de detección de infección por VIH
 - 2.2. Determinar las variables socioepidemiológicas y clínicas asociadas a enfermedad tuberculosa

C. Justificación

Se consideró que la realización de este estudio estaba justificada puesto que se requería evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH en comparación con sujetos no infectados, ya que actualmente esta prueba se utiliza como criterio de selección en la administración de quimioprofilaxis antituberculosa en sujetos infectados por VIH. La alta incidencia de tuberculosis en México, la prevalencia de reactividad cutánea a la tuberculina informada en otras encuestas y las coberturas con vacuna BCG alcanzadas en este país, indican que el comportamiento de la prueba tuberculínica en este medio tiene características diferentes a lo informado en la literatura. Asimismo se consideró necesario evaluar si la utilización de otros alérgenos cutáneos y la disminución en el nivel de corte en la lectura de reactividad a PPD mejora el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH puesto que existe controversia en la literatura. La mayoría de los estudios de prevalencia de reactividad a PPD en sujetos infectados por VIH que correlacionan esta variable con el nivel de linfocitos CD4 y la respuesta a otros alérgenos cutáneos se han realizado en poblaciones con bajas prevalencias de infección tuberculosa o en grupos de pacientes residentes en zonas con incidencias altas de tuberculosis en países desarrollados. La mayoría de los estudios se han realizado en usuarios de drogas intravenosas, en quienes este antecedente por sí solo produce inmunosupresión. En este estudio se correlacionó la reactividad a PPD y a otros alérgenos cutáneos con el nivel de linfocitos CD4 en usuarios de clínicas de detección de infección por VIH residentes en la Ciudad de México. Se consideró importante asimismo evaluar la frecuencia de anergia en esta población, puesto que los individuos anérgicos están en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis.

D. Antecedentes

D.1 Características de la prueba de la tuberculina.

La utilización de la prueba de la tuberculina continúa siendo el mejor método diagnóstico disponible para detectar personas que se encuentran infectadas *por M. tuberculosis*. La infección *por M. tuberculosis* sensibiliza a los linfocitos T y produce su proliferación. Cuando se aplica la prueba de la tuberculina, los linfocitos T sensibilizados proliferan y liberan linfocinas, las cuales ocasionan que se acumule otro tipo de células en el sitio de aplicación. La respuesta cutánea involucra vasodilatación, edema e infiltración de linfocitos, basófilos, monocitos y neutrófilos en el sitio de inyección del antígeno, es decir involucra una reacción de inmunidad celular retardada (25,26).

Esta respuesta se caracteriza por una zona de induración, la cual es más evidente después de 48-72 hrs. La sensibilización de los linfocitos produce este tipo de reacción aproximadamente después de 2 a 10 semanas de la infección inicial *por M. tuberculosis*. Esta respuesta persiste por años, aunque tiende a disminuir con la edad (27).

La interpretación de resultados de la prueba de tuberculina requiere estandarizar tanto la aplicación como la lectura de la prueba.

Este estudio empleó el método de Mantoux, que consiste en la inyección subcutánea del antígeno en la cara anterior del brazo. Los resultados deben leerse 48-72 horas después de

la aplicación, midiendo los márgenes de induración con una regla flexible. La prueba debe realizarse por personal capacitado y estandarizado. La variabilidad en un mismo individuo, determinada por la respuesta a la aplicación simultánea en ambos brazos, es de 15%. La variabilidad entre individuos experimentados en lectura de la prueba se ha calculado en 15% (26).

La utilización de la prueba de la tuberculina requiere considerar las características de la prueba en lo que se refiere a sensibilidad y especificidad y a la influencia que tiene sobre el valor predictivo la prevalencia por *M. tuberculosis* en la población estudiada.

En estudios recientes se ha observado que la sensibilidad de la prueba de tuberculina para detectar casos activos de tuberculosis es de 75% (28). Diferentes factores asociados al huésped producen un mayor número de falsos negativos. Estos factores incluyen diferentes padecimientos que ocasionan inmunocompromiso, como los linfomas y principalmente la infección por VIH, otras infecciones virales como el sarampión, la rubéola, la varicela, y otras enfermedades como la insuficiencia renal y la desnutrición (25). También existe una mayor frecuencia de falsos negativos en los casos de tuberculosis diseminada.

En el caso de la infección por VIH, la reactividad cutánea está determinada por el grado de inmunosupresión del individuo, que se asocia a la duración de la infección viral. Esta menor respuesta ha determinado que se considere positiva una lectura igual o mayor a 5 mm de induración cuando se trata de individuos infectados por VIH (29), y que se

recomiende la administración simultánea de otros alérgenos cutáneos para guiar la interpretación del resultado de la prueba (30).

La especificidad de la prueba está determinada por la frecuencia de infección por otras micobacterias que ocasionan resultados falsos positivos, principalmente en lecturas inferiores a 10 mm de induración. Un indicador de que la frecuencia de otras micobacterias en nuestro medio es baja, lo constituye la frecuencia de aislamiento de micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* en el laboratorio de referencia nacional de tuberculosis en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Durante los años 1991 a 1993 se aislaron 3% de cepas diferentes a *M. tuberculosis* de un total de 721 aislados clínicos provenientes de pacientes con baciloscopías positivas (31).

Otro factor que debe considerarse al analizar los resultados de la prueba de PPD lo constituye el antecedente de vacunación por BCG, el cual, de acuerdo a algunos estudios, se ha asociado a mayor frecuencia de reactividad a PPD. Sin embargo, existe controversia en lo que se refiere a la duración de la reactividad impartida por la BCG (32). Incluso algunos estudios han sugerido que la protección que proporciona la BCG es independiente de la reactividad al PPD que ocasiona (33).

Finalmente, otro factor a considerar es la modificación del valor predictivo asociado a la prevalencia de la infección tuberculosa en la población, puesto que cuando la prevalencia es baja, el valor predictivo de un resultado positivo es menor. Se han realizado en nuestro país varios estudios a nivel poblacional para investigar la prevalencia de reactividad a PPD

que permiten estimar el valor predictivo de la prueba en nuestra población de estudio. En 1962 se realizó una encuesta nacional, la cual investigó la reacción a la tuberculina en 170,000 personas (34). Los reactores positivos (más de 6 mm) globalmente representaron 42.7%. La reacción en diferentes grupos de edad fue la siguiente: 15-19 años 46.9%; 20-29 años 66.0%; 30-39 años 79.2%; 40-49 años 84.4%, 50-59 años 85.6% y de 60-69 años 82.4%. En 1987-88 la reacción a la tuberculina se investigó en 2687 niños de 6-7 años de edad en la ciudad de México (35). Las reacciones positivas (más de 10 mm) se observaron en 3.5% de los niños no vacunados con BCG y en 10.9% de los niños vacunados con BCG. Otro estudio encontró 40% de respuesta al PPD en adultos jóvenes masculinos (36). De estos datos se puede concluir que entre el 30-40% de la población mexicana adulta está infectada por *M. tuberculosis*. A este nivel de prevalencia el valor predictivo de la prueba es adecuado y está entre 86% a 97% (25).

D.2 Utilización de la prueba de PPD en sujetos infectados por VIH.

La reactividad a PPD en sujetos coinfectados por VIH y *M. tuberculosis* depende del grado de inmunosupresión del paciente. En estudios realizados en sujetos con tuberculosis activa, se ha encontrado que el nivel de inmunodeficiencia se correlaciona con el tiempo de evolución del paciente. Uno de los primeros estudios en demostrar esto fue el realizado por los CDC en Florida, en el que se encontró que todos los pacientes que desarrollaron tuberculosis dos o más años antes de desarrollar SIDA (5/5) eran reactivos a PPD, 63% (27/43) en quienes se hizo el diagnóstico de tuberculosis uno a 24 meses previos al diagnóstico de SIDA eran positivos, mientras que solamente 33% (7/21) de los pacientes

en quienes el diagnóstico de tuberculosis se hizo simultáneamente al de SIDA o después del mismo tuvieron esta prueba positiva (37).

Se han realizado varios estudios de reactividad a PPD en sujetos infectados por VIH asintomáticos para tuberculosis (38,39,40,41). La capacidad de respuesta ha sido variable, y va desde 3% informado por Jensá en España (42) hasta 64.5% informado por Johnson en Haití (43). La gran variabilidad de estos estudios está determinada por diferentes factores, entre los que se incluyen la prevalencia de la infección tuberculosa en la población estudiada, el método empleado de aplicación de PPD (forma de aplicación, nivel de corte, tipo de tuberculina) y el grado de inmunosupresión de los pacientes.

El impacto de la inmunodeficiencia debida a la infección por VIH puede medirse de manera más adecuada en los estudios controlados, en los que se seleccionan sujetos con la misma probabilidad de exposición de *M. tuberculosis* y se analiza su reactividad a PPD de acuerdo a su serología para VIH. Se han publicado varios estudios de este tipo (43,44,45, 46,47,48,49), Tabla. Los resultados de estos investigadores han demostrado que existe una subestimación de la reactividad a PPD en sujetos infectados por VIH al compararse con sujetos no infectados por VIH. La probabilidad de tener la prueba de PPD positiva es de 1.2 hasta 17 veces mayor en sujetos seronegativos a VIH.

Graham (46) correlacionó la respuesta a PPD con el número de linfocitos CD4+, encontrando que en aquéllos con niveles por debajo de 350/mm³ la reactividad a PPD y

otros alergenicos era menor. Este autor propuso modificar el nivel de corte de lectura de PPD (5mm a 2 mm) para corregir la subestimación en sujetos infectados por VIH.

Tabla

Reactividad a PPD de acuerdo a la serología por VIH

Autor (Ref)	País	Año	% de Reactividad a PPD		Razón de momios IC 95%	P
			VIH-	VIH+		
Hayden (44)	EUA	1993	22	19	1.2 (1.02-1.06)	<.001
Johnson (43)	Haití	1992	67	52	1.9 (1.4-2.4)	<.001
Ferreira (45)	Brasil	1993	66	47	2.2 (1.09-4.5)	<.05
Graham (46)	EUA	1992	25	14	2.11 (1.0-4.3)	<.05
Canessa (47)	Italia	1989	28	9	3.7 (1.0-16.2)	<.05
Okwera (48)	Uganda	1990	82	48	4.9 (1.6-16.5)	<.05
Robert (49)	Suiza	1989	42	4	17.4 (2.5-73.5)	<.001

E. Metodología

E.1 Diseño del estudio y marco conceptual.

El esquema conceptual correspondió a un diseño transversal, de tipo observacional.

La población bajo estudio estuvo constituida por las personas que acudieron a solicitar la prueba de VIH a los centros de atención que proporcionan este servicio en la Ciudad de México pertenecientes a CONASIDA, a la Dirección General de Servicios de Salud Pública en el D.F., a una organización no gubernamental (Fundación Mexicana de Lucha contra el SIDA) o que fueron reclutadas en sitios de reunión. La selección de individuos fue consecutiva, seleccionando a aquéllos que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio.

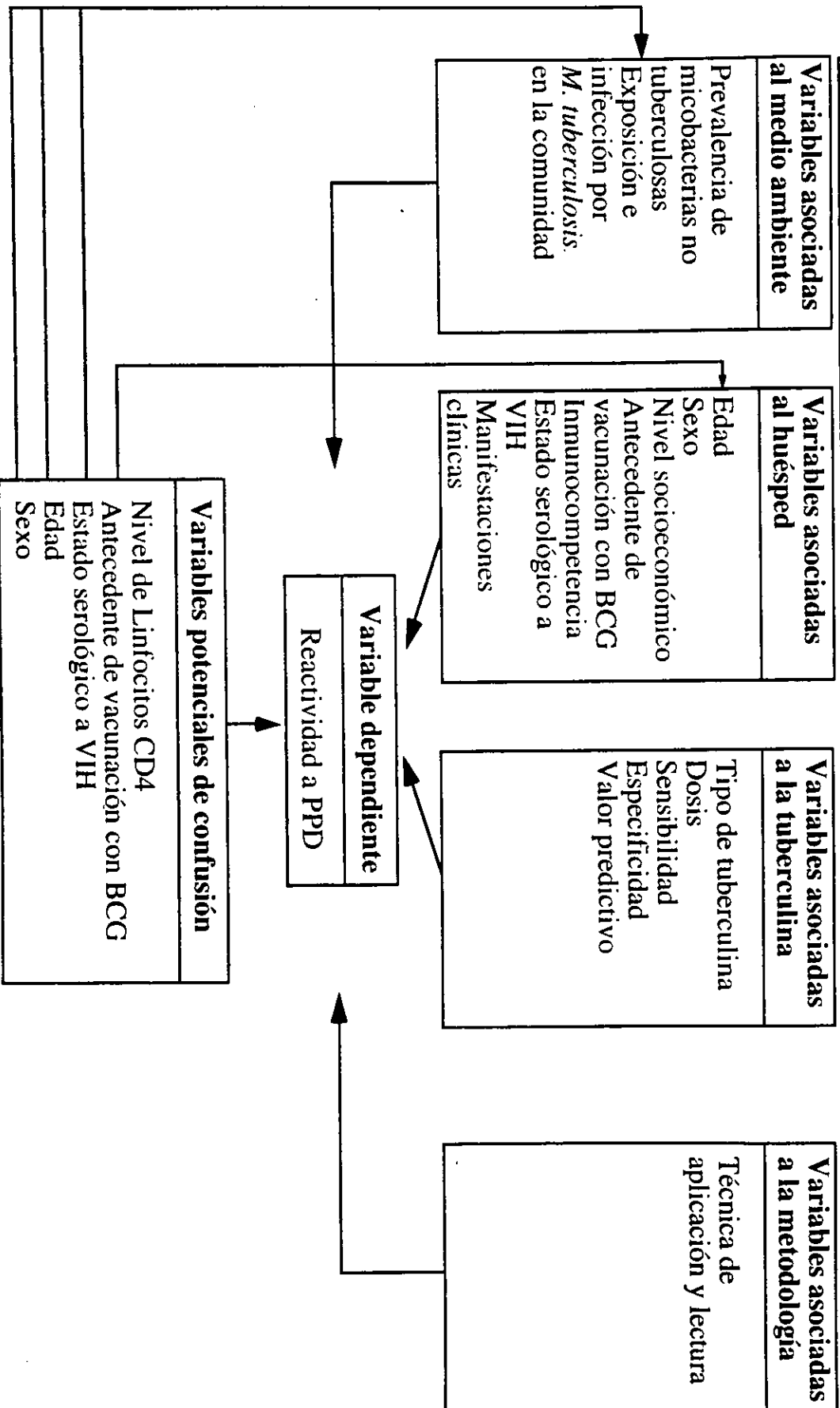
Como variables independientes se investigaron las relacionadas con características sociodemográficas (edad, sexo, centro de atención, escolaridad, nivel socioeconómico), epidemiológicas (categorías de transmisión para VIH, consumo de alcohol y drogadicción) antecedentes de salud (presencia de cicatriz por vacunación por BCG, antecedente de administración de medicamentos antituberculosos, antecedente de administración de agentes antivirales), clínicas (presencia de síntomas y signos) de laboratorio y gabinete (estado serológico para VIH, presencia de anomalías en la radiografía de tórax, conteo de linfocitos CD4+, reactividad a candidina y toxoide tetánico).

La variable dependiente constituyó la reactividad a PPD (Primer objetivo: (Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH) y la presencia de tuberculosis probable o confirmada (Segundo objetivo: Caracterizar la enfermedad tuberculosa en sujetos ambulatorios que acuden a solicitar atención en clínicas de atención de infección por VIH).

Algunas de las variables independientes pueden corresponder a factores de confusión, (asociadas tanto a la variable dependiente como a la independiente sin ser consecuencia de la misma). Es el caso, por ejemplo, de la vacunación a BCG, ya que puede asociarse tanto a reactividad a PPD (variable dependiente) como a la edad (variable independiente). Otras variables que pueden constituir factores de confusión son la edad, el nivel socioeconómico y el nivel de linfocitos CD4+.

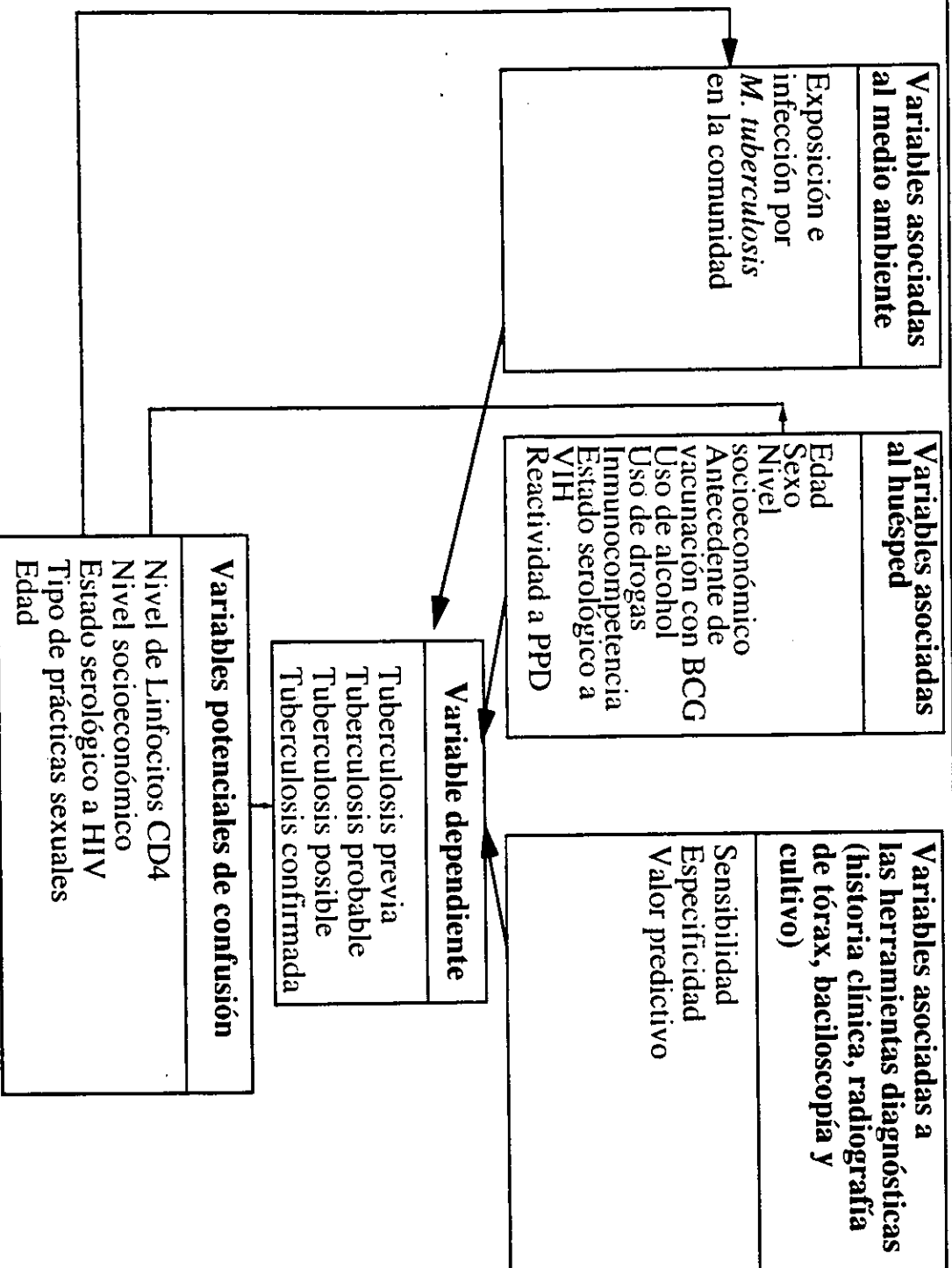
Marco conceptual. Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH

Variables independientes



Marco conceptual. Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio

Variables independientes



E.2 Reclutamiento y selección de participantes

E.2.1 Aspectos generales.

El presente estudio se llevó a cabo como parte del reclutamiento para un ensayo clínico de quimioprofilaxis para tuberculosis. Los participantes se reclutaron de entre los solicitantes de prueba de detección de anticuerpos anti-VIH en cuatro centros de la Ciudad de México: tres gubernamentales y uno no gubernamental y en voluntarios reclutados en la comunidad en centros de reunión como bares, discotecas, plazas, baños de vapor, cines y organizaciones no gubernamentales. En apoyo al reclutamiento se realizó difusión mediante radio, televisión, periódicos y revistas dirigidas a grupos con prácticas de riesgo para adquirir la infección por VIH. Asimismo se implementó la toma de muestras y aplicación de pruebas intradérmicas en un vehículo colocado cerca de los sitios de reunión en días específicos, y se proporcionó transporte gratuito de los centros de reunión a las unidades clínicas. Se incluyeron en el estudio sujetos mayores de 18 años de edad de ambos sexos, escala de Karnofsky por arriba de 60%. Los participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

E.2.2 Población de estudio.

El proyecto se llevó a cabo entre personas que acudieron a cuatro centros de detección de infección por VIH. Los centros que participaron en el estudio fueron: dos centros de CONASIDA (Flora y Copilco) de la Secretaría de Salud,

un Centro de Salud de la Dirección General de Servicios de Salud Pública en el D.F., y un centro establecido en una organización no gubernamental que realiza actividades de prevención y control de SIDA. El perfil de los solicitantes de pruebas de detección fue: a) hombres con prácticas homosexuales y bisexuales, b) heterosexuales con múltiples parejas o parejas estables de sujetos infectados por VIH o que tenían el antecedente de prácticas bisexuales, homosexualidad o drogadicción intravenosa, o c) personas que fueron transfundidas antes de 1987, o d) usuarios de drogas intravenosas. Estas personas acudieron espontáneamente a alguno de los centros para solicitar se les practicara una prueba de detección de anticuerpos anti-VIH. El perfil sociodemográfico de las personas fue diferente en cada centro. El centro de CONASIDA de Copilco daba servicio a personas de un nivel socioeconómico medio alto, (profesionistas, estudiantes, maestros o artistas) residentes en el sur de la ciudad. Atendió una proporción mayor de heterosexuales. El centro de Flora atendió a sujetos de nivel socioeconómico medio bajo y bajo (empleados, obreros) en su mayoría hombres con prácticas homosexuales, residentes en el centro de la ciudad. El centro ubicado en la organización no gubernamental proporcionó servicio a personas de nivel socioeconómico variado desde alto a bajo, en su mayoría hombres con prácticas homosexuales. El Centro de Salud recibió personas que le fueron referidas por una unidad móvil que promovió el servicio en sitios de reunión. La mayoría de estas personas fueron jóvenes de nivel socioeconómico bajo, la

mayoría sin antecedentes de haberse realizado una prueba previa, muchos de ellos dedicados a la prostitución.

E.2.3 Sitios de estudio.

El proyecto tuvo cuatro centros de estudio en la ciudad de México.

1. Centro de Información sobre SIDA. Zona centro. Flora.

Este centro, localizado en la parte céntrica de la ciudad, fue creado en 1987 y fue el primero en el país en ofrecer pruebas para detección de VIH y apoyo psicológico. El centro forma parte de CONASIDA, de la Secretaría de Salud. Se ofrecen pruebas de detección de VIH, consejería e información sobre medidas preventivas para las personas con prácticas de riesgo. Durante el estudio, el personal estuvo constituido por médicos, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros y personal voluntario. La atención fue gratuita, y la identificación personal no fue necesaria; se pusieron a disposición de los usuarios consejería pre y pos prueba; educación e información sobre medidas preventivas y apoyo psicológico; asimismo se refirió a los sujetos para atención médica adecuada. Se contó con un pequeño laboratorio en el cual se manejaron y centrifugaron las muestras de sangre. La promoción de servicios del centro se hizo a través de medios de comunicación masiva. Una línea telefónica (hot line) funcionó en el mismo

edificio, la cual refirió a los sujetos para la detección de VIH. Se estableció un consultorio médico atendido por un médico y una enfermera durante el turno vespertino.

2. Fundación Mexicana de Lucha contra el SIDA.

Esta es una organización no gubernamental que trabaja en la prevención y control del SIDA fundada en 1985. Ha tenido un trabajo bien estructurado con grupos de hombres homosexuales y bisexuales, heterosexuales con prácticas de riesgo para adquirir la infección por VIH y con otros grupos como hombres y mujeres dedicados a la prostitución. La Fundación está ubicada en un edificio de dos plantas que les fue donado, localizado en la parte oeste de la ciudad. Los servicios son proporcionados por médicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos de manera voluntaria. Durante el periodo del estudio se ofrecieron los servicios de detección de anticuerpos anti-VIH, consejería, educación e información sobre medidas preventivas y apoyo psicológico y referencia para atención médica en caso de requerirse. La promoción de este centro se realizó entre los grupos con prácticas de riesgo y organizaciones no gubernamentales. Se estableció un consultorio médico atendido por un médico y una enfermera.

3. Centro de Atención de Enfermedades Respiratorias de la Secretaría de Salud.

Este centro estuvo localizado en la parte norte de la ciudad. Durante el tiempo que duró el estudio, se ofrecieron los mismos servicios que en los otros centros. Se estableció un consultorio médico atendido por un médico y una enfermera. El médico fue un neumólogo con experiencia en la atención clínica de pacientes tuberculosos. Las placas de rayos X se tomaron e interpretaron en este Centro.

4. Centro de información sobre SIDA. Zona sur. Copilco.

Este centro también formaba parte de CONASIDA de la Secretaría de Salud y sus actividades y responsabilidades fueron similares a las del centro de Flora, trabajando sobre bases gratuitas, anónimas y confidenciales apoyadas por consejería y referencia médicas. El centro contó con cuatro consultorios médicos para consejería y exámenes médicos y una pequeña área para manejar y centrifugar muestras de sangre. Su personal estuvo constituido por médicos, psicólogos, enfermeros, trabajadores sociales y personal administrativo. Se estableció un consultorio con un médico y una enfermera laborando en el turno matutino.

E.2.4 Estrategias de reclutamiento.

El reclutamiento se realizó entre sujetos que acudieron para hacerse la prueba de detección de VIH que ignoraban su estado serológico y entre seropositivos conocidos. Se desarrollaron varias estrategias de reclutamiento:

a) Unidad móvil

El reclutamiento para el estudio se llevó a cabo en clubes de homosexuales y bares, calles y plazas específicas entre hombres con prácticas homosexuales y bisexuales. Se implementó la toma de muestras de sangre y la aplicación de PPD y panel de anergia en una camioneta (unidad móvil). Los sujetos se refirieron al centro de su elección para la lectura del PPD y panel de anergia, para darles sus resultados de VIH y realizar el resto de los exámenes.

b) El reclutamiento se hizo también entre los miembros de organizaciones no gubernamentales. Estos grupos tienen encuentros periódicos para psicoterapia, autocuidado y para propósitos de información general en los sitios de las organizaciones no gubernamentales. Los reclutadores del estudio invitaron a los miembros de los grupos y ofrecieron la prueba de VIH y PPD y panel de anergia. A los sujetos que aceptaron se les refirió al centro de su elección para la lectura del PPD, panel de anergia y para entrega de resultados y para la toma de muestras para el resto de los exámenes.

c) En los centros de Flora y Copilco también se reunían grupos de sujetos seropositivos para psicoterapia y autocuidado. Se invitó también a participar a estas personas. Se les ofreció pruebas de VIH, PPD y panel de anergia en el mismo centro y después se les refirió al centro de su elección para la lectura de las reacciones intradérmicas, toma de las muestras restantes y entrega de resultados.

- d) Los centros tuvieron afluencia de clientes que espontáneamente demandaban detección de VIH. Estos sujetos también se invitaron a participar en este estudio.
- e) Se realizó difusión del estudio a través de la radio, periódicos de difusión general y revistas dirigidas a grupos específicos.
- f) Se proporcionó transporte gratuito de los centros de reunión a las unidades clínicas.

E.2.5 Selección de sujetos y criterios de inclusión.

Se invitó a participar en el estudio a todos los sujetos que solicitaron prueba de VIH en los centros del estudio entre enero de 1992 a diciembre de 1993. Se incluyó a todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

Consentimiento informado.

Mayores de 18 años de edad.

Calificación en la escala de Karnofsky mayor de 60%.

E.3. Procedimientos

En los candidatos que refirieron una prueba de VIH positiva previa, se repitió la prueba nuevamente. Un médico aplicó un cuestionario estructurado y previamente estandarizado para investigar datos demográficos, información acerca del estado de salud de los individuos y acerca de los factores de riesgo. Se realizó exploración física. Se aplicaron las pruebas cutáneas (PPD, candidina y toxoide tetánico), biometría hemática, química sanguínea, radiografía de tórax, frotis y cultivo de expectoración y conteo de CD4+. La realización de los estudios requirió de 2 a 3 visitas a los centros de detección de infección por VIH. Los individuos que resultaron positivos o anormales en cualquiera de estos exámenes se refirieron para atención médica apropiada. Los individuos con radiografía de tórax anormal, frotis o cultivos positivos o síntomas o signos sugestivos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar se refirieron a un centro para atención de pacientes con tuberculosis. Los resultados del examen médico se explicaron a los pacientes. Se proporcionó consejería psicológica antes y después de la búsqueda de anticuerpos a VIH.

Radiografía de tórax.

Se tomó una radiografía de tórax postero-anterior. Los resultados se registraron como a) normal, b) anormal compatible con tuberculosis pulmonar, c) anormal para otra enfermedad. Las radiografías se interpretaron por un neumólogo, quien desconocía los antecedentes del paciente.

Recolección de muestras para cultivo de micobacterias.

Se recolectaron tres muestras de expectoración en frascos limpios que fueron refrigerados hasta su transporte al laboratorio. En caso de sospecha de tuberculosis extrapulmonar, los pacientes fueron referidos a la Clínica de Enfermedades del Aparato Respiratorio para la toma de muestras apropiadas.

Tipificación y pruebas de susceptibilidad de *M tuberculosis*.

Los frotis de expectoración se llevaron a cabo en el laboratorio de Micobacteriología del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE). La expectoración fue pre-tratada con un agente mucolítico y una solución de hidróxido de sodio al 4%. Se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen y rodamina. Las muestras se sembraron en medio de Lowenstein-Jensen y procesaron de acuerdo a la metodología estandarizada en el Laboratorio de referencia nacional de tuberculosis (50).

Detección de anticuerpos anti-VIH.

Los sueros se procesaron para detección de anticuerpos anti-VIH-1 mediante ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA, Abbot, equipo de segunda generación o hemaglutinación, Miles). Todas las muestras doblemente positivas fueron confirmadas con Western Blot. Las pruebas de ELISA fueron procesadas en el laboratorio de Enfermedades de Transmisión Sexual, INDRE. Las tiras de Western Blot fueron producidas en la Unidad de Retrovirus Humanos de la UNAM/SSA.

Prueba de tuberculina

La prueba cutánea para tuberculosis fue realizada por el método de Mantoux utilizando PPD-tuberculina estabilizada con Tween-80 y estandarizada para 5 UT de PPD-RT23 Statens Seruminstitut (1981-07-17) Copenhague, Dinamarca. La dilución del PPD se realizó de acuerdo a las recomendaciones del fabricante para obtener 5UT (51) y a las guías de la OMS (52). En breve, el producto se diluyó en el Departamento de Inmunología del INDRE a partir de una concentración de 50,000 UT proporcionada por el Statens Seruminstitut con diluyente estabilizado (solución salina isotónica con amortiguador de fosfatos pH 7.38 con chinosol al 0.01% y Tween 80 0.005%) hasta obtener 5UT por 0.1 ml. La potencia del producto fue calibrada en el Instituto Nacional de Higiene en cobayos en comparación con el standard internacional correspondiente mediante métodos estandarizados (53). Se conservó a 4-8°C, los viales abiertos no se utilizaron por más de 48 hrs y los no utilizados se desecharon a los 6 meses de su preparación.

La lectura se hizo por enfermeras específicamente entrenadas, 48-72 horas después de la aplicación, midiendo el eje transversal de induración. Se registró el número exacto de milímetros utilizando una regla flexible. Se impartió un curso de administración y lectura de PPD con la participación de personal estandarizado por la Organización Panamericana de la Salud quienes entrenaron y evaluaron al personal involucrado en la aplicación y lectura de PPD. Durante el curso se midió la variabilidad inter-observador y la reproducibilidad de la lectura por el mismo observador, siendo menor al 15%. Durante el

desarrollo del trabajo de campo no se realizaron mediciones de la variabilidad inter-observador o de reproducibilidad por el mismo observador.

Candidina y toxoide tetánico.

Se administró candidina y toxoide tetánico mediante inyección subcutánea de cada antígeno en la cara anterior del antebrazo. Se registró el número de milímetros de induración. Se preparó la candidina (1:1,000) a partir de una cepa lisa de *Candida albicans* mediante el método descrito en el Departamento de Inmunología en el INDRE (54). El preparado fue comparado con candidina (lote 10J 21K 4685 07-22-93, Hollister-Stier, Spokane, Wash). Se produjeron alicuotas del producto final en botellas de ámbar de 1 mL conservado en refrigeración y desechado 6 meses después de la preparación. El toxoide tetánico fue producido por el Instituto Nacional de Higiene a partir de toxina tetánica según las especificaciones de la Farmacopea Mexicana y utilizado a concentración de 10 Lf, aplicando 0.1ml. Se conservó a 4-8°C y se desechó a los 6 meses de su preparación.

Cuantificación de linfocitos CD4+.

La medición de linfocitos CD4+ se realizó en el Laboratorio de Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". El análisis se procesó con un citómetro de flujo (Becton-Dickinson) siguiendo los procedimientos de control de calidad señalados por los lineamientos de la Asociación Americana para Lineamientos para Histocompatibilidad

e Inmunogenética. Las muestras fueron enviadas diariamente durante la mañana. El tiempo máximo transcurrido entre la recepción de las muestras y la preparación fue de tres horas.

E.4 Recolección, captura y validación de información.

La recolección fue registrada en formatos apropiados y de forma estandarizada. La información en los cuestionarios fue recolectada por entrevistadores (formatos TB00, TB01, TB02, TB04) químicos (TB03, TB06, TB07, TB09) y médicos (TB05, TB08) previamente capacitados. Los formularios tuvieron en gran parte variables precodificadas y para el caso de aquéllas que no lo estaban se realizó un proceso manual de codificación. La información fue manejada en forma confidencial y el acceso a ella fue limitado a los responsables del proyecto.

Contenido de los formularios

Se elaboraron los siguientes cuestionarios y formularios (Anexos), la información investigada en cada formulario fue como sigue:

TB00 “Cuestionario previo a la selección”

Lugar de reclutamiento.

Datos socioeconómicos.

Aceptación a participar.

TB01 “Cuestionario de preselección”

Antecedentes de tuberculosis o medicación antituberculosa.

Diagnóstico de SIDA.

Sintomatología asociada a SIDA.

TB02 "Serología para VIH"

Antecedente de haberse practicado la prueba previamente.

Datos de localización del paciente.

Autorización para localizar al paciente.

Categorías de transmisión por VIH.

TB03 "Resultado de laboratorio de VIH"

TB04 "Aplicación de PPD, candidina y toxoide tetánico".

TB05 "Historia clínica"

Lectura de PPD, candidina y toxoide tetánico.

Categorías de transmisión para VIH.

Antecedente de alcoholismo y drogadicción

Interrogatorio clínico por aparatos y sistemas.

Exploración física por aparatos y sistemas.

Resumen de hallazgos clínicos.

TB06 "Resultados de análisis de sangre" (citología hemática y química sanguínea).

TB07 "Resultados de frotis y cultivo de expectoración"

TB08 "Interpretación de tele de torax"

TB09 "Resultados de conteo de CD4"

Validación de la información

Se elaboró un sistema de información que permitió la captura de cada cuestionario. El sistema de información incluyó la validación interna de la información de cada sujeto en relación a cada uno de sus cuestionarios, considerando los rangos (valores de laboratorio) y revisión de secuencia de información (por ej. datos sociodemográficos y valores de laboratorio).

Se estructuró una base de datos a imagen de cada cuestionario y formatos de resultados de laboratorio. Esas bases se relacionaron con la clave del paciente. La base de datos incluyó 270 variables.

Se realizaron validaciones periódicas de los datos que incluyeron:

- a. Validación interna de la información de cada sujeto en relación a cada uno de sus cuestionarios. Es decir, congruencia (por ej. sexo femenino, ausencia de embarazo), lógica (por ej. aplicación de PPD; medición de PPD), rangos (por ej. valores de laboratorio).
- b. Corrección de datos con cotejo contra los documentos fuente de cada laboratorio.
- c. Con el objeto de evaluar la integridad de la información en la base de datos se hizo lo siguiente:

Se estableció información mínima básica para que cada sujeto pudiera ser incluido en el estudio como: edad, sexo, factor de riesgo, clínica de atención, fecha de reclutamiento, resultado confirmado de anticuerpos anti-VIH, historia clínica completa, aplicación y lectura de PPD, toxoide tetánico y candidina, biometría hemática, química sanguínea, expectoración para frotis y cultivo, placas de RX, conteo de CD4. Adicionalmente se consideraron las variables opcionales (identificación, datos de localización del paciente, dirección) y relativos a estrategias operacionales (forma en que se enteró del estudio, sitio de reclutamiento).

Con esta base se elaboró un programa que emitía listas periódicas de cada sujeto y que permitía clasificarlos según la integridad de sus estudios.

Con estas listas se buscó completar la información de diferentes formas:

- 1) Verificación de todos los datos contenidos en los expedientes clínicos originales que estuvieran capturados.
- 2) Verificación de vigencia de los estudios.
- 3) Búsqueda de datos en los laboratorios.
- 4) Realización de exámenes pendientes con alícuotas de suero del sujeto.
- 5) Búsqueda de los datos en bitácoras de médicos, enfermeras, reclutadores y supervisores.
- 6) Búsqueda de aquellos sujetos de los que faltaba información, vía telefónica o visita domiciliaria. Esto solo se realizó a aquellos que lo habían autorizado, fue

realizada por personal capacitado para este trabajo y que en todo momento mantuvo la información confidencial. (Los datos para la localización de los pacientes se manejaron únicamente por el equipo de reclutamiento y de la unidad móvil).

7) Toma específica de muestras en el domicilio del sujeto. Muchos pacientes desertaban en la consulta en que se daría el resultado del VIH y otros al conocerlo, ya fuera positivo o negativo.

E.5 Definición de variables

El análisis se realizó considerando como variables dependientes las siguientes:

1. **Reactividad a PPD medida en mm de induración a las 48-72 horas de aplicación del antígeno.**

Se analizó como variable continua expresada en mm y como variable categórica, positiva-negativa. Se consideró PPD positivos a los participantes cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera negativa que tuvieran una induración igual o mayor a los 10 mm y a los participantes cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera positiva que tuvieran una induración igual o mayor a los 5 mm. Se consideró PPD negativos a los participantes cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera negativa que tuvieran una induración menor a los 5 mm y a aquellos con serología para anticuerpos anti-VIH positivos que tuvieran una induración menor a 10 mm.

2. Enfermedad tuberculosa.

2.1 Tuberculosis previa:

Pacientes que refirieron haber padecido tuberculosis en el pasado o haber recibido tratamiento con medicamentos de acción antituberculosa por más de dos meses anteriormente.

2.2 Tuberculosis confirmada:

Pacientes en quienes el cultivo de expectoración identificó *Mycobacterium tuberculosis*.

2.3 Tuberculosis probable:

Pacientes que presentaron dos de las tres condiciones siguientes:

- a. Hallazgos clínicos compatibles con tuberculosis a criterio del médico que realizó la historia clínica.
- b. Imágen radiológica compatible con tuberculosis pulmonar
- c. Baciloscopía positiva.

2.4 Tuberculosis posible:

Pacientes que presentaron solamente una de las tres condiciones siguientes:

- a. Hallazgos clínicos compatibles con tuberculosis a criterio del médico que realizó la historia clínica.
- b. Imagen radiológica compatible con tuberculosis pulmonar
- c. Baciloscopía positiva.

2.5 Ausencia de tuberculosis:

Pacientes sin antecedentes de haber padecido tuberculosis o ingesta de medicamentos antituberculosos por más de dos meses, sin evidencia clínica de tuberculosis activa y con telerradiografía de tórax sin datos compatibles con tuberculosis pulmonar, baciloscopia y cultivo negativos.

3. Anergia.

Se consideró como anérgicos a los sujetos cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera negativa, que tuvieran induración para PPD menor a los 10 mm, y menor a los 2 mm para candidina y toxoide tetánico; a los participantes cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera positiva, que tuvieran induración para PPD menor a los 5 mm y menor a los 2 mm para candidina y toxoide tetánico. Se consideró como no anérgicos a los sujetos cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera negativa que tuvieran induración para PPD igual o mayor a los 10 mm, o igual o mayor a los 2 mm para candidina o toxoide tetánico y a los participantes cuya serología para anticuerpos anti-VIH fuera positiva, que tuvieran induración para PPD igual o mayor a los 5 mm, o igual o mayor a los 2 mm para candidina o toxoide tetánico.

Se consideraron como variables independientes las siguientes:

-Sexo. Variable categórica. Masculino, femenino. Se consideró como expuesta a la población masculina.

- Edad.** Variable continua medida en años cumplidos. Se categorizó en mayor o igual a los 31 años y menor a 31 años. Se consideró como expuesta a la población igual o mayor a 31 años.
- Escolaridad.** Variable continua medida en años de instrucción. Se categorizó en estudios de secundaria o superiores y estudios inferiores a secundaria. Se consideró como expuesta a la población con estudios de secundaria o superiores.
- Nivel socioeconómico.** Variable categórica. Se definió como nivel bajo, medio y alto de acuerdo con el índice de ocupaciones del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Se agrupó en nivel socioeconómico bajo y nivel socioeconómico medio y alto. Se consideró como expuesta a la población perteneciente a nivel socioeconómico bajo.
- Consumo de alcohol.** Variable categórica, positivo-negativo. Respuesta referida por el paciente. Se consideró como expuesta a la población que refirió el antecedente.
- Consumo de drogas.** Variable categórica, positivo-negativo. Respuesta referida por el paciente. Se consideró como expuesta a la población que refirió el antecedente.
- Consumo de drogas intravenosas.** Variable categórica, positivo-negativo. Respuesta referida por el paciente. Se consideró como expuesta a la población que refirió el antecedente.
- Prácticas homosexuales o bisexuales.** Variable categórica. Respuesta referida por el paciente. Se consideró como expuesta a la población que refirió el antecedente.
- Cicatriz de BCG.** Variable categórica, positivo-negativo. Se definió como positivos a los sujetos a quienes se les encontró cicatriz de BCG a la exploración física. Se consideró como expuesta a la población con cicatriz.

-Anticuerpos anti-VIH. Variable categórica, positivo-negativo. Se consideró como positivos a los sujetos en quienes se demostró la presencia de anticuerpos anti-VIH mediante técnicas de detección y técnicas confirmatorias. Se consideró como expuestos a los sujetos con presencia de anticuerpos anti-VIH.

-Reactividad a PPD. Se analizó como variable independiente al buscar su asociación con enfermedad tuberculosa. Se analizó como variable continua expresada en mm y como variable categórica, positiva-negativa. Se utilizó la misma definición que la descrita anteriormente. Se consideró como expuestos a los sujetos con reactividad positiva.

-Reactividad a candidina. Se analizó como variable continua expresada en mm y como variable categórica, positiva-negativa. Se consideró como positivos a los sujetos que tuvieran una induración igual o mayor a los 2 mm medida 48-72 horas después de aplicado el alérgeno. Se consideró como expuestos a los sujetos con reactividad positiva.

-Reactividad a toxoide tetánico. Se analizó como variable continua expresada en mm y como variable categórica, positiva-negativa. Se consideró como positivos a los sujetos que tuvieran una induración igual o mayor a los 2 mm medida 48-72 horas después de aplicado el alérgeno. Se consideró como expuestos a los sujetos con reactividad positiva.

-Anergia cutánea. Se analizó como variable independiente al buscar su asociación con enfermedad tuberculosa. Se utilizó la misma definición que la descrita anteriormente. Se consideró como expuestos a los sujetos anérgicos.

-Cuento de CD4. Se analizó como variable continua expresada en células por mm³. Al analizarla se consideraron dos niveles de corte: sujetos con conteos iguales o mayores a las 200 células y sujetos con conteos menores a las 200 células y sujetos con conteos iguales o mayores a las 500 células y sujetos con conteos menores a las 500 células. Se

consideró como expuestos a los sujetos con conteos más bajos. Al interrelacionar el conteo de CD4 con induración a PPD, candidina y toxoide tetánico se consideraron tres grupos ≤ 200 cels/mm³, ≥ 200 a < 500 cels/mm³ e igual o más de 500 cels/mm³.

-Sintomatología. Variable categórica. Respuesta referida por el paciente. Se analizaron los síntomas por separado y agrupándolos de acuerdo a si el paciente presentaba por lo menos un síntoma o si negaba la presencia de sintomatología. Se consideró como expuesta a la población que refirió sintomatología.

-Uso de antivirales. Variable categórica, positivo-negativo. Respuesta referida por el paciente. Se consideró como expuesta a la población que refirió el antecedente.

-Resultado de historia clínica. Variable categórica, normal-anormal. Se clasificó en base al criterio del médico que practicó la historia clínica considerándola normal si no existían hallazgos clínicos compatibles con tuberculosis y anormal si existían hallazgos clínicos compatibles con tuberculosis.

-Resultado de placa de tórax. Variable categórica. Se clasificó de acuerdo a si la placa era normal, con infiltrados pulmonares, con imágenes cavitarias u otro. Se agrupó de acuerdo a si la imagen fue normal o anormal.

-Resultado de baciloscopia. Variable categórica, positiva-negativa.

-Resultado de cultivo. Variable categórica clasificada de acuerdo a si el cultivo se reportó como M. tuberculosis, negativo, contaminado o con micobacterias diferentes a M. tuberculosis.

E.6 Análisis

Se compararon las variables categóricas mediante prueba de χ^2 , las variables continuas con distribución normal mediante prueba de t, y los datos con distribución diferente a la normal con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se analizaron los niveles de corte ≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm para tuberculina. Se analizaron los niveles de corte ≥ 2 mm, ≥ 5 mm para toxoide tetánico y candidina. Se analizaron los niveles de corte < 200 cels/mm³, ≥ 200 a < 500 cels/mm³ y ≥ 500 cels/mm³ para linfocitos CD4+. Se calcularon razón de momios e IC 95% asociados a reactividad a PPD (Primer objetivo) y a tuberculosis confirmada y probable (Segundo objetivo). En el análisis crudo y ajustado se consideró como positiva una reacción igual o mayor a 5 mm en sujetos infectados por VIH e igual o mayor de 10 mm en sujetos VIH negativos. Para candidina y toxoide tetánico se consideraron positivas las reacciones iguales o mayores a 2 mm.

Se utilizó análisis de regresión logística no condicionado para determinar los factores asociados de manera independiente con reactividad positiva a PPD (Primer objetivo) y a tuberculosis confirmada y probable (Segundo objetivo). Las variables que se utilizaron en los modelos se seleccionaron de acuerdo a su significancia estadística en el análisis univariado y a su relevancia biológica. Se utilizaron los programas de SAS y EPINFO (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA).

F. Resultados

F.1 Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH.

De enero de 1992 a diciembre de 1993, 5130 personas solicitaron detección de anticuerpos anti-VIH-1 en los cuatro centros. De ellos, 2083 (40.6%) individuos aceptaron practicarse los estudios para diagnosticar enfermedad tuberculosa. En 108 se encontraron antecedentes de enfermedad tuberculosa o anomalías en los exámenes compatibles con tuberculosis confirmada, probable o posible (Cuadro 1).

De los 1975 sujetos no tuberculosos, 1168 individuos aceptaron participar en el estudio para evaluar la utilidad de la tuberculina. De ellos, 1030 (88.2%) fueron hombres. La edad media fue de 31.0 años, 664 habían terminado la secundaria (56.8%), 851 hombres (72.9%) informaron prácticas sexuales con otros hombres. Ochocientos un individuos (68.6%) estaban infectados por VIH-1. Las características sociodemográficas y los resultados de las pruebas cutáneas, búsqueda de anticuerpos anti-VIH y conteo de linfocitos CD4+ se muestran en el Cuadro 2.

En comparación con las características de todos los individuos que solicitaron atención en los cuatro centros de detección de infección por VIH durante el período que duró el estudio (n=5130) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los clientes de los servicios de detección de infección por VIH y los participantes en el estudio: la tasa de infección por VIH fue

mayor en los participantes en el estudio (68.6% vs 43.5%, $p < 0.01$). La edad promedio fue mayor en los participantes del estudio (31.0 años vs 28.4 años, $P < 0.001$); el nivel de escolaridad fue significativamente más bajo en los participantes del estudio (56.8% vs 88.7% reportaron haber terminado la secundaria, $p = 0.01$); el porcentaje de hombres que informaron tener prácticas sexuales con otros hombres fue significativamente más alto en los participantes del estudio (72.9% vs 67.5%, $p = 0.001$); y la vacunación previa con BCG (determinada por la presencia de cicatriz de BCG) fue significativamente menos frecuente en los participantes del estudio (81.5% vs 84.5%, $p = 0.01$). La información en relación a las características de los clientes de los centros de detección de infección por VIH en comparación con los participantes del estudio se muestra en el Cuadro 3.

Al comparar a los sujetos infectados por VIH con los no infectados por VIH participantes en el estudio, se observaron también diferencias. Los infectados por VIH tuvieron mayor probabilidad de ser hombres (92.1 vs 79.6, $p < .001$); la edad promedio fue mayor (31.8 años vs 29.3 años, $p < .001$); el nivel de escolaridad fue más bajo (53.1% terminaron la secundaria vs 65.1% $p < .001$); tuvieron mayor probabilidad de provenir de nivel socioeconómico bajo (17.2% vs 7.4%, $p < .001$); la frecuencia de consumo de alcohol fue menor (51.4% vs 62.0%, $p < .001$); con mayor frecuencia refirieron prácticas homo o bisexuales (79.4 vs 58.6, $p < .001$). El hallazgo de cicatriz por BCG fue similar en ambos grupos (81.0% vs 82.6%, $p = 0.5$). La reactividad a todos los alérgenos cutáneos (PPD, candidina y toxoide tetánico) fue significativamente menor en el grupo de sujetos infectados por VIH. La frecuencia de anergia cutánea fue mayor en los infectados por VIH (6.12% vs 0.5%, $p < .001$). El promedio de linfocitos CD4 fue de 324 cels/mm³ en los infectados por VIH y de 895 cels/mm³ en los no infectados por VIH ($p < 0.001$). La frecuencia de sintomatología clínica fue mayor en los infectados por VIH (73.4% vs 57.8%, $p < .001$). Diez y ocho por ciento de los sujetos

infectados por VIH refirieron haber recibido agentes antivirales. Un sujeto no infectado por VIH refirió estar recibiendo antivirales. Esta persona refirió que años atrás se le había diagnosticado infección por VIH en base a pruebas de tamizaje exclusivamente (Cuadro 4).

Catorce individuos no infectados por VIH tuvieron conteos de linfocitos CD4+ por debajo de 300 céls/mm³. El rango estuvo entre 16 a 281 céls/mm³. Al comparar a los individuos no infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4 por debajo de 300 cels/mm³ con los individuos no infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4 por arriba de esta nivel, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables sociodemográficas y clínicas. La sintomatología referida en los individuos con conteos más bajos fue: pérdida de peso 4/14, diarrea 2/14, cefalea 5/14. Ninguno de ellos refirió entidades clínicas correspondientes a SIDA. La única variable para la que se encontró diferencia fue para la respuesta a la aplicación del toxoide tetánico, mostrando los individuos con conteos más bajos una menor respuesta (10.1 mm (DS 10.1) vs 17.9 mm (DS 15.10), p=0.02) (Cuadro 5).

Se consideraron tres niveles de corte para interpretar la reactividad a PPD. La reactividad a PPD en los individuos infectados por VIH-1 fue positiva en 174 (22%), 261 (32.6%) y 296 (37%) a los niveles de corte para PPD de ≥ 10 mm, ≥ 5 mm y ≥ 2 mm respectivamente. En los sujetos no infectados por VIH-1, la reactividad a PPD (≥ 10 mm) fue positiva en 224 (61%) de 367 individuos (p<0.001). Los sujetos infectados por VIH tuvieron significativamente menor reactividad que los no infectados a los tres niveles de corte, y la proporción de sujetos infectados por VIH-1 que respondieron al PPD fue disminuyendo significativamente al aumentar el nivel de corte. (Cuadro 6).

La diferencia en reactividad se manifestó no solamente en una mayor proporción de sujetos con respuesta negativa, sino también en aquellos que tuvieron reactividad por arriba del nivel de corte, en una respuesta de menor magnitud. Al excluir los individuos cuya respuesta estuvo por debajo del nivel de corte, la media de induración a PPD fue significativamente más alta en los sujetos no infectados por VIH que en los sujetos infectados para los tres niveles de corte (Cuadro 7).

Se evaluó el espectro de posibles combinaciones entre reactividad a PPD, candidina y toxoide tetánico. Se consideraron tres niveles de corte para PPD ($\geq 2\text{mm}$, $\geq 5\text{mm}$ y $\geq 10\text{mm}$); cada grupo se analizó considerando dos niveles de corte para candidina y toxoide tetánico ($\geq 2\text{mm}$ y $\geq 5\text{mm}$). En el cuadro 8 se muestran el número de sujetos que resultaron positivos a PPD a 2mm, 5mm y 10 mm de acuerdo a la presencia de anticuerpos anti-VIH-1. En el caso de los sujetos infectados por VIH que resultaron con reactividad negativa a PPD se muestra las posibles combinaciones con los otros antígenos. En los sujetos infectados por VIH se consideraron cinco grupos. La mayor proporción de sujetos, primer grupo en frecuencia, correspondió a los que no respondieron a PPD ni a candidina y que respondieron solamente a toxoide tetánico; el rango estuvo entre 42.6% (niveles de corte: PPD $\geq 2\text{mm}$, toxoide tetánico y candidina $\geq 2\text{mm}$) a 53.5% (niveles de corte: PPD $\geq 10\text{mm}$, toxoide tetánico y candidina $\geq 5\text{mm}$). El segundo grupo en frecuencia correspondió a los sujetos que tuvieron reactividad positiva a PPD. Se han colocado en este grupo, a todos los sujetos con reactividad positiva a PPD y con las diferentes combinaciones de respuesta a los otros antígenos. La proporción de sujetos reactivos a PPD estuvo entre 21.7% (niveles de corte: PPD $\geq 10\text{mm}$) y 36.9% (niveles de corte: PPD $\geq 2\text{mm}$). El tercer grupo en frecuencia fue el de los que no respondieron a PPD y respondieron tanto a toxoide tetánico como a candidina, el rango estuvo

entre 8.4% (niveles de corte: PPD ≥ 2 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 5 mm) a 19.6% (niveles de corte: PPD ≥ 10 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 2 mm). El cuarto grupo en frecuencia correspondió a los sujetos que no respondieron a ninguno de los tres antígenos; el rango estuvo entre 5.5% (niveles de corte: PPD ≥ 2 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 2 mm) y 10.5% (niveles de corte: PPD ≥ 10 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 5 mm). El quinto grupo en frecuencia correspondió a los que respondieron solamente a candidina; el rango estuvo entre 1.4% (niveles de corte: PPD ≥ 2 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 2 mm) a 2.4% (niveles de corte: PPD ≥ 10 mm, toxoide tetánico y candidina ≥ 5 mm).

Se evaluó la utilidad de candidina y toxoide tetánico para diferenciar ausencia de infección tuberculosa de la incapacidad de montar una respuesta inmune asociada a la inmunodeficiencia por el VIH. Se consideró que la proporción de sujetos reactivos a PPD (nivel de corte PPD ≥ 10 mm) que se encontró en los individuos no infectados por VIH correspondió a infección tuberculosa y se comparó con la frecuencia de sujetos reactivos a PPD en los infectados por VIH. En el numerador se consideraron los sujetos reactivos a PPD para cada uno de los niveles de corte y en el denominador el número de sujetos examinados restantes después de excluir a los individuos que no respondieron a PPD, toxoide ni candidina. Puesto que se había observado que la mayoría de los sujetos con reactividad negativa a PPD respondieron a toxoide tetánico, también se analizó por separado cada antígeno, excluyendo a los que no respondieron a PPD ni a candidina (niveles de corte 2 mm y 5 mm) y que no respondieron a PPD ni a toxoide tetánico para los mismos niveles de corte. Resultaron 24 grupos. (1. VIH positivos, PPD ≥ 2 mm, toxoide y candidina ≥ 2 mm, 2. VIH positivos , PPD ≥ 2 mm, toxoide y candidina ≥ 5 mm, 3. VIH positivos, PPD ≥ 2 mm y candidina ≥ 2 mm; 4. VIH positivos, PPD ≥ 2 mm y candidina ≥ 5 mm; 5. VIH positivos, PPD ≥ 2 mm y toxoide

$\geq 2\text{mm}$; 6. VIH positivos, PPD $\geq 2\text{mm}$ y toxoide $\geq 5\text{mm}$; 7. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 2\text{mm}$, 8. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 5\text{mm}$, 9. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$ y candidina $\geq 2\text{mm}$; 10. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$ y candidina $\geq 5\text{mm}$; 11. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$ y toxoide $\geq 2\text{mm}$; 12. VIH positivos, PPD $\geq 5\text{mm}$ y toxoide $\geq 5\text{mm}$, 13. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 2\text{mm}$, 14. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 5\text{mm}$, 15. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y candidina $\geq 2\text{mm}$; 16. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y candidina $\geq 5\text{mm}$; 17. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y toxoide $\geq 2\text{mm}$; 18. VIH positivos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y toxoide $\geq 5\text{mm}$, 19. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 2\text{mm}$, 20. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$, toxoide y candidina $\geq 5\text{mm}$, 21. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y candidina $\geq 2\text{mm}$; 22. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y candidina $\geq 5\text{mm}$; 23. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y toxoide $\geq 2\text{mm}$; 24. VIH negativos, PPD $\geq 10\text{mm}$ y toxoide $\geq 5\text{mm}$). Al excluir a los individuos que no respondieron a ninguno de los tres antígenos (anérgicos) se observó que la reactividad a PPD continuó siendo significativamente diferente entre sujetos infectados por VIH y sujetos no infectados. Al considerar a la candidina y toxoide tetánico por separado, se observó que solamente la interpretación de reactividad a PPD ($\geq 2\text{mm}$) combinándola con candidina ($\geq 2\text{mm}$ y $\geq 5\text{mm}$) permitió obtener la proporción de sujetos infectados por VIH, reactivos a PPD, semejante a la que se encontró en los no infectados por VIH (Cuadro 9).

La media del conteo de linfocitos CD4+ en los sujetos infectados por VIH fue de 324 (dst 273 céls/mm³) y en los no infectados de 895 (dst 411 céls/mm³) ($p < 0.001$). En la Figura 1 se muestra la distribución de la reactividad a PPD en cuatro grupos: sujetos no infectados por VIH ($n=367$), sujetos infectados por VIH con conteo de linfocitos CD4 ≥ 500 células ($n=167$, 20.8%), sujetos infectados por VIH con conteo de linfocitos CD4 ≥ 200 a < 500 céls/mm³ ($n=325$, 40.5%), y sujetos

infectados por VIH con conteo de linfocitos CD4 < 200 células (n=309, 38.5%).(p < 0.01, prueba de Kruskall Wallis). La reactividad a PPD medida en milímetros tuvo una distribución bimodal en todos los grupos, en los individuos infectados por VIH, la proporción de sujetos con respuestas disminuidas o negativas al PPD aumentó a medida que el conteo de linfocitos CD4 fue más bajo.

En la figura 2 se muestra la distribución de reactividad a PPD en los sujetos infectados por VIH comparándola con la observada en los sujetos no infectados por VIH. Cada grupo ha sido dividido de acuerdo a la proporción de sujetos con reactividad a PPD de 0 a 4 mm, 5 a 9 y 10 o más mm. Los sujetos infectados por VIH han sido divididos en tres grupos de acuerdo al conteo de linfocitos CD4+ (<200, \geq 200 a <500, \geq 500). Se observa que la proporción de individuos con lecturas de 10 o más mm aumentó al incrementarse el conteo de linfocitos CD4. En el grupo de sujetos infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4+ <200, 262 (85%) tuvieron reactividad a PPD entre 0 y 4 mm, 19 (6%) entre 5 a 9 mm, y 28 (9%) de 10 o más mm. En los infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4+ \geq 200 a <500, 205 (63%) tuvieron reactividad a PPD entre 0 y 4 mm, 40 (12%) entre 5 a 9 mm, y 80 (25%) de 10 ó más mm. En los infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4+ \geq 500, 73 (44%) tuvieron reactividad a PPD entre 0 y 4 mm, 28 (17%) entre 5 a 9 mm, y 66 (39%) de 10 ó más mm. Todos los grupos fueron significativamente diferentes (p<0.001) al grupo de los no infectados por VIH en quienes la distribución de reactividad a PPD fue como sigue: 88 (24%) tuvieron reactividad entre 0 y 4 mm, 55 (15%) entre 5 a 9 mm, y 224 (61%) de 10 ó más mm.

Cuando se analizó la reactividad a PPD de acuerdo a los niveles de linfocitos CD4+, considerando el nivel de corte en 5 mm para los infectados por VIH y en 10 mm para los no infectados, se

encontró que solamente en los sujetos infectados por VIH con linfocitos $CD4^+ \leq 500$ céls/mm³, la proporción de sujetos con reactividad positiva a PPD fue semejante a la de los sujetos no infectados por VIH. La proporción de sujetos infectados por VIH con reactividad positiva a PPD aumentó de manera significativa al incrementarse el conteo de linfocitos CD4 (Cuadro 10).

Al analizar la distribución de reactividad a PPD de acuerdo a estado serológico a VIH, antecedente vacunal a BCG y edad se observó que en el grupo de sujetos no infectados por VIH tanto con antecedente vacunal por BCG como sin este antecedente, existió tendencia a que a mayor edad se incrementaran los milímetros de induración. Sin embargo, la correlación entre reactividad a PPD (mm) y edad (años) no fue significativa en ninguno de los grupos. (Figura 2). Las medias de induración para cada uno de los grupos fueron como sigue: en los no infectados por VIH con antecedente vacunal de BCG (n=303) se observó una media de 14.0 mm (dst \pm 10.2), en los no infectados por VIH sin antecedente vacunal a BCG (n=64) se observó una media de 9.8 mm (dst \pm 11.8) no siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.06). En los infectados por VIH con antecedente vacunal (n=649) se observó una media de 4.9 mm (dst \pm 8.10) y en los infectados por VIH sin antecedente vacunal (n=152) se observó una media de 3.6 mm (dst \pm 7.6) siendo la diferencia estadísticamente significativa (p=0.003).

Al analizar la reactividad a candidina de acuerdo a los niveles de linfocitos $CD4^+$, se encontró que de manera similar a lo observado con la reactividad a PPD, solamente los sujetos infectados por VIH, con linfocitos $CD4 \geq 500$ cels /mm³ tuvieron reactividad a candidina semejante a la de los sujetos no infectados por VIH. La proporción de sujetos infectados por VIH con reactividad

positiva a PPD aumentó de manera significativa al incrementar el conteo de linfocitos CD4+ (Cuadro 11).

Cuando se analizó la reactividad a toxoide tetánico de acuerdo a los niveles de linfocitos CD4+, se encontró que de manera similar a lo observado con la reactividad a los otros dos antígenos, solamente los sujetos infectados por VIH, cuyos linfocitos $CD4 \geq 500$ cels /mm³ tuvieron reactividad a toxoide tetánico semejante a la de los sujetos no infectados por VIH. La proporción de sujetos infectados por VIH con reactividad positiva a toxoide tetánico se incrementó al elevarse el nivel de linfocitos CD4+ , si bien este aumento no fue significativo (Cuadro 12).

Cuando se analizó la proporción de sujetos anérgicos de acuerdo a los niveles de linfocitos CD4+, se encontró que solamente en el grupo de los sujetos infectados por VIH, con linfocitos $CD4 \geq 500$ cels /mm³ la proporción de individuos anérgicos fue semejante a la observada en los sujetos no infectados por VIH. La proporción de sujetos anérgicos disminuyó de manera significativa al incrementar el conteo de linfocitos CD4+ (Cuadro 13).

Se evaluó la interrelación entre la induración a PPD en mm y el nivel de CD4, reactividad a toxoide tetánico y candidina y síntomas en los pacientes. Se encontró asociación inversa, estadísticamente significativa, mediante ji cuadrada de tendencia para las tres variables. A mayor mm de induración al PPD la proporción de sujetos con niveles por debajo de los 200 CD4 por mm³ fue menor ($p=0.000$); también lo fue la proporción de sujetos con candidina y toxoide negativos ($p=0.002$) y la proporción de sujetos con sintomatología clínica ($p=0.006$), (Cuadro 14).

En el cuadro 15 se presentan las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio y su asociación mediante análisis univariado con reactividad a PPD. En lo que se refiere a variables sociodemográficas solamente se encontró asociación con sexo, siendo la prevalencia de reactividad a PPD significativamente mayor en las mujeres (52.7% vs 40.1%, $p=0.007$). En lo que se refiere a antecedentes epidemiológicos se encontró asociación con presencia de cicatriz de BCG, siendo la probabilidad de ser PPD positivo dos veces mayor en las personas vacunadas por BCG (44.6% vs 27.8%, $p=0.000$). La infección por VIH se encontró también asociada a reactividad a PPD, los sujetos sin anticuerpos a VIH tuvieron mayor probabilidad de ser reactivos a PPD, 61.0% de sujetos sin anticuerpos específicos para el virus fueron PPD positivos vs 32.6% de los sujetos portadores de anticuerpos, $p<0.001$. Asimismo se encontró asociación con los otros marcadores inmunológicos: conteo de linfocitos CD4, siendo la probabilidad de ser PPD positivos mayor en los que tienen más de 500 céls por mm^3 , (59.4% vs 28.9%, $p<0.001$); reactividad a candidina siendo la probabilidad de ser reactivos a PPD mayor en los que respondieron a candidina (52.7% vs 35.1%, $p<0.001$) y reactividad a toxoide tetánico siendo la probabilidad de ser reactivos a PPD mayor en los reactivos a toxoide tetánico (42.7% vs 26.4%, $p=0.003$). También se asoció con sintomatología clínica; la proporción de sujetos reactivos a PPD fue mayor en los sujetos asintomáticos: 52.5% de los sujetos asintomáticos fueron reactivos al PPD, mientras que 36.5% de los sujetos con sintomatología lo fueron ($p<0.001$). No se encontró asociación con nivel socioeconómico, años de educación formal, alcoholismo, uso de drogas o prácticas sexuales.

En el mismo cuadro 15 se comparan la edad en años, la reactividad en mm para candidina y toxoide tetánico y el conteo de linfocitos CD4 entre los reactivos a PPD y los no reactivos a PPD. Se

encontró que los reactivos a PPD presentaron significativamente mayor induración en mm tanto para candidina (3.7 mm (DS 5.9) vs 2.1 mm (DS 4.1) $p=0.0001$) como para toxoide tetánico (15.5 mm (DS 13.5) vs 10.8 mm (DS 10.0) $p=0.0001$) que los no reactivos. Asimismo, se encontró que el conteo de linfocitos CD4 fue significativamente más alto (678 cels/mm³ (DS 438) vs 379 cels/mm³ (DS 354) $p=0.001$) en los reactivos a PPD que en los no reactivos a PPD.

En el cuadro 16 se muestran los resultados de reactividad a PPD estratificados por VIH así como la estimación de la razón de momios ajustada de Mantel y Haenzel. Al controlar por VIH la asociación observada con sexo desaparece, concluyéndose que estaba confundida por esta variable. La asociación con cicatriz de BCG (RM 2.13, IC 95% 1.5 a 2.9, $p<0.001$), conteo de linfocitos CD4 (RM 0.4, IC 95% 0.29-0.52, $p<0.001$), reactividad a toxoide tetánico (RM 1.7, IC 95% 1.03 a 2.9, $p=0.03$), reactividad a candidina (RM 1.7, IC 95% 1.3 a 2.2, $p=0.000$), y sintomatología clínica (RM 0.6, IC 95% 0.4 a 0.7, $p=0.000$) persistió en este análisis.

En el mismo cuadro 16 se comparan la edad en años, la reactividad en mm para candidina y toxoide tetánico y el conteo de linfocitos CD4 entre los reactivos a PPD y los no reactivos a PPD de acuerdo al estado serológico para VIH. En los sujetos infectados por VIH, se encontró que los reactivos a PPD presentaron de manera significativa mayor induración en mm tanto para candidina (2.7 mm (DS 4.9) vs 1.7 mm (DS 3.8) $p=0.0016$) como para toxoide tetánico (12.9 mm (DS 10.5) vs 9.3 (DS 8.3) $p=0.001$). Se encontró también que el conteo de linfocitos CD4 fue significativamente más alto en los reactivos a PPD (461 cels/mm³ (DS 312) vs 258 cels/mm³ (DS 224) $p=0.001$) que en los no reactivos a PPD. En los sujetos no infectados por VIH se encontró que los reactivos a PPD tenían un promedio de edad significativamente más alto (30.8 años (DS

9.2) vs 26.9 años (DS 7.7) $p=0.0001$). Si bien la reactividad tanto a candidina como a toxoide tetánico fue ligeramente mayor en los reactivos a PPD, la diferencia no tuvo significancia estadística. En cambio para el conteo de linfocitos CD4 se observó que los reactivos a PPD tuvieron un promedio de células más alto (932 cels/mm³ (DS 428) vs 839 cels/mm³ (DS 379) $p=0.03$) que los no reactivos a PPD.

En el cuadro 17 se muestran los resultados de reactividad a PPD estratificados por BCG. Al comparar con el análisis univariado, la presencia de cicatriz de BCG, no actuó como factor de confusión puesto que persistieron las asociaciones con sexo, (RM 0.59, IC 95% 0.41-0.85, $p=0.005$), serología para VIH (RM 0.3, IC 95% 0.23-0.3, $p<0.001$), reactividad a candidina (RM 2.09, IC 95% 1.63-2.66, $p<0.001$), reactividad a toxoide tetánico (RM 2.06, IC 95% 1.27-3.36, $p=0.003$), conteo de linfocitos CD4 menor a 500 cels/mm³ (RM 0.3, IC95% 0.22-0.36, $p<0.001$) y sintomatología (RM 0.53, IC 95%, 0.41-0.68, $p<0.001$).

En el mismo cuadro 17 se comparan edad en años, la reactividad en mm para candidina y toxoide tetánico y el conteo de linfocitos CD4 entre los reactivos a PPD y los no reactivos a PPD, de acuerdo a la presencia de cicatriz por BCG. En los sujetos con cicatriz por BCG se observó diferencia estadísticamente significativa en la reactividad a candidina (3.6 mm (DS 6.0) vs 2.0 mm (DS 4.1) $p=0.0001$), reactividad a toxoide tetánico (15.6 mm (DS 13.4) vs 10.9 mm (DS 10.4) $p=0.0001$) y conteo de linfocitos CD4 (681 cels/mm³ (DS 434) vs 381 (DS 349) $p=0.0001$) entre reactivos a PPD y no reactivos, siendo los valores mayores en los primeros. En los sujetos sin cicatriz por BCG, se observó también diferencia estadísticamente significativa entre reactivos a PPD y no reactivos entre los promedios de induración a candidina (4.2 mm (DS 4.8) vs 2.2 mm

(4.2) $p=0.005$), a toxoide tetánico (15.3 mm (DS 14.3) vs 10.3 mm (DS 8.4) $p=0.01$) y conteo de linfocitos CD4 (658 cels/mm³ (DS 475) vs 376 cels/mm³ (DS 374) $p=0.001$) siendo los promedios más altos en los sujetos reactivos a PPD.

Se utilizaron varios modelos de regresión logística, con la reactividad a PPD como la variable dependiente para determinar la razones de momios de estas características simultáneamente. El modelo final mostró que el conteo de linfocitos CD4+, la cicatriz de BCG, la infección por VIH, y el tener mayor edad se asociaron con la reactividad a PPD (Cuadro 18).

En el cuadro 19 se compara la población anérgica con la población no anérgica. Se encontró asociación con escolaridad observándose que la probabilidad de anergia fue mayor en los sujetos con menor escolaridad (RM 0.6, IC 95% 0.31-0.98, $p=0.04$); nivel socioeconómico, siendo la probabilidad de anergia mayor en los individuos provenientes de nivel socioeconómico bajo (RM 1.9, IC 95% 0.9-3.7, $p=0.04$); consumo de alcohol, la frecuencia de anergia fue mayor en los individuos que no consumían (RM 0.56 IC 95% 0.31-0.99, $p=0.04$); anticuerpos anti-VIH, la probabilidad de anergia mayor en los individuos infectados (RM 11.89, IC 95% 3.8-36.52, $p<0.001$); sintomatología, la frecuencia de anergia mayor en los individuos sintomáticos (RM 2.6, IC 95% 1.2-5.5, $p=0.01$) y de recibir antivirales, la frecuencia de anergia mayor en los individuos que recibieron antivirales (RM 2.6, IC 95% 1.3-4.9, $p=0.004$); y conteo de linfocitos CD4, presentando los sujetos anérgicos conteos más bajos (210 cels/mm³ vs 517 cels/mm³, $p=0.000$).

En el cuadro 20 se muestra el modelo final de regresión logística para investigar la asociación de las diferentes variables con anergia cutánea. Las únicas variables que conservaron asociación

estadísticamente significativa con anergia fueron la infección por VIH (RM 6.3 (IC 95% 1.5-27.6, $p=0.01$) y conteo de linfocitos CD4+ por debajo de 200 céls/mm³ (RM 2.1 (IC 95% 1.2-3.9, $p=0.01$) controlando por sintomatología, antivirales, nivel socioeconómico, escolaridad y consumo de alcohol.

F.2 Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio.

De los 2083 aceptantes a participar en la investigación de enfermedad tuberculosa, 108 individuos tuvieron resultados anormales, compatibles con tuberculosis, en la historia clínica, la telerradiografía de torax, la baciloscopia de expectoración o el cultivo. Se les clasificó en cuatro grupos: (tuberculosis previa, confirmada, probable o posible). Se estableció el antecedente de tuberculosis previa en 25/2083 pacientes (1.2%); en 29/2083 (1.4%) se obtuvieron cultivos positivos para *M tuberculosis*; 4/2083 (0.2%) pacientes presentaron anomalías compatibles con tuberculosis en dos estudios diferentes a cultivo y 50/2083 (2.4%) pacientes presentaron un examen anormal compatible con tuberculosis diferente al cultivo. Todos los casos correspondieron a tuberculosis pulmonar. Se descartó el diagnóstico de tuberculosis en 1975 sujetos. Se consideran para el análisis los 33 pacientes con tuberculosis confirmada o probable de acuerdo a la definición empleada: 29 pacientes con cultivos de *M tuberculosis* y 4 sujetos con dos exámenes anormales diferentes al cultivo compatibles con tuberculosis. Se excluyeron del análisis los 25 pacientes con antecedente de tuberculosis previa por considerar que la variable de interés fue la presencia de tuberculosis al momento del estudio y desconocerse cuanto tiempo antes el sujeto había presentado tuberculosis. Se excluyeron también los 50 sujetos en quienes se obtuvo anomalía en un solo estudio por considerar que no podía descartarse el que tuvieran alguna otra afección pulmonar por agentes diferentes a *M tuberculosis* (Cuadro 21).

Se cultivaron 11 aislados clínicos de micobacterias no tuberculosas. *M avium* (1), *M chelonae* (2), *M flavescens* (2), *M fortuitum* (2), *M gordonae* (1), *M gastri* (1), *M triviale* (1), micobacteria no tuberculosa sin especificar (1).

En el cuadro 22 se describe la forma de diagnóstico de tuberculosis en los 33 pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de tuberculosis confirmada o probable. En veintinueve pacientes se obtuvieron cultivos positivos a *M tuberculosis*, en los cuatro restantes el diagnóstico se estableció por anomalía en otros dos criterios (historia clínica, baciloscopia o radiografía de tórax). De los 33 pacientes, en 27 se encontraron datos anormales en la historia clínica, en 8 se encontró anomalía en la radiografía de tórax, en 9 se encontraron BAAR en expectoración.

En el cuadro 23 se muestran las características clínicas de los pacientes con tuberculosis confirmada y probable y la frecuencia de presentación de fiebre, tos, diarrea y pérdida de peso. La mayoría de las telerradiografías de tórax resultaron normales (25/33, 75%). Se logró realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en 18 cepas de *M tuberculosis*. Nueve cepas resultaron resistentes a un solo antimicrobiano, y de ellas, cinco resistentes tanto a isoniacida como a rifampicina.

Diecinueve de los 25 pacientes con radiografías de tórax normales tuvieron baciloscopías negativas en comparación con 6/8 de los pacientes con radiografías de tórax anormales, pNS.

En el cuadro 24 se muestra la comparación entre la frecuencia observada para los síntomas de fiebre, tos, diarrea y pérdida de peso entre los pacientes con tuberculosis confirmada y probable y

los sujetos no tuberculosos. La frecuencia con que se presentaron los síntomas de fiebre, tos y pérdida de peso fue significativamente mayor en los sujetos con tuberculosis confirmada o probable.

Los pacientes con tuberculosis confirmada o probable fueron en su mayoría hombres (90.6%), la media de edad estuvo en 32.1 (DS 8.4) años. Destacó la frecuencia de consumo de alcohol (48.3%) y de drogas (6.9%). Presentaron anticuerpos anti-VIH el 78.8%. Las características socioeconómicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes tuberculosos se muestran en el cuadro 25.

Al comparar a los pacientes con tuberculosis confirmada o probable con aquellos en quienes se descartó este diagnóstico, se encontró que los primeros tuvieron mayor probabilidad de estar infectados por VIH (78.8% vs 60.2%, $p=0.03$). Asimismo presentaron conteos de linfocitos CD4 más bajos (322, DS 369, vs 533, DS 412, $p=0.005$) y menor respuesta a toxoide tetánico (8.8 mm (DS 6.1) vs 12.6 (DS 11.3), $p=0.004$) y a candidina (0.7 mm (DS 1.7) vs 2.8 mm (DS 5.2), $p=0.001$) medidas en mm. Se observó una mayor proporción de sujetos provenientes de nivel socioeconómico bajo y con menor escolaridad en los pacientes con tuberculosis confirmada o probable aunque el poder del estudio no permitió obtener resultados estadísticamente significativos (Cuadro 26).

Al considerar solamente a los sujetos infectados por VIH, y comparar a los pacientes en quienes se diagnosticó tuberculosis confirmada o probable con aquellos en quienes se descartó este diagnóstico, se encontró que el conteo de linfocitos CD4 era significativamente menor en los tuberculosos probables o confirmados (185, (DS 244), vs 331, (DS 270), $p=0.008$) así como la

respuesta a candidina (0.5 (DS 1.4) vs 2.1 (DS 4.6), $p= 0.001$). Nuevamente en este subgrupo hubo una mayor proporción de sujetos con niveles bajos de escolaridad y provenientes de nivel socioeconómico bajo, aunque el poder del estudio no permitió obtener resultados estadísticamente significativos (Cuadro 27).

En el análisis multivariado se encontró que la variable que se asoció con el diagnóstico de tuberculosis confirmada o probable fue el estar infectado por VIH controlando por nivel socioeconómico, tipo de prácticas sexuales y edad (Cuadro 28). Al incluir en este modelo el conteo de linfocitos CD4 se encontró que el tener un conteo por debajo de 200 células fue la variable con mayor asociación con la presencia de tuberculosis confirmada o probable (Cuadro 29).

G. Cuadros y Figuras

CUADRO 1. Reclutamiento de participantes

Población	No. de sujetos	(%)
Solicitantes de pruebas de anticuerpos anti-VIH-1	5130	100
Participantes en el estudio para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa	2083	40.6
Casos de tuberculosis	108	2.1
Participantes en el estudio para evaluar la utilidad de la tuberculina	1168	22.7

CUADRO 2. Características socioeconómicas, clínicas y de laboratorio de 1168 sujetos sin tuberculosis usuarios de centros de detección de infección por VIH

Característica	No.	%
Sexo masculino	1030	88.2
Edad mayor de 31 años	515	44.1
Estudios de secundaria o más	664	56.8
Nivel socioeconómico bajo	165	14.1
Consumo de alcohol	636	54.7
Drogadicción	192	16.5
Drogadicción I.V.	13	1.1
Prácticas homosexuales o bisexuales	851	72.9
Cicatriz de BCG	952	81.5
Anticuerpos anti-VIH	801	68.6
Reactividad a PPD	485	41.5
Reactividad a candidina	425	36.4
Reactividad a toxoide tetánico	1081	92.6
Anergia cutánea	51	4.4
Conteo de CD ₄ (menor de 500 cels/mm ³)	685	58.7
Con sintomatología clínica	800	68.5
Con antivirales	143	12.4
	x	±DS
Edad	31 años	8.8
Reactividad a PPD	7.4 (mm)	9.8
Reactividad a candidina	2.7 (mm)	4.9
Reactividad a toxoide tetánico	12.7 (mm)	11.8
Conteo de CD ₄	503 cel/mm ³	418

CUADRO 3. Comparación entre el total de la población de usuarios de los centros de detección de infección por VIH y la población de estudio

	Población total			Población de estudio			p*
	n/tot	(%)		n/tot	(%)		
Sexo masculino	4515/5130	(87.0)		1030/1168	(88.2)		0.81
Edad > 31 años	1626/5116	(31.8)		515/1168	(44.1)		< .001
Estudios de secundaria o más	1995/2249	(88.7)		664/1168	(56.8)		0.01
Nivel socioeconómico bajo	566/3606	(15.7)		165/1168	(14.1%)		0.19
Consumo de alcohol	1161/2249	(51.6)		636/1167	(54.7)		0.08
Drogadicción	330/2255	(14.6)		192/1167	(16.5)		0.14
Drogadicción I.V.	22/2251	(1.0)		13/1164	(1.1%)		0.701
Prácticas homosexuales o bisexuales	2441/3617	(67.5)		851/1168	(72.9)		0.001
Cicatriz de BCG	2452/2902	(84.5)		952/1168	(81.5)		0.01
Anticuerpos anti-VIH	2229/5130	(43.5)		801/1168	(68.6)		< .001
Reactividad a PPD	1021/2764	(38.1)		485/1168	(41.5)		0.043
Reactividad a candidina	913/2738	(33.4)		425/1168	(36.4)		0.067
Reactividad a toxoide tetánico	2502/2696	(92.8)		1081/1168	(92.6)		0.781
Anergia cutánea	93/2619	(3.6)		51/1168	(4.4)		0.226
Conteo de linfocitos CD4 < 500mm ³	1150/2080	(55.1)		685/1168	(58.7)		0.04
	n	x	(DS)	n	x	(DS)	p**
Edad	5116	28.4	(± 8.6)	1168	31.0	(± 8)	< .001
Reactividad a PPD	2764	6.8	(± 9.2)	1168	7.4	(± 9.7)	0.05
Reactividad a candidina	2738	2.6	(± 5.3)	1168	2.7	(± 5.0)	0.38
Reactividad a toxoide tetánico	2696	12.1	(± 11.8)	1168	12.7	(± 11.8)	0.11
Conteo de CD4 (promedio dst)	2354	501	(± 398)	1168	503	(± 418)	0.82

• Prueba de Mantel Haenszel, ** prueba de t

CUADRO 4. Comparación entre sujetos infectados por VIH-1 y sujetos no infectados por VIH

	Sujetos infectados por VIH		Sujetos no infectados por VIH		p*		
	n/tot	(%)	n/tot	(%)			
Sexo masculino	738/801	92.1	292/367	79.6	<.001		
Edad >31 años	382/801	47.7	133/367	31.4	<.001		
Estudios de secundaria o más	425/801	53.1	239/367	65.1	<.001		
Nivel socioeconómico bajo	138/801	17.2	27/367	7.4	<.001		
Consumo de alcohol	409/796	51.4	227/366	62.0	0.001		
Drogadicción	114/800	14.3	78/367	21.3	0.003		
Drogadicción I.V.	7/799	1.0	6/365	1.6	0.2		
Prácticas homosexuales o bisexuales	636/801	79.4	215/367	58.6	<.001		
Cicatriz de BCG	649/801	81.0	303/367	82.6	0.5		
Reactividad a PPD	261/801	32.6	224/367	61.0	<.001		
Reactividad a candidina	239/801	29.8	186/367	50.7	<.001		
Reactividad a toxoide tetánico	726/801	90.6	355/367	96.7	<.001		
Anergia cutánea	49/801	6.12	2/367	0.5	<.001		
Conteo de linfocitos CD4 <500mm ³	634/801	79.2	51/367	13.9	<.001		
Antivirales	142/793	17.9	1/364	0.3	<.001		
Sintomatología	588/801	73.4	212/367	57.8	<.001		
	n	x	(DS)	n	x	(DS)	p**
Edad	801	31.8	8.7	367	29.3	8.8	<.001
Reactividad a PPD	801	4.7	8.0	367	13.3	10.6	<.001
Reactividad a candidina	801	2.0	4.2	367	4.2	6.1	<.001
Reactividad a toxoide tetánico	801	10.5	9.2	367	17.6	14.5	<.001
Conteo de CD4	801	324.4	273.4	367	895.5	411.7	<.001

* Prueba de Mantel Haenszel, ** prueba de t

CUADRO 5. Comparación entre las características sociodemográficas y clínicas de individuos no infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4 por debajo de 300 cels/mm³ con individuos no infectados por VIH con conteos de linfocitos CD4 por arriba de 300cels/mm³

	Sujetos no infectados por VIH con CD4 + < 300 céls/mm ³			Sujetos no infectados por VIH con CD4 + ≥ 300 céls/mm ³			p**
	n/tot	(%)	(DS)	n/tot	(%)	(DS)	
Sexo masculino	13/14	93		279/353	79		0.2
Edad > 31 años	6/14	43		127/353	36		0.6
Estudios de secundaria o más	11/14	79		228/353	65		0.3
Nivel socioeconómico bajo	1/14	7		26/353	7		1.0
Consumo de alcohol	8/14	57		219/352	62		0.7
Drogadicción	3/14	21		75/353	21		1.0
Drogadicción I.V.	0/14	0		6/351	2		0.6
Prácticas homosexuales o bisexuales	9/14	64		206/353	58		0.7
Cicatriz de BCG	11/14	79		292/353	83		0.7
Reactividad a PPD	6/14	43		218/353	62		0.2
Reactividad a candidina	9/14	64		177/353	50		0.3
Reactividad a toxoide tetánico	12/14	86		343/353	97		0.02
Anergia cutánea	0/14	0		2/353	1		0.7
Sintomatología	10/14	71		202/353	57		0.3
	n	x	(DS)	n	x	(DS)	
Edad	14	28.8	6.1	353	29.3	8.9	0.8
Reactividad a PPD	14	11.2	16.9	353	13.3	10.3	0.6
Reactividad a candidina	14	5.9	8.2	353	4.2	6.0	0.4
Reactividad a toxoide tetánico	14	10.1	11.1	353	17.9	15.0	0.02
Conteo de CD4	14	166	77	353	924	392	<.001

* Prueba de Mantel Haenszel, ** prueba de t

CUADRO 6. Reactividad a PPD ($\geq 2\text{mm}$, $\geq 5\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$) en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH

PPD (mm)	Total	VIH+ n=801	(%)	VIH- n=367	(%)	RM
0-1	575	505	63	70	19	1
> = 2	593	296	36.9	297	80.9	7.2
> = 5	540	261	32.6	279	76	7.7
> = 10	398	174	21.7	224	61.3	9.3

p (ji cuadrada de tendencia) = <.001

CUADRO 7. Induración después de la aplicación de PPD (mm) en sujetos con respuesta por arriba del nivel de corte (≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm) en sujetos no infectados por VIH e infectados por VIH

Nivel de corte para PPD mm	No. de sujetos con reactividad positiva		Media de induración a PPD (mm, SD)		P*
	VIH negativos	VIH positivos	VIH negativos	VIH positivos	
≥ 2 mm	297	296	16.4 (± 9.3)	12.8 (± 8.5)	<.001
≥ 5 mm	279	261	17.2 (± 9.0)	14.1 (± 8.2)	<.001
≥ 10 mm	224	174	19.7 (± 8.4)	17.8 (± 7.6)	<.05

* Prueba de t

CUADRO 8. Distribución de sujetos de acuerdo al espectro de respuesta a PPD (≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm), candidina y toxoide tetánico (≥ 2 mm, ≥ 5 mm) en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH

Antígeno (nivel de corte)	Tipo de respuesta						VIH negativos n=367
			VIH positivos n= 801				
PPD (2 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (2 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (2mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	296	109	341	11	44	297	70
	(36.9)	(13.6)	(42.6)	(1.4)	(5.5)	(80.9)	(19.1)
PPD (5 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (2 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (2 mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	261	122	357	12	49	279	88
	(32.6)	(15.2)	(44.6)	(1.5)	(6.1)	(76.0)	(24.0)
PPD (10 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (2 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (2 mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	174	157	402	15	53	224	143
	(21.7)	(19.6)	(50.2)	(1.9)	(6.6)	(61.3)	(38.7)
PPD (2 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (5 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (5 mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	296	67	351	15	72	297	70
	(36.9)	(8.4)	(43.8)	(1.9)	(9.0)	(80.9)	(19.1)
PPD (5 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (5 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (5 mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	261	74	372	17	77	279	88
	(32.6)	(9.2)	(46.5)	(2.1)	(9.6)	(76.0)	(24)
PPD (10 mm)	+	-	-	-	-	+	-
Toxoide tetánico (5 mm)	+ ó -	+	+	-	-	-	-
Candidina (5 mm)	+ ó -	+	-	+	-	-	-
	174	96	428	19	84	224	143
	(21.7)	(11.9)	(53.5)	(2.4)	(10.5)	(61.0)	(39)

CUADRO 9. Reactividad a PPD (≥ 2 mm, ≥ 5 mm, ≥ 10 mm) candidina y toxoide tetánico (≥ 2 mm, ≥ 5 mm) en sujetos infectados por VIH y sujetos no infectados por VIH, excluyendo del denominador individuos que no responden a los tres antígenos a cada nivel de corte

Nivel de corte de candidina y toxoide tetánico	VIH positivos n=801			VIH negativos n=367
	Nivel de corte de PPD			
	≥ 2 mm	≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm
Toxoide tetánico ≤ 2 mm y candidina ≤ 2 mm p*	296/757 (39%) <.001	261/752 (34.7%) <.001	174/748 (23.2%) <.001	224/365 (61.4%)
Toxoide tetánico ≤ 5 mm y candidina ≤ 5 mm p*	296/729 (40.6) <.001	261/724 (36.0) <.001	174/717 (24.3) <.001	224/361 (62.9)
Candidina ≤ 2 mm p*	296/416 (71.15) 0.8	261/395 (66.1) <.01	174/346 (50.3) <.001	224/291 (76.9)
Candidina ≤ 5 mm p*	296/378 (78.3) 0.2	261/352 (74.1) <.05	174/289 (60.2) <.001	224/273 (82.0)
Toxoide ≤ 2 mm p*	296/746 (39.7) <.001	261/740 (35.3) <.001	174/733 (23.7) <.001	224/364 (61.5)
Toxoide ≤ 5 mm p*	296/714 (41.4) <.001	261/707 (36.9) <.001	174/698 (24.9) <.001	224/360 (62.2)

*p, ji cuadrada en comparación con VIH negativos

CUADRO 10. Interrelación entre reactividad a PPD y linfocitos CD4+ (<200, \geq 200 a < 500, \geq 500 cels/mm³) en sujetos infectados por VIH y en sujetos no infectados por VIH

Nivel de corte para CD4+ en infectados por VIH (cels/mm ³)	Reactividad a PPD*	P **
CD4 < 200	47/309 (15.2%)	<.001
CD4 \geq 200 a < 500	120/325 (37%)	<.001
CD4 \geq 500	94/167 (56%)	0.3
VIH negativos	224/367 (61%)	

*VIH positivos PPD \geq 5 mm

VIH negativos PPD \geq 10 mm

**ji cuadrada

p (ji cuadrada de tendencia) <0.01

CUADRO 11. Interrelación entre reactividad a candidina y linfocitos CD4+ (≤ 200 , ≥ 200 a < 500 , ≥ 500 cels/mm³) en sujetos infectados por VIH y en sujetos no infectados por VIH

Nivel de corte para CD4+ en infectados por VIH (cél/s/mm ³)	Reactivos a candidina*	P**
CD4 < 200	56/309 (18.1)	< .001
CD4 ≥ 200 a < 500	114/325 (35.1)	< .001
CD4 ≥ 500	69/167 (41.3)	0.05
VIH negativos	186/367 (50.7)	

* ≥ 2 mm

** ji cuadrada

p (ji cuadrada de tendencia) = 0.005

CUADRO 12. Interrelación entre reactividad a toxoide tetánico y linfocitos CD4+ (<200, ≥200 a <500, ≥500 cels/mm3)) en sujetos infectados por VIH y en sujetos no infectados por VIH

Nivel de corte para CD4+ en infectados por VIH (Céls/mm3)	Reactividad a toxoide tetánico*	P**
CD4 < 200	269/309 (87.1)	< .001
CD4 ≥ 200 a < 500	296/325 (91.1)	< .01
CD4 ≥ 500	161/167 (96.4)	0.9
VIH negativos	355/367 (96.7)	

* ≥ 2 mm
 ** ji cuadrada

CUADRO 13. Interrelación entre anergia y linfocitos CD4+ (≤ 200 , ≥ 200 a < 500 , ≥ 500 cels/mm³) en sujetos infectados por VIH y no infectados por VIH

Nivel de corte para CD4+ en infectados por VIH (Cels/mm ³)	Anérgicos	P*
CD4 < 200	29/309 (9.3)	< .001
CD4 ≥ 200 a < 500	19/325 (5.8)	< .001
CD4 ≥ 500	1/167 (0.6)	0.9
VIH negativos	2/367 (0.5)	

* ji cuadrada

p (ji cuadrada de tendencia) < 0.01

CUADRO 14. Interrelación entre PPD, nivel de linfocitos CD4+, reactividad a toxoide tetánico y candidina y síntomas en sujetos infectados por VIH

Induración de PPD en negativos	No.	CD4 < 200* n=309	%	Candidina** y toxoide negativos (≥ 2 mm)	%	Síntomas***	%
0 - 1	505	241	47.7	44	8.71	388	76.8
2 - 5	63	26	41.3	8	12.7	44	69.8
6 - 10	89	17	19.1	3	3.37	59	66.3
> 10	144	25	17.4	3	2.08	97	67.4
Total	801	309	38.6	58	7.24	588	73.4

* p (ji cuadrada de tendencia) < .001

**p (ji cuadrada de tendencia) = 0.002

*** p (ji cuadrada de tendencia) = 0.006

CUADRO 15. Variables asociadas con reactividad a PPD (≥ 10 mm en VIH negativos, ≥ 5 mm en VIH positivos) en la población de estudio

Variable	Total	Reactores a PPD		Razón de prevalencia	RM IC (95%)	P*	% riesgo atribuible
		No.	%				
Sexo masculino	1030	413	40.1	0.76	0.61	0.007	-
Sexo femenino	138	72	52.7		(0.43-0.87)		
Edad ≥ 31 años	515	217	42.1	1.02	1.04	0.7	3.8%
Edad < 31 años	653	268	41.0		(0.82-1.32)		
Escolaridad \geq secundaria	664	282	42.5		1.09		
Escolaridad $<$ secundaria	504	203	40.3	0.94	(0.86-1.39)	0.4	-
Nivel socioeconómico bajo	165	62	37.6	0.89	0.82	0.2	-
Nivel socioeconómico medio/alto	1003	423	42.2		(0.58-1.15)		
Consumo de alcohol positivo	636	262	41.2	0.90	0.9	0.8	-
Consumo de alcohol negativo	526	220	41.8		(0.70-1.12)		
Drogadicción positiva	192	73	38.0	0.89	0.83	0.2	-
Drogadicción negativa	975	412	42.3		(0.61-1.15)		
Drogadicción I.V. positiva	13	5	38.4	0.92	0.87	0.8	-
Drogadicción I.V. negativa	1151	479	41.6		(0.28-2.6)		
Homosexual/bisexual	851	348	40.9	0.94	0.9	0.4	-
Heterosexual	317	137	43.2		(0.7-1.1)		
Con cicatriz BCG	952	425	44.6	1.60	2.09	< 0.001	52.2%
Sin cicatriz BCG	216	60	27.8		(1.5-2.8)		
Con anticuerpos anti-VIH	801	261	32.6	0.53	0.3	< 0.001	-
Sin anticuerpos anti-VIH	367	224	61.0		(0.24-0.39)		
Con reactividad a candidina	425	224	52.7	1.50	2.05	< 0.001	-
Sin reactividad a candidina	743	261	35.1		(1.61-2.6)		
Con reactividad a toxoide tetánico	1081	462	42.7	1.61	2.07	0.003	-
Sin reactividad a toxoide tetánico	87	23	26.4		(1.28-3.3)		
Conteo de CD ₄ < 500 mm ³	685	198	28.9	0.31	0.28	< 0.001	
Conteo de CD ₄ ≥ 500 mm ³	483	287	59.4		(0.22-0.36)		
Con síntomas	800	292	36.5		0.52	< 0.001	
Sin síntomas	368	193	52.5	0.69	(0.4-0.6)	0.000	-
Con antivirales	143	47	32.9	0.77	0.65	.025	
Sin antivirales	1014	433	42.7		(0.45-0.95)		

	n	Reactores a PPD			No reactores a PPD		
		x	DS	x	DS	p**	
Edad	1168	31.2	9.0	30.8	8.5	0.4	
Reactividad a Candidina	1168	3.7	5.9	2.1	4.1	0.0001	
Reactividad a toxoide tetánico	1168	15.5	13.5	10.8	10.0	0.0001	
Conteo de linfocitos CD4	1168	678	438	379	354	0.0001	

* Prueba de Mantel Haenszel

** Prueba de t

CUADRO 16. Variables asociadas a reactividad a PPD (= > 10 mm en VIH negativos, = > 5 mm en VIH positivos) en sujetos infectados por VIH y sujetos no infectados por VIH

Variable	Total	Reactividad a PPD, en VIH positivos		Reactividad a PPD en VIH negativos			OR	p*
		Subtotal	No. %	Subtotal	No. %	%		
Sexo masculino	1030	738	238 32.3	292	175 59.9	0.81	0.2	
Sexo femenino	138	63	23 36.5	75	49 65.3	0.56-1.81		
Edad = >31 años	515	382	122 31.9	133	95 71.4	1.19	0.15	
Edad <31 años	653	419	139 33.2	234	129 55.1	0.93-1.52		
Escolaridad = > secundaria	664	425	136 32.0	239	146 61.1	0.96	0.76	
Escolaridad < secundaria	504	376	125 33.2	128	78 60.9	(0.75-1.24)		
Nivel socioeconómico bajo	165	138	41 29.7	27	21 77.8	1.018	0.9	
Nivel socioeconómico medio/alto	1003	663	220 33.2	340	203 59.7	0.71-1.4		
Consumo de alcohol positivo	636	409	125 30.6	227	137 60.4	0.86	0.2	
Consumo de alcohol negativo	526	387	134 34.6	139	86 61.9	0.67-1.10		
Drogadicción positiva	192	114	28 24.6	78	45 57.7	0.71	0.05	
Drogadicción negativa	975	686	233 34.0	289	179 61.9	0.50-1.0		
Drogadicción I.V. positiva	13	7	1 14.3	6	4 66.7	0.69	0.5	
Drogadicción I.V. negativa	1151	792	260 32.8	359	219 61.0	0.19-2.4		
Prácticas homo/bisexuales	851	636	218 34.3	215	130 60.5	1.21	0.1	
Prácticas heterosexuales	317	165	43 26.1	152	94 61.8	0.91-1.61		
Con cicatriz BCG	952	649	228 35.1	303	197 65.0	2.13	<0.001	
Sin cicatriz BCG	216	152	33 21.7	64	27 42.2	1.5-2.9		
Reactividad a candidina presente	425	239	105 43.9	186	119 64.0	1.7	<0.001	
Reactividad a candidina ausente	743	562	156 27.8	181	105 58.0	1.3-2.2		
Reactividad a toxoide tetánico presente	1081	726	247 34.0	355	215 60.6	1.7	0.03	
Reactividad a toxoide tetánico ausente	87	75	14 18.7	12	9 75.0	1.03-2.9		
Conteo de CD ₄ < 500 mm ³	685	634	167 26.3	51	31 60.8	0.4	<0.001	
Conteo de CD ₄ = > 500 mm ³	483	167	94 58.3	316	193 61.1	0.29-0.52		
Con síntomas	800	588	170 28.9	212	122 57.6	0.6	<0.001	
Sin síntomas	368	213	91 42.7	155	102 65.8	0.4-0.7		
Con antivirales	143	142	46 32.4	1	1 100	1.0	0.97	
Sin antivirales	1014	651	212 32.6	363	221 60.9	0.6-1.5		

	n	VIH positivos					VIH negativos							
		Reactores a PPD			No reactores a PPD		Reactores a PPD			No reactores a PPD		p**		
		x	DS		x	DS	x	DS	x	DS				
Edad	801	31.6	8.9		31.9	8.5	0.7	367	30.8	9.2		26.9	7.7	0.0001
Reactividad a Candidina	801	2.7	4.9		1.7	3.8	0.0016	367	4.7	6.8		3.5	4.9	0.06
Reactividad a toxoide tetánico	801	12.9	10.5		9.3	8.3	0.001	367	18.6	15.9		16.1	13.4	0.1
Conteo de linfocitos CD4	801	461	312		258	224	0.001	367	932	428		839	379	0.03

*Prueba de Mantel Haenszel ajustada

** Prueba de t

CUADRO 17. Variables asociadas a reactividad a PPD (= > 10 mm en VIH negativos, = > 5 mm en VIH positivos) de acuerdo a la presencia de cicatriz de BCG

Variable	PPD positivos con BCG				PPD positivos sin BCG				OR	IC 95%	p*
	Total	Subtotal	No.	%	Subtotal	No.	%				
Sexo masculino	1030	842	363	43.1	188	50	26.6	0.59	0.41-0.85	0.005	
Sexo femenino	130	110	62	56.4	28	10	35.7				
Edad = > 31 años	515	375	173	46.1	140	44	31.4	1.17	0.92-1.49	0.1	
Edad < 31 años	653	577	252	43.7	76	16	21.1				
Escolaridad < secundaria	664	565	255	45.1	117	33	28.2	1.05	0.82-1.34	0.7	
Escolaridad = > secundaria	504	387	170	43.9	99	27	27.3				
Nivel socioeconómico bajo	165	123	46	37.4	42	16	38.1	0.87	0.62-1.22	0.4	
Nivel socioeconómico medio/alto	1003	829	379	45.7	174	44	25.3				
Consumo de alcohol positivo	636	519	228	43.9	117	34	29.1	0.97	0.76-1.23	0.8	
Consumo de alcohol negativo	526	429	195	45.5	97	25	25.8				
Drogadicción positiva	192	156	63	40.4	36	10	27.8	0.83	0.60-1.15	0.2	
Drogadicción negativa	975	796	362	45.5	179	50	27.9				
Drogadicción I.V. positiva	13	11	4	36.4	2	1	50	0.86	0.28-2.5	0.7	
Drogadicción I.V. negativa	1151	938	420	44.8	213	59	27.7				
Prácticas homo/bisexuales	851	710	311	43.8	141	37	26.2	0.86	0.66-1.12	0.2	
Prácticas heterosexuales	317	242	114	47.1	75	23	30.7				
Con anticuerpos anti-VIH	952	649	228	35.1	152	33	21.7	0.30	0.23-0.39	<0.001	
Sin anticuerpos anti-VIH	216	303	197	65.0	64	27	42.2				
Reactividad a candidina presente	425	345	190	55.1	80	34	42.5	2.09	1.63-2.66	<0.001	
Reactividad a candidina ausente	743	607	235	38.7	136	26	19.2				
Reactividad a toxoide tetánico presente	1081	883	405	47.9	198	57	28.8	2.06	1.27-3.36	0.003	
Reactividad a toxoide tetánico ausente	87	69	20	29.0	18	3	16.7				
Conteo de CD ₄ < 500 mm ³	952	544	173	31.8	141	25	17.7	0.3	0.22-0.36	<0.001	
Conteo de CD ₄ = > 500 mm ³	216	408	252	61.8	75	35	46.7				
Con síntomas	800	638	249	39.0	162	43	26.5	0.53	0.41-0.68	<0.001	
Sin síntomas	368	314	176	56.1	54	17	31.5				
Con antivirales	143	40	-	-	11	-	-				
Sin antivirales	1014	912	425	46.6	205	60	29.3				

	Con BCG						Sin BCG					
	Reactores a PPD			No reactores a PPD			Reactores a PPD			No reactores a PPD		
	n	x	DS	x	DS	p**	n	x	DS	x	DS	p**
Edad	952	30.2	8.0	29.4	6.8	0.09	216	38.8	12.0	35.8	11.7	0.1
Reactividad a Candidina	952	3.6	6.0	2.0	4.1	0.0001	216	4.2	4.8	2.2	4.2	0.005
Reactividad a toxoide tetánico	952	15.6	13.4	10.9	10.4	0.001	216	15.3	14.3	10.3	8.4	0.01
Conteo de linfocitos CD4	952	681	434	381	349	0.0001	216	658	475	376	374	0.001

*Prueba de Mantel Haenszel ajustada

** Prueba de t

CUADRO 18. Variables asociados a reactividad a PPD en los participantes del estudio

Variable		Total	Reactores a PPD		RM IC%	p	RM IC%	p
			No.	%	No ajustado	Ajustado		
CD4	≥500	483	287	59.4	3.6	<.001	2.6	<.001
	<500	685	198	28.9	(2.8-4.6)		(1.9-3.6)	
Cicatriz de BCG	Si	952	425	44.6	2.1	<.001	2.3	<.001
	No	216	60	27.8	(1.5-2.9)		(1.6-3.2)	
Anticuerpos anti-VIH-1	neg	367	224	61.0	3.2	<.001	1.9	<.001
	pos	801	261	32.6	(2.5-4.1)		(1.3-2.6)	
Edad =>31	Si	515	217	42.1	1.04	0.15	1.5	0.004
	No	653	268	41.0	(0.82-1.32)		(1.1-1.9)	
Sexo	Fem	138	72	52.7	1.8	0.007	1.1	0.5
	Masc	1030	413	40.1	(1.3-2.7)		(0.8-1.7)	

CUADRO 19. Comparación entre población anérgica y población no anérgica

	Total	Anérgicos n=51 (%)	No anérgicos n=1117 (%)	OR	IC	p*
Sexo masculino	1030	47 (4.6)	983 (95.4)	1.60	0.56-4.51	0.36
Sexo femenino	138	4 (2.9)	134 (97.1)			
Edad > 31 años	515	23 (4.5)	492 (95.5)	1.04	0.59-1.83	0.88
Edad < 31 años	653	28 (4.3)	625 (95.7)			
Escolaridad mayor a secundaria	664	22 (3.3)	642 (96.7)	0.6	0.31-0.98	0.04
Escolaridad menor a secundaria	504	29 (5.8)	475 (94.2)			
Nivel socioeconómico bajo	165	12 (7.3)	153 (92.7)	1.9	0.9-3.7	0.04
Nivel socioeconómico medio/alto	1003	39 (3.9)	964 (96.1)			
Consumo de alcohol positivo	636	21 (3.3)	615 (96.7)	0.56	0.31-0.99	0.04
Consumo de alcohol negativo	526	30 (5.7)	496 (94.3)			
Drogadicción positiva	192	5 (2.6)	187 (97.4)	0.54	0.21-1.37	0.19
Drogadicción negativa	975	46 (4.7)	929 (95.2)			
Drogadicción I.V positiva	13	0 (0)	13 (100)	-	-	-
Drogadicción I.V negativa	1151	51 (4.4)	1100 (95.6)			
Prácticas homo-sexuales o bisexuales	851	38 (4.5)	813 (95.5)	1.09	0.55-2.19	0.7
Prácticas heterosexuales	317	13 (4.1)	304 (95.9)			
Con cicatriz de BCG	952	40 (4.2)	912 (95.8)	0.81	0.41-1.62	0.56
Sin cicatriz de BCG	216	11 (5.1)	205 (94.9)			
Con anticuerpos anti-VIH	801	49 (6.1)	752 (93.9)	11.89	3.8-36.52	<0.001
Sin anticuerpos anti-VIH	367	2 (0.5)	365 (99.5)			
Conteo de linfocitos CD4 < 500	685	48 (7.0)	637 (92.9)	12.05	3.7-38.9	<0.001
Conteo de linfocitos CD4 > 500	483	3 (0.6)	480 (99.4)			
Con síntomas	800	43 (5.4)	757 (94.6)	2.6	1.2-5.5	0.01
Sin síntomas	368	8 (2.2)	360 (97.8)			
Con antivirales	143	13 (9.1)	130 (90.9)	2.6	1.3-4.9	0.004
Sin antivirales	1014	38 (3.8)	976 (96.3)			
	n	x (DS)	n	x (DS)	p**	
Edad	51	31.80 (±7.8)	1117	30.98 (±8.9)	0.51	
Conteo de linfocitos CD ₄	51	210 (±221)	1117	517 (±420)	0.0000	

* Prueba de Mantel Haenszel

** Prueba de t

CUADRO 20. Variables asociadas a anergia en los participantes del estudio

Variable		Total		Anérgicos		RM IC 95 % no ajustado	p	RM IC 95 %	p
		No.	%	No.	%				
Anticuerpos anti-VIH-1	Positivo	801	69	49	6.1	11.9 3.8-36.5	<0.001	6.3 1.5-27.6	0.01
	Negativo	367	31	2	0.5				
Conteo de linfocitos CD4	<200	318	27	29	9.1	3.7 2.1-6.6	<.01	2.1 1.2-3.9	0.01
	>200	850	73	22	2.6				
Sintomatología	Presente	800	69	43	5.4	2.6 1.2-5.5	0.01	1.9 0.9-4.3	0.09
	Ausente	368	31	8	2.2				
Antivirales	Si	143	12	13	9.1	2.6 1.3-4.9	0.004	1.5 0.8-2.9	0.2
	No	1014	88	38	3.8				
Nivel socioeconómico	Bajo	165	14	12	7.3	1.9 0.9-3.7	0.04	1.3 0.7-2.6	0.4
	Medio/alto	1003	86	39	3.9				
Escolaridad mayor a secundaria	Si	664	57	22	3.3	0.6 0.3-0.9	0.04	0.7 0.4-1.2	0.2
	No	504	43	29	5.8				
Consumo de alcohol	Si	636	55	21	3.3	0.6 0.3-0.9	0.04	0.6 0.3-1.1	0.1
	No	526	45	30	5.7				

CUADRO 21. Frecuencia de tuberculosis en la población de estudio

Población	No. de sujetos	%
Acceptantes a participar	2083	(100)
Sujetos sin tuberculosis	1975	(94.8)
Caso de tuberculosis	108	(5.18)
Tuberculosis previa	25	(1.25)
Tuberculosis confirmada	29	(1.4)
Tuberculosis probable	4	(0.2)
Tuberculosis posible	50	(2.4)

Tuberculosis previa: Antecedente de haber padecido tuberculosis en el pasado o haber recibido medicamentos antituberculosos por más de dos meses.

Tuberculosis confirmada: Cultivo positivo a *M tuberculosis*.

Tuberculosis probable: Anormalidades en dos o más de los siguientes estudios: (Historia clínica, telerradiografía de tórax o baciloscopia de expectoración).

Tuberculosis posible: Anormalidad compatible con tuberculosis en uno de los siguientes estudios: (Historia clínica, telerradiografía de tórax o baciloscopia de expectoración).

CUADRO 22. Forma de diagnóstico de tuberculosis (confirmada y probable) en 34 pacientes

Historia clínica	Rx de tórax	Baciloscofia	Cultivo	Subtotal
Anormal	Normal	Negativa	<i>M tuberculosis</i>	13
Normal	Normal	Negativa	<i>M tuberculosis</i>	6
Anormal	Anormal	Negativa	<i>M tuberculosis</i>	3
Anormal	Anormal	Positiva	<i>M tuberculosis</i>	3
Anormal	Normal	Positiva	<i>M tuberculosis</i>	4
Anormal	Normal	Positiva	Negativo	1
Anormal	Anormal	Negativa	Negativo	2
Anormal	Normal	Positiva	Negativo	1
			Total	33

CUADRO 23. Características clínicas en pacientes con tuberculosis (confirmada y probable)
n= 34 pacientes

	No
Clínicas (n=26)	
Fiebre	12
Tos	10
Diarrea	7
Pérdida de peso	13
Radiológicas (n=33)	
Normal	25
Infiltrados pulmonares	2
Miliar	1
Imagen cavitaria	1
Otro	4
Microbiológicas (n=18)	
<i>M. tuberculosis</i> sensible	9
<i>M. tuberculosis</i> resistente a uno o más antimicrobianos	8
<i>M. tuberculosis</i> resistente a isoniacida y rifampicina	5

CUADRO 24. Sintomatología en los pacientes con tuberculosis confirmada y probable comparada con los pacientes no tuberculosos

Síntoma	Pacientes con Tb		Sujetos sin Tb		OR	p
	n/total	%	n/total	%		
Fiebre	12/32	37.5	195/1931	10.1	5.3 (2.6-11.1)	<0.001
Tos	10/32	31.3	232/1931	12.0	3.3 (1.6-7.1)	0.001
Pérdida de peso	13/32	40.6	269/1931	13.9	4.2 (2.06-8.7)	<0.001
Diarrea	7/32	21.9	259/1931	13.4	1.8 (0.8-4.2)	0.2

CUADRO 25. Características socioeconómicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con tuberculosis confirmada y probable usuarios de centros de detección de infección por VIH

Característica	No/Total	%	
Sexo masculino	29/32	90.6	
Edad mayor de 31 años	18/32	56.3	
Estudios de secundaria o más	14/31	45.2	
Nivel socioeconómico bajo	7/29	24.1	
Consumo de alcohol	14/29	48.3	
Drogadicción	2/29	6.9	
Drogadicción I.V.	0/29	0	
Prácticas homosexuales o bisexuales	22/32	68.8	
Cicatriz de BCG	25/30	83.3	
Anticuerpos anti-VIH	26/33	78.8	
Reactividad a PPD	12/26	46.2	
Reactividad a candidina	4/26	15.4	
Reactividad a toxoide tetánico	24/26	92.3	
Anergia cutánea	2/26	7.7	
Conteo de CD ₄ (menor de 500 cels/mm ³)	21/30	70.0	
Con sintomatología clínica	21/28	75.0	
Con antivirales	1/22	4.5	
	n	x	DS
Edad	32	32.1	8.4
Reactividad a PPD	26	6.04	7.7
Reactividad a candidina	26	0.7	1.7
Reactividad a toxoide tetánico	26	8.8	6.1
Conteo de CD ₄	30	322.8	368.7

Cuadro 26. Comparación entre población con tuberculosis (confirmada o probable) (n=34) versus población no tuberculo (n=1975)

Variable	Pacientes con TB,		Sujetos sin TB		OR	p*	Poder del estudio
	No.	%	No.	%			
Sexo masculino	29	90.6	1687	87.4	1.4	0.6	0.06
Sexo femenino	3	9.4	243	12.6	0.4-4.6		
Edad >=31 años	18	56.3	786	40.7	1.9	0.08	0.43
Edad <31 años	14	43.7	1143	59.3	0.9-3.7		
Escolaridad > secundaria	14	45.2	1052	56.0	0.6	0.2	0.22
Escolaridad < secundaria	17	54.8	827	44.0	0.3-1.3		
Nivel socioeconómico bajo	7	24.1	256	13.9	2.0	0.11	0.38
Nivel socioeconómico medio/alto	22	75.9	1579	86.1	0.8-4.6		
Consumo de alcohol positivo	14	48.3	830	52.6	0.8	0.6	0.08
Consumo de alcohol negativo	15	51.7	747	47.4	0.4-1.7		
Drogadicción positiva	2	6.9	244	15.4	0.4	0.2	0.16
Drogadicción negativa	27	93.1	1340	84.6	0.09-1.7		
Drogadicción I.V. positiva	0	0	15	0.9	-	-	-
Drogadicción I.V. negativa	29	100	1565	99.1	-	-	-
Prácticas homo/bisexuales	22	68.8	1329	70.8	0.9	0.8	0.06
Prácticas heterosexuales	10	31.2	547	29.2	0.4-2.0		
Con cicatriz BCG	25	83.3	1409	83.3	1.0	0.9	0.05
Sin cicatriz BCG	5	16.7	282	16.7	0.4-2.6		
Con anticuerpos antiVIH	26	78.8	1189	60.2	2.5	0.03	0.60
Sin anticuerpos anti VIH	7	20.6	786	39.8	4.4-5.6		
Reactividad a PPD presente	12	46.2	747	44	1.0	0.8	0.06
Reactividad a PPD ausente	14	53.8	950	56	0.5-2.4		
Reactividad a candidina presente	4	15.4	621	36.8	.3	.02	0.65
Reactividad a candidina ausente	22	84.6	1065	63.2	0.1-0.9		
Reactividad a toxoide tetánico presente	24	92.3	1560	92.6	0.9	0.9	0.05
Reactividad a toxoide tetánico ausente	2	7.7	125	7.4	0.2-4.1		
Conteo de CD ₄ <500 mm ³	21	70.0	953	54.2	2.0	0.08	0.40
Conteo de CD ₄ ≥500 mm ³	9	30.0	804	45.8	.9-4.3		
Con síntomas	21	75.0	1021	66.7	1.5	0.3	0.13
Sin síntomas	7	25.0	510	33.3	0.6-3.5		
Con anergia cutánea	2	7.7	65	3.8	2.1	0.3	0.27
Sin anergia cutánea	24	92.3	1627	96.2	0.5-9.0		
Con antivirales	1	4.6	161	10.4	.41	0.4	0.05
Sin antivirales	21	95.4	1384	89.6	.01-2.6		

	n	x	DS +/-	n	x	DS +/-	P**	Poder del estudio
Edad	32	32.1	8.4	1929	30.4	8.9	.3	0.18
PPD (mm)	26	6.0	7.7	1697	7.7	9.4	0.3	0.14
Toxoide (mm)	26	8.8	6.1	1685	12.6	11.3	0.004	0.39
Candidina (mm)	26	0.7	1.7	1686	2.8	5.2	0.001	0.49
Conteo de CD ₄	30	322.8	368.7	1757	533.5	412	0.004	0.79

* Prueba de Mantel Haenszel, ** Prueba de t.

CUADRO 27. Comparación entre población con tuberculosis (confirmada y probable) (n=27) contra población no tuberculosa en sujetos infectados por VIH

Variable	Pacientes con TB.		Sujetos sin TB		OR	p*	Poder del estudio
	No.	%	No.	%			
Sexo masculino	22	88.0	1072	92.4	0.6 0.2-2.0	0.4	0.18
Sexo femenino	3	12.0	88	7.6			
Edad = >31 años	15	60.0	529	45.6	1.8 0.8-4.0	0.2	0.30
Edad <31 años	10	40.0	632	54.4			
Escolaridad = >secundaria	11	45.8	586	52.5	0.8 0.3-1.7	0.5	0.10
Escolaridad <secundaria	13	54.2	531	47.5			
Nivel socioeconómico bajo	5	21.7	185	17.0	1.4 0.5-1.7	0.5	0.11
Nivel socioeconómico medio/alto	18	78.6	905	83.0			
Consumo de alcohol positivo	10	43.5	501	49.7	0.8 0.3-1.8	0.6	0.09
Consumo de alcohol negativo	13	56.5	508	50.3			
Drogadicción positiva	1	4.4	140	13.8	0.3 0.03-2.1	0.2	0.13
Drogadicción negativa	22	95.6	873	86.2			
Drogadicción I.V. positiva	0	0	7	0.7	-	-	-
Drogadicción I.V. negativa	23	100	1005	99.3			
Prácticas homo/bisexuales	16	64.0	910	81.0	0.4 0.2-1.0	0.03	0.56
Prácticas heterosexuales	9	36.0	213	19.0			
Con cicatriz BCG	18	78.3	853	81.6	0.8 0.3-2.2	0.7	0.08
Sin cicatriz BCG	5	21.7	192	18.4			
Reactividad a PPD presente	9	40.9	362	34.3	1.3 0.6-3.1	0.5	0.10
Reactividad a PPD ausente	13	59.1	694	65.7			
Reactividad a candidina presente	3	13.6	307	29.4	0.4 0.1-1.3	0.1	0.32
Reactividad a candidina ausente	19	86.4	738	70.6			
Reactividad a toxoide tetánico presente	20	91.9	943	90.2	1.1 0.2-4.7	0.9	0.04
Reactividad a toxoide tetánico ausente	2	9.1	102	9.8			
Anergia	2	9.1	61	5.8	1.6 0.4-0.7	0.5	0.16
No anergia	20	90.9	990	94.2			
Conteo de CD ₄ <500 mm ³	20	83.3	857	78.2	1.4 0.5-4.1	0.5	0.07
Conteo de CD ₄ ≥500 mm ³	4	16.7	239	21.8			
Con síntomas	16	72.7	719	72.8	0.9 0.4-2.6	0.9	0.05
Sin síntomas	6	27.3	269	27.2			
Con antivirales	1	5.9	160	16.1	0.33 0.1-2.13	0.3	0.10
Sin antivirales	16	94.1	834	83.9			

	n	x	DS +/-	n	x	DS +/-	P**	Poder del estudio
Edad	25	33.28	8.4	1161	31.4	8.6	0.3	0.17
PPD (mm)	22	4.63	6.4	1056	4.8	8.0	0.93	0.05
Toxoide (mm)	22	8.6	6.6	1045	10.3	8.9	0.3	0.14
Candidina (mm)	22	0.5	1.4	1045	2.1	4.6	0.001	0.29
Conteo de CD ₄	24	185.3	243.9	1096	331	270.4	0.008	0.73

* Prueba de Mantel Haenszel ** Prueba de t

CUADRO 28. Variables asociados a tuberculosis probable o confirmada

Variable	Total	Pacientes con tuberculosis		RM IC 95%		p	RM IC 95%		p
		No.	%	No ajustado	Ajustado				
Anticuerpos anti-VIH-1	pos	1215	26	2.1	2.5	0.03	2.5	0.05	
	neg	793	7	0.9	4.1-5.6		1.0-6.5		
Nivel socio-económico	bajo	263	7	2.6	2.0	0.11	1.8	0.2	
	alto	1601	22	1.4	0.8-4.6		0.8-4.3		
Prácticas HeteroPrácticasHomo/bi	Hetero	557	10	1.8	1.1	0.8	1.4	0.4	
	Homo/bi	1351	22	1.6	0.5-2.5		0.6-3.1		
Edad =>31	Sí	804	18	2.2	1.9	0.08	1.6	0.2	
	No	1157	14	1.2	0.9-3.7		0.8-3.4		

CUADRO 29. Variables asociadas a tuberculosis probable o confirmada

Variable	Total	Pacientes con tuberculosis		RM IC 95%		p	RM IC 95%		p
		No.	%	No ajustado	Ajustado				
Linfocitos <200	438	17	3.8	4.18	<0.01	3.8	0.01		
CD4 >200	1349	13	1.0	1.9-9.2		1.3-7.6			
Nivel socio-económico	bajo 263	7	2.6	2.0	0.11	1.7	0.2		
	alto 1601	22	1.4	0.8-4.6		0.7-4.2			
Anticuerpos anti-VIH-1	pos 1215	26	2.1	2.5	0.03	1.4	0.6		
	neg 793	7	0.9	4.1-5.6		0.4-4.4			
Prácticas Hetero	557	10	1.8	1.1	0.8	0.97	0.9		
Prácticas Homo/bi	1351	22	1.6	0.5-2.5		0.4-2.4			
Edad =>31	Si 804	18	2.2	1.9	0.08	1.4	0.4		
Edad <31	No 1157	14	1.2	0.9-3.7		0.6-3.0			

Figura 1. Distribución de la reactividad de PPD de acuerdo a serología anti-VIH y conteo de linfocitos CD4+ (cél/mm³)

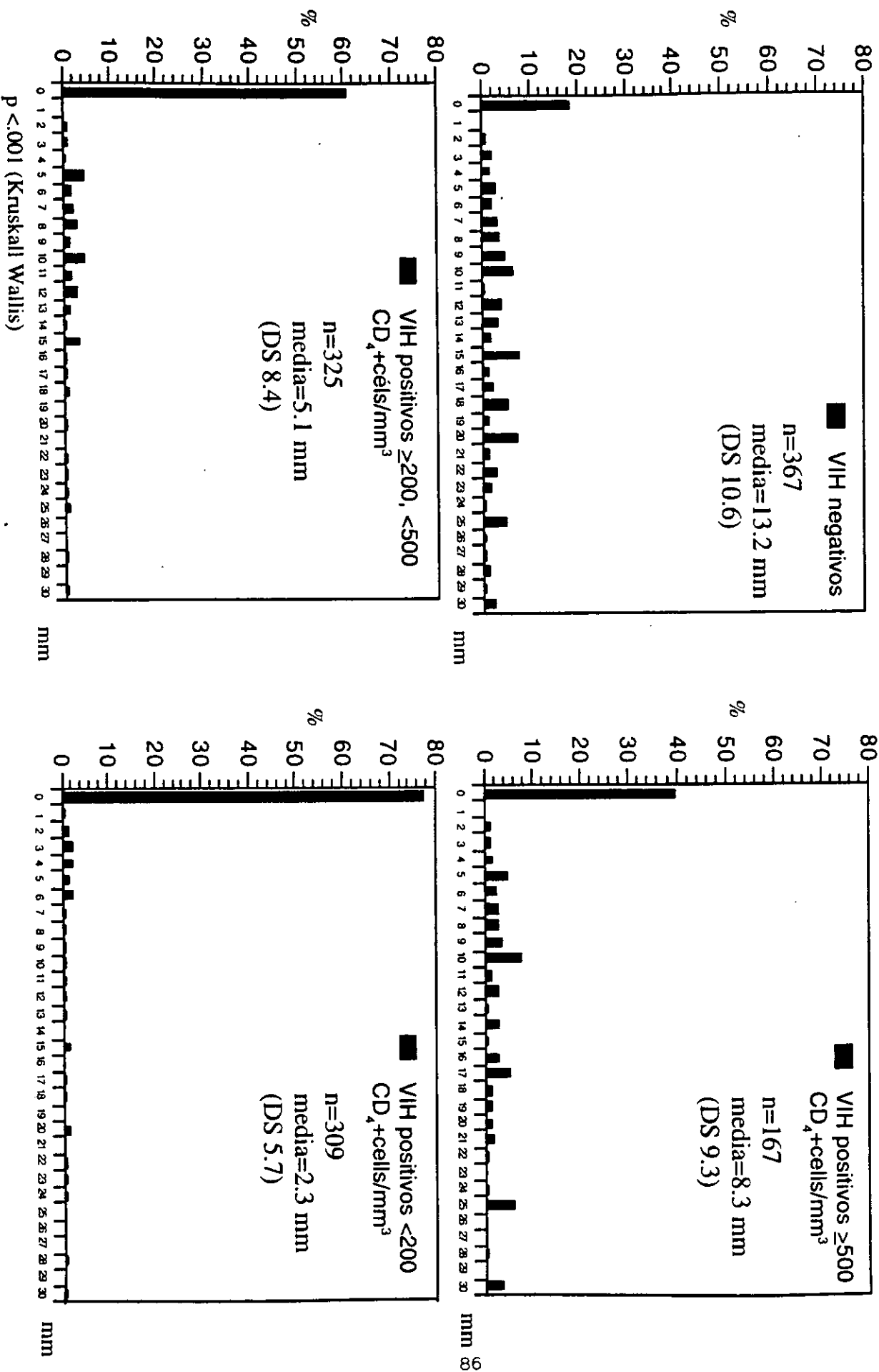


FIGURA 2
REACTIVIDAD A PPD DE ACUERDO A NIVEL DE LINFOCITOS CD4+ Y ESTADO SEROLOGICO A VIH

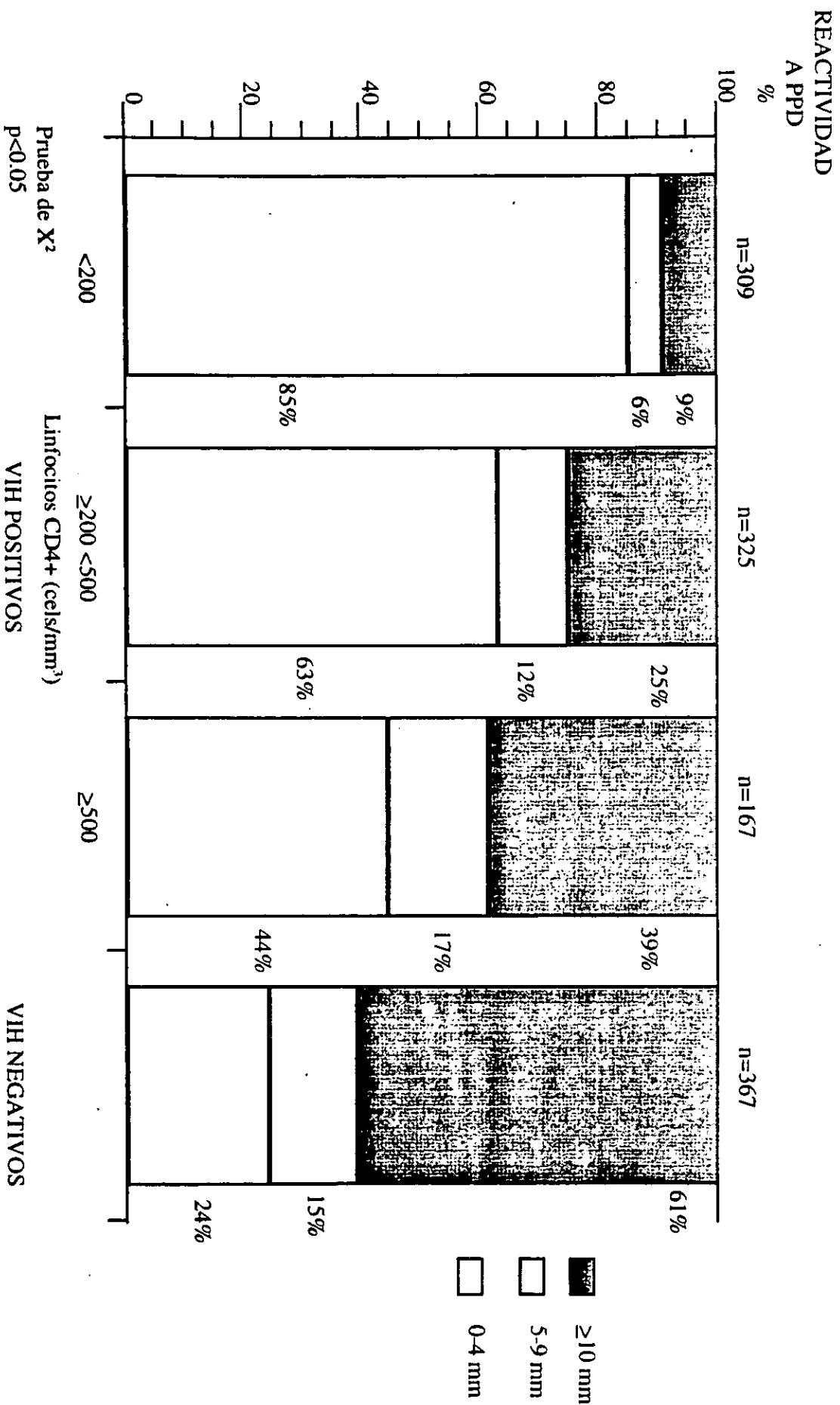
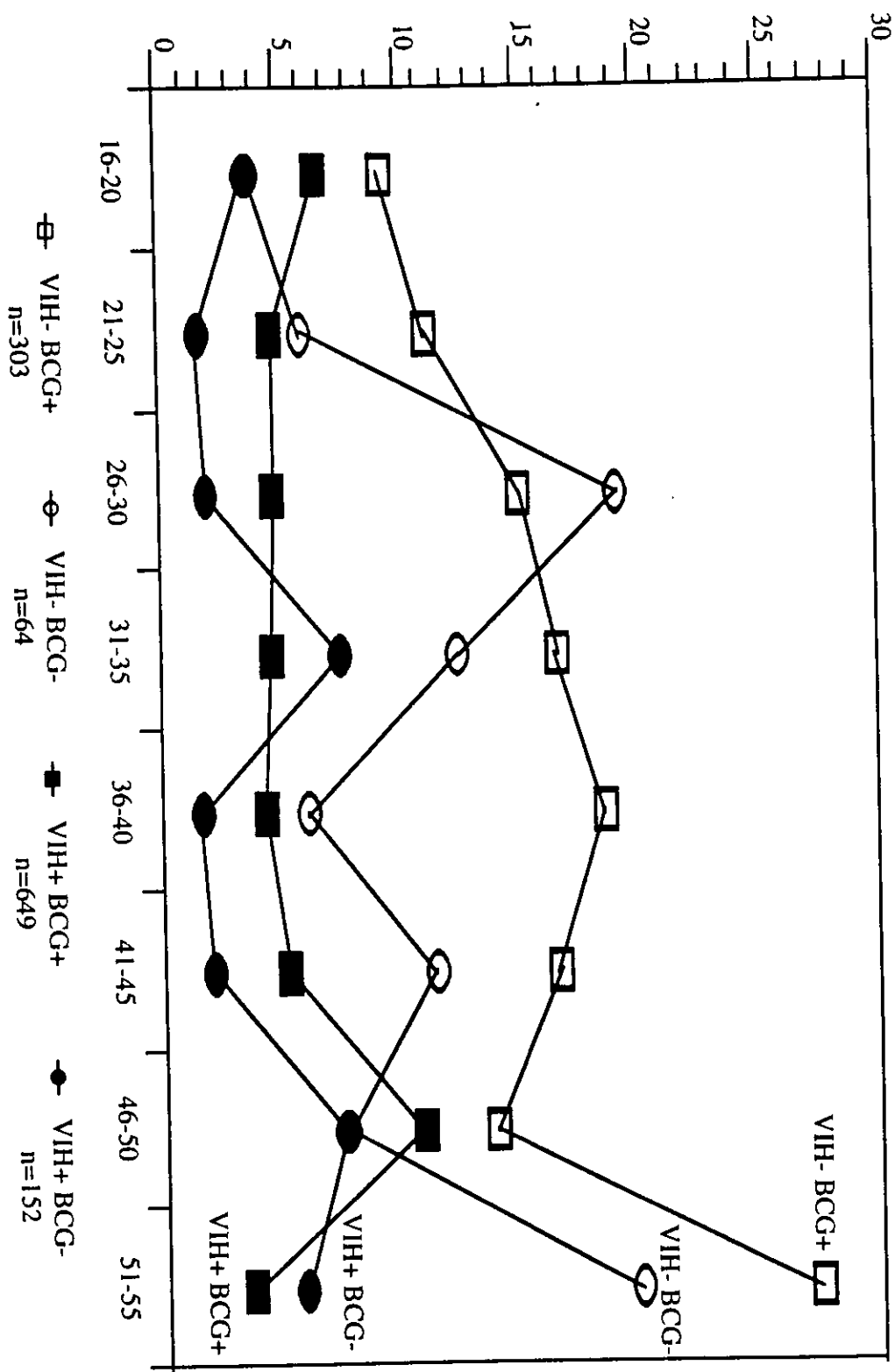


FIGURA 3
DISTRIBUCION DE INDURACION A PPD DE ACUERDO A ESTADO SEROLOGICO A VIH, ANTECEDENTE
VACUNAL A BCG POR GRUPOS DE EDAD



H. Discusión

En las primeras dos secciones de este capítulo se discuten los aspectos relacionados a los dos objetivos de este trabajo. Se ha incluido una sección de comentarios adicionales en la cual se discuten resultados no relacionados con los dos objetivos principales.

H.1. Evaluar la utilidad de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa en sujetos infectados por VIH.

La prevalencia de reactividad a PPD en sujetos no infectados por VIH encontrada en este estudio es comparable a la que se ha encontrado en otros estudios de prevalencia de PPD realizados en México anteriormente. En 1962 se realizó una encuesta nacional que investigó la reacción a la tuberculina en 170,000 personas encontrando reactividad en 42.7% de la población (34). En otro estudio realizado más recientemente se encontró 40% de respuesta al PPD en adultos jóvenes masculinos (36) y en un estudio realizado en personal de salud se encontró prevalencia de reactividad a la tuberculina en 70% de 175 personas (55). La proporción de sujetos reactivos a PPD en población no infectada por VIH encontrada en este estudio es alta y similar a la descrita en estudios realizados en países en desarrollo como Haití (43), Brasil (45) y Uganda (48), y subraya la magnitud de la tuberculosis en esta región y la necesidad de implementar medidas de control. El programa de prevención y control de la tuberculosis en México se basa en vacunación con BCG al nacimiento, quimioprofilaxis a contactos, diagnóstico y tratamiento oportunos de

acuerdo a los lineamientos señalados por la Organización Mundial de la Salud (24). Este país tiene además la particularidad de haber logrado coberturas muy altas de vacunación por vacuna de bacilo de Calmette y Guerin (BCG), de uso generalizada desde 1965 y mayores a 95% en 1993 (56), lo cual dificulta la interpretación de la reactividad a tuberculina en sujetos vacunados. En este contexto, se consideró importante evaluar la utilidad de la aplicación de la tuberculina en este grupo.

La prueba de tuberculina es la mejor herramienta de la que se dispone para diagnosticar infección por *M tuberculosis*. Sin embargo en su interpretación se deben considerar las características de sensibilidad y especificidad de la prueba misma, la población que se estudia y el tipo de pacientes a quienes se le aplica (57). La ausencia de reactividad en sujetos infectados por VIH puede deberse a anergia y no a ausencia de infección por *M tuberculosis* (26). Considerando la menor reactividad a los antígenos aplicados por vía subcutánea que presentan los sujetos infectados por VIH se ha recomendado que el nivel de corte utilizado se reduzca a 5mm (20) o incluso a 2 mm (46) y que se utilicen otros alérgenos cutáneos para identificar individuos anérgicos (30).

Los resultados de este estudio señalan que la utilización de PPD en los sujetos infectados por VIH, ambulatorios, que acuden a solicitar prueba de detección de infección por VIH, subestima la reactividad por PPD, encontrada en sujetos no infectados por VIH provenientes de la misma población. El disminuir el nivel de corte de 5mm a 2 mm no mejoró la sensibilidad de la prueba. La diferencia se debió no solamente a un número

mayor de sujetos que no tuvieron respuesta al antígeno, sino también a respuesta disminuida en aquéllos sujetos que tuvieron resultados positivos. Estos datos contrastan con los resultados de Johnson (43), quien en un estudio realizado en Haití, encontró que la reactividad a PPD era ligeramente mayor en sujetos infectados por VIH que en los no infectados.

Se ha recomendado la utilización de otros alérgenos cutáneos para diferenciar la no reactividad a tuberculina debida a ausencia de infección o a anergia (26), ya que la respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada refleja la capacidad del organismo para montar una respuesta inmune contra antígenos externos de organismos invasores. La no respuesta a la administración de tres alérgenos cutáneos se ha interpretado como incapacidad de montar una respuesta cutánea y la respuesta a uno de los alérgenos en ausencia de reactividad a la tuberculina se ha interpretado como ausencia de infección por *M tuberculosis*. Los datos de este estudio apoyan la existencia de anergia específica a la tuberculina sin que necesariamente exista anergia generalizada, lo cual ha sido informado por otros autores (58). Encontramos que la utilización de candidina y toxoide tetánico no es útil en este contexto para diferenciar la ausencia de reactividad a tuberculina ocasionada por la inmunodeficiencia asociada al VIH de la ocasionada por ausencia de infección latente por *M tuberculosis*. Después de excluir a los sujetos anérgicos considerando dos niveles de corte para candidina y toxoide tetánico, los sujetos infectados por VIH continuaron presentando menor reactividad a PPD que los sujetos no infectados por VIH. La utilidad de las pruebas de anergia ha sido cuestionada recientemente y su uso para guiar

la administración de la quimioprofilaxis antituberculosa se ha descontinuado en los Estados Unidos (59).

La falta de utilidad del panel de anergia en los sujetos infectados por VIH se debió a que la mayoría de los sujetos respondió a toxoide tetánico, considerando tanto el nivel de corte de 2 mm como el de 5 mm. Debido a ello, se utilizó uno solo de los alérgenos en combinación con la tuberculina para evaluar si mediante la utilización de dos alérgenos solamente se lograba obtener reactividad semejante a la de los individuos no infectados por VIH. Se encontró que la combinación de candidina con nivel de corte a 2 mm o a 5 mm y el PPD con nivel de corte a 2 mm permitió obtener reactividad en los sujetos infectados por VIH semejante a la observada en los individuos no infectados por VIH. Esto significa que si se aplica PPD y candidina, pueden considerarse como infectados por *M tuberculosis* los individuos que tengan reactividad a PPD por arriba de 2 mm y que tengan más de 2 mm de induración a candidina. Sin embargo, esto significa excluir a la tercera parte de los sujetos, los que no responden a candidina, y que en este estudio representó el 33%, lo cual limita la utilidad práctica de esta recomendación.

Por otro lado, el conteo de linfocitos CD4+, utilizando un nivel de corte de 500 células/mm, permitió discriminar entre la ausencia de reactividad a la tuberculina debida a la ausencia de infección por *M. tuberculosis* o a inmunodeficiencia. Esto ocurrió a pesar de que las curvas de distribución de PPD fueron diferentes entre los sujetos no infectados por VIH y los sujetos infectados por VIH cuyo conteo de linfocitos CD4+ estuvo por arriba de 500 céls/mm³. Por lo tanto, el conteo de linfocitos CD4+ es útil en nuestro

medio para interpretar la reactividad a la tuberculina. Sin embargo, la disponibilidad de linfocitos CD4+ en México y en la mayoría de los países en desarrollo es limitada.

Este mismo nivel de corte de linfocitos CD4+ también permitió discriminar la reactividad a candidina y a toxoide tetánico. Los individuos infectados por VIH con niveles de linfocitos CD4+ por arriba de 500 cels/mm³ tuvieron reactividad a candidina y a toxoide tetánico semejantes a las observadas en los individuos no infectados por VIH.

La mayor limitante del estudio fue la autoselección de los sujetos, por lo que nuestros datos pueden no ser generalizables a la población infectada por VIH. Encontramos que la mayoría de los sujetos estudiados tuvieron niveles bajos de conteos de linfocitos CD4+, si bien el número de individuos anérgicos fue bajo aún considerando dos niveles de corte para candidina y toxoide tetánico (2 mm y 5mm). La población que estudiamos fue ambulatoria, y se seleccionó entre los sujetos que solicitaron realizarse la prueba de detección de anticuerpos anti-VIH en las unidades instaladas con este propósito. Los sujetos que completaron el proceso de selección pudieron haberse seleccionado de entre aquéllos con mayor tiempo de saberse infectados por el virus o con sintomatología y por lo tanto con mayor grado de inmunodeficiencia. También se pudieron haber seleccionado pacientes para quienes el servicio proporcionado por estos centros constituyó la única opción de atención y que no tienen acceso a otros tratamientos (por ejemplo, antivirales) y más interesados en participar en un ensayo clínico de quimioprofilaxis antituberculosa. Sin embargo, esta población con mayor grado de inmunodeficiencia es la que se encuentra en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (19) y la que resultaría más beneficiada por la

administración de quimioprofilaxis. Desde el punto de vista operacional, es importante considerar que relativamente pocos sujetos regresaron a los centros de detección de VIH para completar el número requerido de visitas, lo cual dificultó tanto la administración como la interpretación de las pruebas cutáneas que se aplicaron. Solamente pudimos reclutar 23% de todos los sujetos que acudieron a los centros a solicitar prueba de VIH. Sin embargo, las tasas de adherencia fueron mayores en los sujetos infectados por VIH que en los sujetos no infectados (36% vs 13%). Una explicación puede encontrarse en el hecho de que justamente los sujetos ya infectados tienen mayor probabilidad de regresar a los centros en demanda de servicios.

Otro punto a discutir es la comparabilidad entre el grupo de sujetos infectados por VIH y los no infectados por VIH que aceptaron participar en el estudio. Si bien fueron reclutados a partir de la población que acudió a solicitar servicio a los centros de detección, encontramos diferencias en ambos grupos. El grupo de individuos infectados fue de mayor edad, proveniente de nivel socioeconómico más bajo, con menores niveles de escolaridad y con mayor frecuencia refirió prácticas sexuales con otros hombres. Varias de estas características (edad, prácticas sexuales con otros hombres) se han descrito en nuestro medio como asociadas a la infección por VIH (5). Sin embargo, también determinan una mayor probabilidad de exposición a tuberculosis, particularmente la edad y el nivel socioeconómico más bajo (60), lo cual aumentaría la probabilidad de que la población infectada por VIH hubiera tenido mayor exposición a tuberculosis. Por otro lado, ambas poblaciones fueron comparables en cuanto a la frecuencia de hallazgo de cicatriz por vacunación con BCG.

Las variables que encontramos asociadas con reactividad a PPD fueron un menor grado de inmunodeficiencia determinado por los conteos de linfocitos CD4+ mayores a 500 cel/mm³, la presencia de cicatriz de BCG, la ausencia de infección por VIH y mayor edad. Los resultados de este estudio coinciden con los obtenidos en un estudio de 1171 sujetos infectados por VIH y 182 personas no infectadas por VIH, realizado en varias ciudades de los Estados Unidos (61), en el cual se encontró que la seropositividad a VIH y los conteos bajos de linfocitos CD4 se asociaron inversamente a la reactividad a PPD. Estos autores encontraron que la edad y el antecedente de vacunación a BCG se asoció también a una respuesta positiva a PPD. Estos resultados han sido corroborados en México en personal de salud hospitalario (55) en quienes también se encontró asociación con edad y vacunación a BCG. En lo que se refiere a edad, este hallazgo ha sido confirmado por otros autores (46) y refleja la mayor probabilidad de exposición a *M. tuberculosis* a mayor edad. Destaca la asociación con vacunación con BCG. Otros autores han encontrado mayor reactividad a la tuberculina en sujetos adultos vacunados al nacimiento con BCG (62,63), aunque también se han encontrado resultados contrastantes (64) que niegan que la vacunación con BCG al nacimiento influya en el resultado de PPD en individuos adultos. Puesto que las coberturas que se logran en México son muy altas (superiores al 95%), desde el punto de vista operacional consideramos que el antecedente vacunal no constituye un obstáculo para guiar la interpretación de la reactividad a la tuberculina. Encontramos que si bien 303/367 (83%) de los sujetos no infectados por VIH tuvieron cicatriz de BCG, 224/367 (61%) tuvieron reactividad a PPD. El hecho de encontrar en el grupo de individuos no vacunados con BCG una tendencia a que la reactividad a PPD se

asociara con edad, , indica que la respuesta a PPD está asociada a una mayor probabilidad de exposición a *M tuberculosis* y que la reactividad a PPD que se encontró refleja infección por *M tuberculosis*.

Desde el punto de vista práctico los resultados de nuestro estudio apoyan el criterio de selección para quimioprofilaxis antituberculosa de la recomendación de la Organización Panamericana de la Salud (22), en el sentido de que se proporcione quimioprofilaxis antituberculosa en todos los sujetos infectados por VIH en zonas con prevalencias altas de infección tuberculosa, independientemente de su respuesta a la tuberculina. En situaciones en las que es posible realizar conteos de linfocitos CD4+, la tuberculina es útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Cuando se dispone de conteos de linfocitos CD4+, la administración de quimioprofilaxis antituberculosa se puede guiar por el resultado de la prueba de PPD, utilizando como nivel de corte la induración \geq a 5 mm en individuos cuyos linfocitos CD4+ estén por arriba de 500 céls/mm³.

La administración extendida de quimioprofilaxis con isoniacida incluiría también a los individuos anérgicos. Recientemente en un estudio realizado en la Ciudad de Nueva York, en individuos anérgicos, infectados por VIH, sin antecedente de exposición reciente a casos de tuberculosis activa, se cuestionó la utilidad de administrar isoniacida como quimioprofilaxis para prevenir tuberculosis en esta población (65). Sin embargo, consideramos que estos resultados y las estrategia de control resultantes no son generalizables a otras áreas como México, donde la prevalencia de reactividad a PPD es

mucho más alta, y por lo tanto la probabilidad de reactivación de tuberculosis en la población infectada por VIH.

La administración extendida de isoniacida tiene implicaciones respecto a la posibilidad de efectos adversos que deben considerarse. Si bien la mayoría de los estudios señala una baja toxicidad (16), en un estudio se ha reportado mayor toxicidad en estos pacientes (66).

Otra circunstancia que debe tomarse en cuenta es la posibilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana (67). Debe subrayarse también la importancia de descartar la presencia de tuberculosis activa en los sujetos a quienes se administre quimioprofilaxis. La administración de isoniacida a pacientes con tuberculosis equivaldría a la administración de monoterapia y llevaría a producir resistencia al medicamento que se administra, isoniacida, y a una rápida diseminación de cepas resistentes a este antimicrobiano.

Asimismo esta medida debe implementarse dentro del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis solamente si no representa un obstáculo para el diagnóstico oportuno y tratamiento de pacientes con tuberculosis. Consideramos que en países como México y otros países latinoamericanos la administración de isoniacida puede realizarse a nivel de los centros de detección de infección por VIH que ya se encuentran funcionando, lo cual disminuiría la carga adicional a los programas de prevención y control de la tuberculosis que representa la administración de isoniacida a pacientes infectados por VIH. Por otro lado, a pesar de que representaría la necesidad de invertir en capacitación de personal y adquisición de suministros, debe tenerse en cuenta que la quimioprofilaxis para tuberculosis puede representar la medida única más útil y de bajo costo para prolongar la vida sana de personas infectadas por VIH (68).

Este estudio ha documentado que la aplicación de la tuberculina para diagnosticar infección tuberculosa es útil solamente en individuos con conteos de linfocitos CD4+ por arriba de 500 células. En individuos que tienen conteos más bajos, no fue útil la disminución del nivel de corte para la interpretación de la tuberculina ni la administración de otros alérgenos cutáneos para obtener resultados de reactividad a la tuberculina comparables con los observados en población no infectada por VIH. Consideramos que en base a estos datos y dada la alta endemicidad de la tuberculosis en nuestro medio, con una incidencia anual estimada de casos de 50 por 100,000 habitantes, es recomendable seguir las guías de la Organización Panamericana de la Salud, en el sentido de que se administre quimioprofilaxis a todos los individuos infectados por VIH, independientemente de su reactividad a tuberculina.

H.2 Investigar la frecuencia de enfermedad tuberculosa en la población de estudio

El diagnóstico de tuberculosis en sujetos infectados por VIH es complejo debido a la localización extrapulmonar de la enfermedad, los hallazgos atípicos en la placa de tórax, a la negatividad en la prueba tuberculínica y a la presencia de otras infecciones con manifestaciones clínicas similares (69,70,71). En este estudio se construyó una definición operacional para realizar el diagnóstico de los pacientes con tuberculosis que comprendió cuatro herramientas diagnósticas (historia clínica, telerradiografía de tórax, baciloscopia y cultivo de expectoración) para ser utilizada en centros de detección de infección por VIH. Mediante la utilización de esta definición diagnosticamos tuberculosis activa en 33/2083 (1.6%) de los sujetos estudiados. Las características clínicas de los pacientes correspondieron a tuberculosis con poca sintomatología clínica, la mayoría con pocas manifestaciones radiográficas y con baciloscopías negativas. Todos los casos correspondieron a tuberculosis pulmonar.

Este estudio tiene limitaciones importantes que no permiten la generalización a la población de individuos infectados por VIH o aun a los que solicitan atención en los centros de detección de infección por VIH. Una primera limitación es la que conlleva la definición operacional empleada. Si bien tiene la ventaja de que su uso facilita el diagnóstico de tuberculosis en los centros que carecen de infraestructura para la realización de estudios más complejos, tiene la desventaja de que la especificidad de la definición disminuye al incluir individuos sin confirmación bacteriológica. Mediante la

utilización de esta definición diagnosticamos 33 individuos con tuberculosis confirmada o probable; en 29 de ellos el diagnóstico se confirmó mediante cultivo y en cuatro el diagnóstico se estableció como probable por la anormalidad en dos de las otras herramientas diagnósticas utilizadas. Es importante hacer énfasis en que estos cuatro individuos pudieron haber presentado otras afecciones pulmonares que mediante las herramientas diagnósticas que utilizamos no fue posible descartar. Por lo tanto, los individuos que diagnosticamos como tuberculosos incluyen tanto a aquéllos en quienes se confirmó este diagnóstico desde el punto de vista bacteriológico como aquéllos en quienes solamente se estableció la probabilidad del diagnóstico. Otra limitante fue la autoselección de pacientes. Por tratarse de un estudio anidado en un ensayo clínico de quimioprofilaxis antituberculosa en sujetos ambulatorios, la búsqueda se enfocó hacia sujetos con pocas manifestaciones clínicas. Puesto que tener tuberculosis era de antemano un criterio de exclusión para el estudio de quimioprofilaxis puede ser que sujetos con tuberculosis avanzada, ya diagnosticada o muy sintomática hubieran sido excluidos desde antes de la evaluación.

A pesar de lo anterior, encontramos que la frecuencia de tuberculosis pulmonar en los sujetos ambulatorios que acudieron a solicitar prueba de detección de anticuerpos anti-VIH y que aceptaron participar en el estudio, fue de 1.6%. La incidencia de tuberculosis en población general para los años en que se realizó este estudio (1992-93) fue de 18.1 por 100,000. La frecuencia que encontramos en la población de estudio corresponde a una incidencia anual de 1,600 por 100,000; es decir, que la frecuencia observada en la población de estudio está varias veces por arriba de la esperada en población general. Más

aún, la definición que utilizamos descartó 50 pacientes en quienes no se pudo confirmar el diagnóstico de tuberculosis y que pudieran haber presentado otras afecciones pulmonares diferentes a tuberculosis pero sin poder descartar este diagnóstico. Una proporción de estos pacientes pudo haber presentado tuberculosis y por lo tanto la frecuencia que hemos descrito pudiera ser mayor.

Se ha descrito la utilización de definiciones operacionales para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en centros de detección de infección por VIH basadas en evaluación clínica, radiografía de tórax, baciloscopia de expectoración, investigación de contactos con casos de tuberculosis activa, reactividad a PPD y respuesta terapéutica para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis activa (62).

A diferencia de estos estudios, la metodología seguida por nosotros se caracterizó por la realización de los estudios diagnósticos (historia clínica, radiografía de tórax, frotis para bacilos ácido alcohol resistentes y cultivo) en todos los participantes. Esta característica nos permitió describir el comportamiento de unas pruebas en comparación con otras.

Encontramos que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaron uno de los cuatro síntomas investigados (fiebre, tos, diarrea o pérdida de peso), lo cual indica que estos pacientes presentaban poca sintomatología. Destacó la baja frecuencia de diagnóstico mediante baciloscopia de expectoración, (9/33) y el hecho de que 25/33 placas radiográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis estudiados resultaron normales. En el grupo de pacientes con tuberculosis confirmada o probable, la frecuencia

de baciloscopías negativas fue similar entre los pacientes con anomalías en las placas de tórax que en los pacientes con radiografías normales. Existen resultados conflictivos sobre la utilidad de la baciloscopia en el diagnóstico de tuberculosis en sujetos infectados por VIH. Se han realizado estudios en Nueva York (72), Lusaka (73) y Haití (74), que han encontrado menor sensibilidad de la baciloscopia en pacientes con tuberculosis infectados por VIH que pacientes tuberculosos no infectados por VIH y contrastan con estudios realizados en Nairobi (75) y Haití (76). La baja sensibilidad de la baciloscopia de expectoración en los pacientes tuberculosos infectados por VIH se ha explicado porque estos pacientes tienen menor número de bacilos ácido alcohol resistentes en expectoración que los pacientes tuberculosos seronegativos para VIH (77). Se ha postulado que esto se debe a que estos pacientes tienen con menor frecuencia afectados los lóbulos superiores y presentan menor grado de necrosis caseosa (78).

En este estudio la prueba que resultó más sensible fue la realización de cultivos; aún más, el cultivo resultó ser la única prueba anormal en uno de cada cinco pacientes. Este hallazgo se explica por el hecho de que la mayoría de los pacientes estuviera cursando etapas tempranas de la enfermedad, cuando las concentraciones bacilares en la expectoración no son muy altas. La tuberculosis pulmonar en los pacientes infectados por VIH tiene diferentes manifestaciones clínicas de acuerdo al nivel de inmunodeficiencia del paciente. Las diferencias que se encuentran en las manifestaciones clínicas corresponden a un amplio espectro, y van desde la enfermedad cavitaria, con bacilos ácido-alcohol resistente en expectoración, similar a la enfermedad postprimaria descrita en sujetos no

infectados por VIH hasta la enfermedad atípica, no cavitada, sin bacilos ácido alcohol resistente en expectoración (69,70,71).

Ante el reto que significa el diagnóstico oportuno de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH se han desarrollado nuevas técnicas que permiten el diagnóstico rápido basadas en amplificación de genes para identificar componentes de la bacteria en especímenes clínicos o que mediante hibridación de ácidos nucleicos permiten la identificación del complejo *M tuberculosis* a las pocas horas de haberse detectado crecimiento en los tubos de cultivo (79). Sin embargo, la disponibilidad de estas pruebas es limitada en muchas regiones por el costo que representan.

No encontramos características epidemiológicas, demográficas o socioeconómicas que pudieran predecir la presentación de tuberculosis pulmonar en este grupo de pacientes, si bien el poder de nuestro estudio para detectar diferencias estadísticamente significativas estuvo limitado por el número de pacientes que se diagnosticaron. El estar infectado con anticuerpos anti-VIH, fue la única característica que predijo la presentación de tuberculosis pulmonar. En pacientes infectados por VIH, el mayor grado de inmunodeficiencia medido a través del conteo de linfocitos CD4+ se asoció de manera significativa con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Numerosos estudios han documentado la asociación entre tuberculosis e infección por VIH (71,79) y la mayor frecuencia de la tuberculosis a medida que se deteriora el estado inmunológico del paciente (19).

Si bien el número de aislados clínicos estudiado fue bajo, llamó la atención el número de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que resultaron resistentes a antimicrobianos. La información sobre resistencia a antimicrobianos es limitada en México. El laboratorio de referencia nacional ha reportado en 1811 cepas resistencia primaria de 6.4% en 1993 (80). En población hospitalaria, Sifuentes estudiando 84 aislados clínicos, informó resistencia antimicrobiana a isoniacida en 19% y rifampicina en 12% (81) y Olvera, estudiando 232 pacientes retratados, informó resistencia de 62% a isoniacida y 61% a rifampicina (82). Estos datos señalan la importancia de realizar cultivos y estudios de drogasusceptibilidad en estos pacientes.

La mayor limitante de esta parte del estudio fue el número reducido de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en quienes pudimos evaluar la definición propuesta y las herramientas diagnósticas utilizadas. Sin embargo, consideramos que los resultados documentan la mayor frecuencia de tuberculosis en esta población y la necesidad de reforzar la infraestructura diagnóstica en los centros de detección de infección por VIH mediante la utilización de cultivos.

A partir de los resultados de este estudio, es recomendable que los centros de detección de infección por VIH que proporcionan servicio a pacientes con prácticas de riesgo para la adquisición de infección por VIH complementen la valoración diagnóstica de los sujetos con la realización de cultivos para *M. tuberculosis*, particularmente en los pacientes que ya

están infectados por el virus y que tienen conteos de linfocitos CD4+ bajos. La búsqueda de tuberculosis debe realizarse en todos los pacientes, independientemente de sus características sociodemográficas o epidemiológicas.

H.3 Comentarios adicionales

H.3.1 Linfocitopenia de linfocitos CD4+ en individuos no infectados por

VIH

Destacó en este estudio la frecuencia de individuos sin anticuerpos anti-VIH, con niveles bajos de linfocitos CD4+. Se encontraron 51 sujetos con niveles por debajo de 500 céls/mm³ de los cuales, catorce tuvieron conteos por debajo de las 300 céls/mm³. No se encontraron diferencias en cuanto a características sociodemográficas y factores de riesgo para VIH entre los sujetos con conteos bajos y los que tuvieron conteos por arriba de las 300 céls/mm³. Se observó mayor frecuencia de sintomatología, la cual no fue estadísticamente significativa, en el grupo de los sujetos con niveles más bajos. Los sujetos refirieron síntomas tales como cefalea, diarrea y pérdida de peso. En ninguno se documentaron entidades clínicas correspondientes a SIDA. Si se considera la definición de caso de SIDA propuesta por la OMS en 1985 antes de que se incluyera como parte de la definición la búsqueda de anticuerpos anti-VIH (83) y que calificaba como caso de SIDA en adultos a los sujetos que presentaran dos signos mayores asociados con uno menor, ninguno de estos individuos cumplió con esta definición. Si bien estos pacientes presentaron signos mayores (baja de peso mayor al 10%, diarrea con duración de un mes, fiebre intermitente por más de un mes) en ninguno se documentaron signos menores (tos persistente

por más de un mes, dermatitis generalizada, historia de herpes zoster, candidiasis orofaríngea, infección de herpes simple diseminada o linfadenopatía generalizada). El encontrar sujetos no infectados por VIH con conteos bajos de linfocitos CD4 puede tener varias explicaciones.

Estos individuos pudieran haber correspondido a sujetos infectados por VIH cuya respuesta inmune no fue detectable serológicamente mediante las técnicas utilizadas por nosotros. No podemos descartar el que estuvieran infectados por VIH por no haber realizado búsqueda de antígeno p24, cultivos o búsqueda de anticuerpos anti-VIH2.

Por otro lado, varios autores han descrito la variabilidad en los conteos de CD4+ asociadas a edad, ejercicio, diferentes infecciones y otros factores incluyendo los técnicos (84,85). Algunas infecciones, particularmente las neumonías, se han descrito asociadas con niveles por debajo de las 300 cels/mm³. Se ha descrito la existencia de sujetos sin evidencia de infección por VIH, con niveles bajos de linfocitos CD4+, asintomáticos o que presentan infecciones oportunistas desde 1989 (86), para quienes los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos han definido una condición conocida como linfocitopenia CD4+ idiopática (87) y la OMS ha denominado inmunosupresión grave inexplicable, seronegativa a VIH (88) y que corresponde a diferentes entidades clínicas y síndromes. Desafortunadamente, por el diseño transversal de este estudio no fue

posible documentar más de una sola determinación de linfocitos CD4+ y no fue posible conocer si la linfocitopenia fue progresiva (84).

H.3.2 Frecuencia de sujetos anérgicos y variables asociadas a la existencia de anergia

En este estudio la proporción de individuos anérgicos fue baja comparada con la frecuencia descrita en otros estudios. En particular, en un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos (61), se encontró prevalencia de anergia de 43.9% en individuos infectados por VIH y de 23.4% en individuos no infectados por VIH. En particular se describió la frecuencia de anergia en sujetos homosexuales infectados por VIH, la cual fue de 43.2%, mayor a la encontrada en este estudio, de 4.5%. Sin embargo, existe gran variabilidad en la frecuencia informada de anergia en diferentes estudios. Por ejemplo, Graham (46) encontró prevalencia de 18% en 239 individuos usuarios de drogas intravenosas. La comparabilidad de los resultados obtenidos por nosotros con otros trabajos se dificulta por el uso de diferentes antígenos, criterios de interpretación y poblaciones estudiadas.

Encontramos que las variables asociadas a anergia fueron infección por VIH, y conteos bajos de linfocitos CD4. Estos resultados son similares a los encontrados por Markowitz (61) y Sears (89). Al igual que estos

autores, al realizar el análisis controlando por el resto de variables no encontramos asociación entre anergia y las variables demográficas y socioeconómicas. La identificación de estos pacientes es importante puesto que varios estudios (61,19,90,91,92) han documentado que presentan mayor riesgo de desarrollar tuberculosis.

H.3.3 Micobacterias no tuberculosas

Finalmente, hubo 11/2083 (0.5%) aislados clínicos correspondientes a micobacterias no tuberculosas. Se ha discutido sobre la frecuencia real de aislamiento de este tipo de micobacterias en nuestro medio, puesto que frecuentemente el diagnóstico de tuberculosis se realiza mediante baciloscopia y no mediante cultivo (10,11). En una serie hospitalaria estudiando 66 aislados clínicos se identificaron 12 cepas como complejo *M avium* y 21 cepas como micobacterias no específicas diferentes a tuberculosis, en conjunto 50% de cepas no tuberculosas (9), frecuencia mayor que la encontrada por nosotros. Esta diferencia se explica porque la población estudiada por nosotros correspondió a individuos ambulatorios con menor grado de inmunodeficiencia que los pacientes hospitalizados. Se ha descrito que el desarrollo de micobacteriosis por micobacterias no tuberculosas en pacientes infectados por VIH ocurre en etapas en las que los pacientes tienen un mayor grado de inmunodeficiencia que la que

presentan al desarrollar tuberculosis (93). Los resultados de nuestro estudio indican que la frecuencia de aislamiento de micobacterias no tuberculosas en población ambulatoria que acude a solicitar pruebas de detección de VIH es baja.

I. Referencias

-
- ¹ Harries A.D. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990; 335: 387-390.
- ² Tapia R, Ruiz C, Ferreira E. Epidemiología de la tuberculosis en México. En: Sada E, Sifuentes J eds. *Tuberculosis*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, México. 1995:761-788. (Ramiro HM, Saita OK, eds. *Temas de Medicina Interna*, vol.3).
- ³ Secretaría de Salud. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Programa de Control y Prevención de la Tuberculosis. Programa Sustantivo, 1997.
- ⁴ Valdespino JL, Velasco O, Escobar A, eds. *Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica*. México: Secretaría de Salud, 1994:215-225.
- ⁵ Valdespino JL, García ML, Del Río A, Loo E, Magis C, Salcedo RA. Epidemiología del SIDA-VIH en México de 1983 a marzo de 1995. *Salud Pública Mex* 1995; 37: 556-571.
- ⁶ García ML, Valdespino JL, García Sancho C, Salcedo R, Zacarias F, Sepúlveda J. Epidemiology of AIDS and tuberculosis, PAHO Bull 1995; 29: 37-59.
- ⁷ García ML, Valdespino JL, Palacios M, Mayar ME, García Sancho C, Sepúlveda J. Tuberculosis y SIDA en México. *Salud Pública Mex* 1995;37:539-548.
- ⁸ Cano D C, Villarreal UC, Gómez CG, et al. La importancia de la tuberculosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Gac Méd de Méx* 1991;127:137-141.
- ⁹ Molina-Gamboa J, Ponce-de-León S, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle M, Ruiz-Palacios G. Mycobacterial infection in Mexican AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retro*. 1996; 11: 53-8.
- ¹⁰ Romo J, Salido F. The difficult diagnosis of tuberculosis in AIDS patients. Eighth International Conference on AIDS in affiliation with the Third STD World Congress. Amsterdam, July 19-24, 1992: Abstr MBP-374.
- ¹¹ Jessurun J, Angeles Angeles A, Gasman N. Comparative demographic and autopsy findings in acquired immunodeficiency syndrome in two Mexican populations. *J Acquir Immunodefic Syndr* 1990;30:579-583.
- ¹² Mohar A, Romo J, Salido F et al. The spectrum of clinical and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of autopsied patients in Mexico. *AIDS* 1992;6:467-473.
- ¹³ Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection *N Engl J Med* 1989; 320:545-550.
- ¹⁴ Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using RFLP. *N Engl J Med* 1992;326:231- 235.
- ¹⁵ Small PM, Schafer RW, Hopewell PC et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *M tuberculosis* in patients with advanced HIV infection *N Engl J Med* 1993;328: 1137-1144.
- ¹⁶ Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-272.
- ¹⁷ Wadhawan D, Hira S, Mwansa N, Sunkutu R, Adera P, Perine P. Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazide among persons infected with HIV-1. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, June 6-11, 1993: Abstr PO-B07-1114.
- ¹⁸ Valdespino JL, Garcia ML, Palacios M, et al. Outcomes of the pilot study of Tb chemoprophylaxis trial. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, June 6-11, 1993: Abstr PO-C35-3387.
- ¹⁹ Selwyn PA, Sckell BM, Alcades P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268:504-509.
- ²⁰ Centers for Disease Control. Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high risk population: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis *MMWR* 1990; 39 (RR-8):1-12.

- ²¹ Anonymous. Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals: a joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and the Global Programme on AIDS and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization (WHO). *Tuber Lung Dis*, 1994;75:96-98.
- ²² PanAmerican Health Organization. Association between HIV and tuberculosis: technical guide. PAHO Bull 1993;27:297-310.
- ²³ Ponce de León S, Chiriboga C, eds. Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. México, Secretaría de Salud, 1995:43-44.
- ²⁴ Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1992, para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. *Diario Oficial de la Federación*, 1995 Enero 26:20-29.
- ²⁵ Bass J. The tuberculin test. En: *Tuberculosis*: Reichman LE, Hershfield ES ed. Nueva York: Marcel Dekker Inc, 1993;139-148.
- ²⁶ Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17: 968-975.
- ²⁷ American Thoracic Society. Centers for Disease Control. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:356-363.
- ²⁸ Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971;285:1506-1509.
- ²⁹ Centers for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee for Elimination of tuberculosis. *MMWR* 1990;39(No.RR-8):9-12.
- ³⁰ Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(No. RR-5):27-33.
- ³¹ Secretaría de Salud, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Informe Técnico. Panorama epidemiológico de tuberculosis, 1993.
- ³² Guld J, Waaler H, Sundaresan TK, Kaufman PC, Dam HG. The duration of BCG induced tuberculin sensitivity in children and its irrelevance for revaccination: results of two 5-year prospective studies. *Bull WHO* 1968;39:829-836.
- ³³ Hart PD, Sutherland J, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and whole bacillus vaccines in relation to individual variations to induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle*. 1967;48:201-10.
- ³⁴ Cano Pérez G. Trascendencia de la vacunación con BCG en México. *Salud Pública Méx* 1975;17:597-611.
- ³⁵ Fernández de Castro J, Aceves Sainos D, Cano Pérez G, et.al. Prevalencia de infección tuberculosa en escolares de 6-7 años en el Distrito Federal. En preparación.
- ³⁶ Cárdenas V, Bernal P, Cabrera L, et.al. Encuestas tuberculínicas en Guerrero y nuevas estimaciones de la magnitud de la infección tuberculosa en México. *Salud Pública Méx* 1989;31:73-81.
- ³⁷ Centers for Disease Control. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET) *MMWR* 1989;38:236-238, 243-250.
- ³⁸ Wafaa El-Sadr, Standieg J, Flann R, Quint E, Guity C, Bruel J, et.al. The value of skin test in HIV-infected patients in a tuberculosis high prevalence area. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993: Abstr. PO-BO7-1128.
- ³⁹ Casari S, Matteelli A, Donisi A, Signorini L, Carvalho AC, Caligaris S. Surveillance of tuberculosis infection (TBI) and disease (TBD) among HIV positive subjects. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993: Abstr PO-B07-1136.
- ⁴⁰ Peronne C, Walcknaer G, Delagnes M, Grosset J, Vilde JL, Aboulker JP and the Prevention of Tuberculosis Study Group. Prevalence of positivity of tuberculin skin test (TST) reactions among Walcknaer 1249 HIV infected patients in France. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993. Abstr PO-B07-1152.
- ⁴¹ Girardi E, Antonucci G, Ippolito G, and GISTA. High incidence of tuberculosis in tuberculin positive and in anergic HIV-infected persons: A cohort study. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993. Abstr PO-B07-1153.

- ⁴² Jensa JM, Serrano S, Cayla JA, Ocaña I, Vidal R, Español T. Tuberculosis and HIV Infection in IVU of a Therapeutic community. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993: Abstr PO-C15-2929.
- ⁴³ Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166: 194-198.
- ⁴⁴ Hayden C, Miller B, Seawright F, Stern H. Tb prevention in persons at risk for HIV attending drug treatment centers (DTC) and correctional facilities (Cfs). Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress. Berlin, 1993. Abstr PO-C34-3372.
- ⁴⁵ Ferreira M, Satto MA, Campos A, et al. HIV positivity and tuberculin skin test (PPD) among female inmates in Brazil. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress, Berlin, June 6-11, 1993: Abstr PO-B07-1252.
- ⁴⁶ Graham NM, Nelson KE, Solomon L. et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative drug users. *JAMA* 1992;267:369-373.
- ⁴⁷ Canessa PS, Fasano L, Lavechia MA, et al. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest* 1989;96:1215-1216.
- ⁴⁸ Okwera A, Erikki PP, Luay LA, et al. Tuberculin reactions in apparently healthy HIV-seropositive and HIV-seronegative. Women-Uganda. *MMWR* 1990;39:638-646.
- ⁴⁹ Robert CF, Hirschel B, Rochat T, Deglon JJ. Tuberculin skin reactivity in HIV-seropositive intravenous drug addicts (Letter) *N Engl J Med* 1989;321:1268.
- ⁵⁰ Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas. Manual de técnicas y procedimientos de laboratorio en tuberculosis. México. Secretaría de Salud. 1992:17-28.
- ⁵¹ Staten Serum Institut. Tuberculin PPD TR 23 SSI.20163-02. Denmark: Staten Serum Institut. 1997.
- ⁵² World Health Organization. The WHO Standard Tuberculin Test. WHO/TB/Technical guide/3.22, February 1963.
- ⁵³ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México:1994:1504.
- ⁵⁴ Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas. Manual de procedimientos para inmunología. México. Secretaría de Salud, 1994:5-42.
- ⁵⁵ Molina Gamboa J, Rivera-Morales I, Ponce-de-León S. Prevalence of tuberculin reactivity among health care workers from a Mexican hospital. *Inf Control Hosp Epidem* 1994; 15: 319-320.
- ⁵⁶ Consejo Nacional de Vacunación. Memoria. 1990-1994. Secretaría de Salud. México, 1994.
- ⁵⁷ Arnadottir. T. Rieder H.L. Trébucq A. Waaler H.T. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tuber Lung Dis* 1996, 77 (Supp.1):1-19.
- ⁵⁸ Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative factors and an evaluation of 5TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; 77:32-37.
- ⁵⁹ Centers for Disease Control. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: Revised Recommendations. *MMWR*. 1997; 46 (RR-15):1-10.
- ⁶⁰ Felton CP, Ford JG. Tuberculosis in the inner city. En: Tuberculosis. Reichman LE, Hershfield ES, ed. Nueva York: Marcel Dekker Inc, 1995:483-503.
- ⁶¹ Markowitz N, Hansen N, Wilcosky T, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. *Ann Intern Med* 1993; 119:185-193.
- ⁶² Espinal MA, Reingold AL, Koenig E, Lavandera M, Sanchez S. Screening for active tuberculosis in HIV testing centre. *Lancet* 1995;345:890-893.
- ⁶³ Miret-Cuadras P, Piña-Gutiérrez JM, Juncosa S. Tuberculin reactivity in Bacillus Calmette Guerin vaccinated subjects. *Tub Lung Dis* 1996;77:52-58.
- ⁶⁴ Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T: Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. *Can Med Assoc J* 1975;113:127-128.
- ⁶⁵ Gordin F, Matts PJ, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 315-20.
- ⁶⁶ Centers for Disease Control. Severe isoniazid-associated hepatitis: New York, 1991-1993. *MMWR* 1993;42:545-547.
- ⁶⁷ Snider D, Simone P, Dooley S, Bloch A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Sci Am* 1994;1:16-27.
- ⁶⁸ De Cock K M, Grant A, Porter JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected persons: international recommendations, research, and practice *Lancet* 1995; 345:833-836.

- ⁶⁹ Chaisson, RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-4.
- ⁷⁰ Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8-12.
- ⁷¹ Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1991; 321:1644-50.
- ⁷² Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH III, Pitta A, Cohen SC, Wormser GP. Use of mycobacterial smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients. *Chest* 1989; 95:1190-2.
- ⁷³ Elliot AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 191-4.
- ⁷⁴ Long R, Scalcini M, Manfreda J, Jean Baptiste M, Hershfield E. The impact of HIV on the usefulness of sputum smears for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Public Health* 1991; 81: 1326-8.
- ⁷⁵ Githui W, Nunn P, Juma E et al. Cohort study of HIV- positive and HIV negative tuberculosis., Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. *Tuber Lung Dis*. 1992; 73:203-209.
- ⁷⁶ Long R, Scalcini M, Manfreda J et al. Impact of Human Immunodeficiency Virus Type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:69-73.
- ⁷⁷ Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:958-61.
- ⁷⁸ Pitchenik A E, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and preAIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:393-396.
- ⁷⁹ Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:540-7.
- ⁸⁰ Departamento de Micobacterias del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Informe Técnico, 1989-1993. Secretaria de Salud. México, 1994.
- ⁸¹ Sifuentes Osornio J, Ponce de León LA, Camcho Mezquita E et al. Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes mexicanos. I. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Invest Clin* 1995; 47:273-81
- ⁸² Olvera-Castillo R, Pérez González LE. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp* 1993; 6:185-90.
- ⁸³ García ML, Valdespino JL, Loo ME, et al. Evolución de la definición de "casos de SIDA" en México. *Enf Infecc Microbiol* 1994; 14:171-177.
- ⁸⁴ Laurence J. T-Cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 55-62.
- ⁸⁵ Fantin B, Joly V, Elbim C, et al. Lymphocyte subset counts during the course of community-acquired pneumonia: evolution according to age, human immunodeficiency virus status, and etiologic microorganisms. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1096-8.
- ⁸⁶ Smith DK, Neal J, Homberg SD, and The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-Lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med* 1993; 328:373-9.
- ⁸⁷ Unexplained CD+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection-United States. *MMWR Mor Mortal Wkly Rep* 1992;41: 541-5.
- ⁸⁸ World Health Organization. Unexplained severe immunosuppression without evidence of HIV infection. *WHO Wkly Epidem Rec* 1992;42: 309-11.
- ⁸⁹ Sears SD, Fox R, Brookmeyer R, Leavitt R, Polk BF. Delayed hypersensitivity skin testing and anergy in a population of gay men. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45: 177-183.
- ⁹⁰ Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 1995;274:143-8.
- ⁹¹ Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1345-9.
- ⁹² Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-8.
- ⁹³ Modilevsky C, Sattler F, Barnes P. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989;149:2201-2205.

J. Anexos

J. 1 Formularios

Tb 00
CUESTIONARIO PREVIO A LA PRESELECCION

Fecha de llenado

DIA		MES		AÑO	

ENTREVISTADOR _____

LUGAR _____

1. SEXO M F

2. ¿Cuántos años cumplidos tiene?

3. ¿Hasta que año estudió?

- 1 No estudió
- 2 Primaria o menos
- 3 Hasta licenciatura completa
- 4 Hasta preparatoria completa
- 5 Postgrado o más
- 6 Secundaria
- 7 Carrera técnica

4. ¿Cuál es su ocupación actual? _____

5. ¿Acepta asistir?

SI
NO

¿PORQUE? _____

Tb 01
FORMATO DE PRESELECCION

Fecha de llenado

DIA		MES		AÑO	

1. Edad Menor de 18 años SI₁ NO₂
2. Alguna vez se le ha diagnosticado Tuberculosis SI₁ NO₂
3. Ha recibido medicamentos contra la Tuberculosis SI₁ NO₂
4. Le han diagnosticado SIDA SI₁ NO₂
5. Durante los últimos 30 días Ud. ha tenido en forma cotidiana algunas de las siguientes manifestaciones:
- Fiebre SI₁ NO₂
- Sudores Nocturnos SI₁ NO₂
- Diarrea SI₁ NO₂
- Pérdida involuntaria de peso mayor del 10% SI₁ NO₂
- Tos crónica SI₁ NO₂

6. NOMBRE DEL RECLUTADOR _____

Instrucciones a la enfermera

Anote número de clave

--	--	--	--	--	--

Anote la clínica a la que se transfiere en caso de ser Unidad Móvil _____

LUGAR DE RECLUTAMIENTO _____

Tb 02
FORMA DE SEROLOGIA PARA VIH

--	--	--	--	--

Clave

Instrucciones: Este formato se llenará cuando el candidato acude por 1a. vez

Anotar datos de identificación del entrevistado (nombre, apodo, etc.)

Fecha de llenado

DIA		MES		AÑO	

1. Le han realizado anteriormente pruebas para VIH

 SI₁

Los siguientes datos se refieren a la última prueba que se realizó

 NO₂

2. Qué tipo de prueba fué

<input type="checkbox"/> 1 Presuntiva (ELISA, hema- glutinación, otros)	<input type="checkbox"/> 2 Confirmatoria (Western Blot)	<input type="checkbox"/> 3 No sabe
---	--	------------------------------------

3. Fecha de realización

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
DIA	MES	AÑO

4. Lugar de realización

<input type="checkbox"/> 1 Centro de Información de CONASIDA Especifique _____
<input type="checkbox"/> 2 IMSS
<input type="checkbox"/> 3 ISSSTE
<input type="checkbox"/> 4 Laboratorio Privado Especifique _____
<input type="checkbox"/> 5 Fuera del D.F. Especifique _____
<input type="checkbox"/> 6 Otro Especifique _____

5. Cuál fué el resultado

<input type="checkbox"/> 1 Positivo	<input type="checkbox"/> 2 Negativo
<input type="checkbox"/> 3 Indeterminado	<input type="checkbox"/> 4 No sabe

PASE A 6

6. Cómo se enteró de este proyecto
 Especifique: _____

7. Podemos visitarlo en su domicilio o trabajo

 SI₁
 NO₂

_____ Calle _____ No. _____ Colonia _____ C.P. _____

8. entre que calles: _____

9. Días de preferencia: _____

10. Horario de preferencia: _____

11. Lugares de residencia desde 1980: _____

12. Podemos llamarle por teléfono: TELEFONO: _____

SI₁ →
 NO₂

13. A que hora: _____

14. Por quien preguntar: _____

15. En caso de no encontrarlo, con quien se puede dejar recado:

16. Podemos enviarle telegrama o mensaje: SI₁ NO₂

17. De que otra manera podríamos comunicarnos con usted: _____

18. Fecha de próxima visita
DIA MES AÑO

(DAR CITA EN 10 DIAS PARA ENTREGA DE RESULTADO DE VIH).

19. Se tomó muestra para VIH SI₁ NO₂

20. Observaciones: _____

21. EDAD:

22. SEXO: M F

LLENE FACTOR DE RIESGO EN LA SIGUIENTE PAGINA

23. ¿Pertenece o ha pertenecido el paciente a alguno (s) de los siguientes grupos a partir de 1980?

	SI	NO	NO SABE
1. Homosexual	①	②	⑨
2. Bisexual	①	②	⑨
3. Heterosexual			
3. A. Alguna de sus parejas sexuales a partir de 1980 es o ha sido			
A.1 Infectado de VIH/SIDA	①	②	⑨
A.2 Bisexual, Transfundido a partir de 1980, Hemofílico, Usuario de drogas intravenosas, Donador remunerado	①	②	⑨
A.3 Prostituta	①	②	⑨
A.4 Prostituto	①	②	⑨
3. B. Ha practicado la prostitución	①	②	⑨
3. C. Ninguno de los anteriores	①	②	⑨
4. Transfundido	①	②	⑨
5. Hemofílico	①	②	⑨
6. Usuario de drogas intravenosas	①	②	⑨
7. Donador remunerado	①	②	⑨
8. Exposición ocupacional a VIH	①	②	⑨

24. Si es posible, tome muestras para LABORATORIO BASAL, en caso contrario de cita para tomarlas.

Realizar	Muestra		DIA	MES	AÑO
	SI	NO			
<input type="checkbox"/> Citología hemática	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Química sanguínea	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Pruebas funcionales hepáticas	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Prueba de embarazo (mujeres)	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Expectoración	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Tele de Tórax	①	②	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Fecha de próxima cita			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

25. NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO Y DE ENFERMERIA _____

Anotar datos de identificación del entrevistado (nombre, apodo, etc.)

Fecha de reporte

DIA MES AÑO

1.	1ª Prueba. Especifique técnica	ELISA	<input type="text"/>	
		Hemaglutinación	<input type="text"/>	
RESULTADOS				
		Pos.	Neg.	Ind.
2.	Detección inicial...	①	②	③
3.	Detección repetida...	①	②	③
4.	2ª Prueba. Especifique técnica	ELISA	<input type="text"/>	
		Hemaglutinación	<input type="text"/>	
		Pos.	Neg.	Ind.
5.	Detección inicial...	①	②	③
6.	Detección repetida...	①	②	③
7.	Confirmatoria	①	②	③

8. NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DEL LLENADO DE ESTA FORMA:

9. # CONTROL TB

Tb 04
APLICACION DE PPD Y PANEL DE ANERGIA

--	--	--	--	--

Clave

Anotar datos de identificación del entrevistado (nombre, apodo, etc.)

Fecha de llenado

DIA		MES		AÑO	

1. Tipo de aplicación

1ra. vez

Subsecuente motivo de la aplicación _____ Fecha _____

2. El paciente tiene cicatriz de BCG

SI ₁	NO ₂
-----------------	-----------------

→ 3. Tiempo aproximado de aplicación:

AÑOS		MESES	

Fecha de aplicación (si es diferente a la del llenado de este formato)

Se aplicó:

DIA MES AÑO

4. PPD (antebrazo izquierdo 0.1 ml)

SI ₁	NO ₂
-----------------	-----------------

5.

--	--	--	--

6. Candidina (antebrazo derecho, codo, 0.1 ml)

SI ₁	NO ₂
-----------------	-----------------

7.

--	--	--	--

8. Toxoide tetánico (antebrazo derecho, muñeca, 0.1 ml)

SI ₁	NO ₂
-----------------	-----------------

9.

--	--	--	--

Recomiende al paciente no tomar ácido-acetil-salicílico, indometacina u otros anti-inflamatorios o inhibidores de la secreción gástrica (indometacina, Ranitidina) por 72 hrs.

Recomiende al paciente que procure usar manga larga, no exponerse por mucho tiempo al sol, no rascarse en las zonas cercanas a las aplicaciones del biológico y no untarse ninguna pomada, aceite, etc.

Los resultados deberán medirse entre 48 y 72 hrs. por una persona capacitada

10. Fecha de la próxima visita para lectura PPD y Panel de Anergia

DIA		MES		AÑO	

11. Si es posible, tome muestras para LABORATORIO BASAL, en caso contrario de cita para tomarlas.

Realizar	Muestra		DIA	MES	AÑO
	SI	NO			
<input type="checkbox"/> Citología hemática	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Química sanguínea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pruebas funcionales hepáticas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prueba de embarazo (mujeres)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Expectorcación	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tele de Tórax	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fecha de próxima cita			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO Y DE ENFERMERIA _____

Instrucciones: Este formato se llenará cuando el paciente acude a lectura de PPD y PA

Fecha de llenado
[][] DIA [][] MES [][] AÑO

Anote datos de identificación del entrevistado

A. PPD Y PANEL DE ANERGIA

1. Fecha de lectura de resultados Diámetro de induración de las pruebas

	DIA	MES	AÑO				
2.	[][]	[][]	[][]	PPD	3.	[][]	mm
4.	[][]	[][]	[][]	Candidina	5.	[][]	mm
6.	[][]	[][]	[][]	Toxoide tetánico	7.	[][]	mm

8. El resultado de PPD es: 1 Positivo (reacción mayor o igual a 5 mm)
2 Negativo

9. La prueba de Candidina es: 1 Positiva
2 Negativa (induración menor a 2 mm)

10. La prueba de Toxoide tetánico es: 1 Positiva
2 Negativa (induración menor de 2 mm)

11. La persona que aplicó/leyó el panel de anergia se ha capacitado SI NO

12. NOMBRE Y FIRMA DEL LECTOR _____

B. LABORATORIO Y RAYOS X (Si no se ha tomado LABORATORIO BASAL o si las muestras no se pueden tomar ese día, dar cita para laboratorio basal)

Realizar:	Se tomaron muestras:		Fecha (si es diferente a la del llenado del formato)		
	SI	NO	DIA	MES	AÑO
<input type="checkbox"/> 13. Citología hemática	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 14. Química sanguínea	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 15. Pruebas funcionales hepáticas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 16. Prueba de embarazo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 17. Expectoración	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 18. Radiografía de tórax	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	[][]	[][]	[][]
<input type="checkbox"/> 19. Fecha de próxima cita			[][]	[][]	[][]

20. NOMBRE Y FIRMA DE ENFERMERIA Y/O MEDICO _____

Tb 05 -
SELECCION NEGATIVOS

CLAVE

Indicaciones: Este formato se llenará cuando se cuente con resultado de serología para **VIH NEGATIVO**

A. ESTUDIO DE PREVALENCIA

1. Busque esta clave en las listas de PREVALENCIA, columna E

a) Márquelo en las listas si lo localiza

CLAVE-2

b) Anote aquí el número que se encuentra en la columna D

c) Anote aquí el número que se encuentra en la columna F

B. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS

2. Sexo M F 3. Edad 4. Ocupación (actual o última)
AÑOS

5. Estado civil 6. Escolaridad

7. Domicilio _____
Calle No. Colonia
Delegación C.P. Teléfono

C. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

8. ¿Pertenece o ha pertenecido el paciente a alguno (s) de los siguientes grupos a partir de 1980?		SI	NO	NO SABE
1.	Homosexual	①	②	③
2.	Bisexual	①	②	③
3.	Heterosexual			
3. A.	Alguna de sus parejas sexuales a partir de 1980 es o ha sido			
A.1	Infectado de VIH/SIDA	①	②	③
A.2	Bisexual, Transfundido a partir de 1980, Hemofílico, Usuario de drogas intravenosas, Donador remunerado	①	②	③
A.3	Prostituta	①	②	③
A.4	Prostituto	①	②	③
3. B.	Ha practicado la prostitución	①	②	③
3. C.	Ninguno de los anteriores	①	②	③
4.	Transfundido	①	②	③
5.	Hemofílico	①	②	③
6.	Usuario de drogas intravenosas	①	②	③
7.	Donador remunerado	①	②	③
8.	Exposición ocupacional a VIH	①	②	③

D. INTERROGATORIO CLINICO

SI

NO

9. El paciente toma algún medicamento

1

2

Especifique _____

10. El paciente es alérgico a algún medicamento

1

2

Especifique _____

11. El paciente ingiere o se aplica: (especifique, cantidad semanal, tipo de droga, tiempo de consumo y frecuencia)

alcohol

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ ml/semana
Tipo: _____

solventes inhalados

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

marihuana

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

cocaína inhalada

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

cocaína parenteral

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

heroína

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

otra droga

SI
 NO

→ Año de inicio Especifique: _____ veces/semana
Tipo: _____

Investigue la presencia de síntomas a nivel de aparatos y sistemas

12. Digestivo
(Anorexia, úlceras orales, odinofagia, vómitos, hematemesis, pirosis, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, diarrea, evacuaciones con sangre, melena)

NORMAL

ANORMAL

Especifique

1

2

13. Respiratorio
(Coriza, dolor en senos paranasales, epistaxis, disnea, tos, dolor torácico)

1

2

14. Circulatorio
(Cefalea, acúfenos, fosfenos, palpitaciones, dolor precordial, edema)

1

2

15. Genitourinario
(Disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, litiasis, hematuria, dismenorrea, lesión en genitales, úlceras, secreción uretral)

1

2

- | | | | | |
|-----|--|----------------------------|----------------------------|-------|
| 16. | Neurológico
(Cefalea, convulsiones, exoftalmos, visión borrosa, escotomas, parestesias, debilidad muscular, parálisis, alteraciones de la conducta) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 17. | Locomotor
(Debilidad en extremidades, artralgias, mialgias, flogosis articular) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 18. | Piel y anexos
(prurito, manchas, pápulas, ronchas, vesículas, úlceras, ictericia) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 19. | Endocrino
(Poliuria, polidipsia, polifagia, sudoración excesiva, temblor distal) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 20. | Linfohematopoyético
(Adcnomegalias, petequias, equimosis, sangrado fácil) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 21. | Síntomas generales
(Pérdida de peso, astenia, adinamia, anorexia, fiebre) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |

Realice exploración física:

- | | | | | | |
|-----|--------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|
| 22. | T.A. _____ mmHg | 23. | Pulso _____ x' | 24. | Respiración _____ x' |
| 25. | Temp. ax. _____ °C | 26. | Peso _____ Kg | Talla _____ cm. | |
| | | | NORMAL | ANORMAL | Especifique |
| 27. | Cabeza | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |
| 28. | Cuello | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |
| 29. | Tórax | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |
| 30. | Abdomen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |
| 31. | Extremidades | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |
| 32. | Genitales | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ | |

33. Basado en un breve examen neurológico, registre el grado de neuropatía periférica

1 Ausente/Normal

2 Grado I: Trastorno leve, no se requiere terapia

3 Grado II: Trastorno moderado persistente por mayor 72 horas: requiriendo analgesia no narcótica o trastorno moderado persistente por menor 72 horas acompañado por pérdida de reflejos tendinosos previamente presentes.

4 Grado III: Trastorno grave, marcha antálgica marcada, requiere analgesia narcótica con mejoría sintomática.

5 Grado IV: Incapacitante, malestar intolerable, sin mejoría o con incapacidad para la deambulación a pesar de analgesia con narcóticos.

E. RESUMEN DE ANTECEDENTES CLINICOS

EL PACIENTE
PRESENTA

	SI	NO
34. Diagnóstico previo de tuberculosis	1	2
35. Tratamiento o quimioprofilaxis previas para tuberculosis	1	2
36. Tuberculosis activa actual (confirmada o probable)	1	2
37. Tratamiento con algunos de los siguientes medicamentos -Por más de un mes en forma cotidiana alguna vez o -Por más de 7 días y menos de un mes en los últimos dos meses		
Acido paraaminosalicilico	1	2
Capreomicina	1	2
Clofazimina	1	2
Cicloserina	1	2
Etambutol	1	2
Etionamida	1	2
Isoniacida	1	2
Piracinamida	1	2
Protionamida	1	2
Rifabuina	1	2
Rifampicina	1	2
Tiacetazona	1	2
38. Alergia a Isoniacida o piridoxina	1	2
39. Neuropatía periférica mayor a grado III	1	2
40. Hepatitis aguda	1	2
41. Hepatitis crónica	1	2
42. Enfermedad pulmonar crónica (silicosis, fibrosis, enfisema)	1	2
43. Diabetes mellitus	1	2
44. Gastrectomía previa	1	2
45. Neoplasia o síndrome mieloproliferativo	1	2
46. Tratamiento actual con cortisona	1	2
47. Tratamiento actual con metadona	1	2

48. Gota 1 2
49. Peso inferior a 25 kg 1 2
50. Si la paciente es mujer (embarazo, lactancia o planes de embarazo durante los siguientes 6 meses) 1 2

F. DIAGNOSTICO

51. El paciente tiene algún padecimiento agudo o crónico que requiera tratamiento

SI NO

→ 52. Especifique _____

53. Tratamiento _____

↓

G. INDICACIONES DE CD4 BASAL

Identifique el caso (ver A.1.c)

- a) busque este número en las listas de PREVALENCIA columna B
- b) si no existe algún número marcado en la columna C y la clave de este paciente se encuentra en esta columna, tome CD4 inciso H, si ya existe algún número marcado termine.

H. INDICACION DE CD4 BASAL

		Se tomaron muestras		Fecha de toma de muestra		
		SI	NO	DIA	MES	AÑO
<input type="checkbox"/>	54. Realizar CD4 basal	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

→ 55. Nombre y firma de enfermería y/o el médico _____

Indicaciones: Este formato se llenará cuando se cuente con resultado de serología para VIH **POSITIVO**

A. ESTUDIO DE PREVALENCIA

1. Busque esta clave en las listas de PREVALENCIA, columna B

a) Márquelo en las listas

CLAVE-2

b)

--	--	--	--	--

 Anote aquí el número que se encuentra en la columna A

c)

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

 Anote aquí los números que se encuentra en la columna C

d) Indique laboratorio para CD 4 basal

B. DATOS SOCIO DEMOGRAFICOS

2. Sexo

M	F
---	---

 3. Edad

--	--

 4. Ocupación (actual o última)

--

5. Estado civil

--

 6. Escolaridad

--	--

7. Domicilio _____

Calle	No.	Colonia
Delegación	C.P.	Teléfono

C. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

8. ¿Pertenece o ha pertenecido el paciente a alguno (s) de los siguientes grupos a partir de 1980?		SI	NO	NO SABE
1.	Homosexual	①	②	③
2.	Bisexual	①	②	③
3.	Heterosexual			
3. A.	Alguna de sus parejas sexuales a partir de 1980 es o ha sido			
A.1	Infectado de VIH/SIDA	①	②	③
A.2	Bisexual, Transfundido a partir de 1980, Hemofílico, Usuario de drogas intravenosas, Donador remunerado	①	②	③
A.3	Prostituta	①	②	③
A.4	Prostituto	①	②	③
3. B.	Ha practicado la prostitución	①	②	③
3. C.	Ninguno de los anteriores	①	②	③
4.	Transfundido	①	②	③
5.	Hemofílico	①	②	③
6.	Usuario de drogas intravenosas	①	②	③
7.	Donador remunerado	①	②	③
8.	Exposición ocupacional a VIH	①	②	③

D. INTERROGATORIO CLINICO	SI	NO
9. El paciente toma algún medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especifique _____		
10. El paciente es alérgico a algún medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especifique _____		

11. El paciente ingiere o se aplica: (especifique, cantidad semanal, tipo de droga, tiempo de consumo y frecuencia)

alcohol	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ ml/semana
		Tipo: _____	
solventes inhalados	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	
marihuana	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	
cocaína inhalada	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	
cocaína parenteral	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	
heroína	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	
otra droga	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	→ Año de inicio <input type="text"/> <input type="text"/>	Especifique: _____ veces/semana
		Tipo: _____	

Investigue la presencia de síntomas a nivel de aparatos y sistemas

	NORMAL	ANORMAL	Especifique
12. Digestivo (Anorexia, úlceras orales, odinofagia, vómitos, hematemesis, pirosis, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, diarrea, evacuaciones con sangre, melena)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
13. Respiratorio (Coriza, dolor en senos paranasales, epistaxis, disnea, tos, dolor torácico)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
14. Circulatorio (Cefalea, acúfenos, fosfenos, palpitaciones, dolor precordial, edema)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
15. Genitourinario (Disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, litiasis, hematuria, dismenorrea, lesión en genitales, úlceras, secreción uretral)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

- | | | | | |
|-----|--|----------------------------|----------------------------|-------|
| 16. | Neurológico
(Cefalea, convulsiones, exoftalmos, visión borrosa, escotomas, parestesias, debilidad muscular, parálisis, alteraciones de la conducta) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 17. | Locomotor
(Debilidad en extremidades, artralgias, mialgias, flogosis articular) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 18. | Piel y anexos
(prurito, manchas, ronchas, pápulas, vesículas, úlceras, ictericia) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 19. | Endocrino
(Poliuria, polidipsia, polifagia, sudoración excesiva, temblor distal) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 20. | Linfohematopoyético
(Adenomegalias, petequias, equimosis, sangrado fácil) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 21. | Síntomas generales
(Pérdida de peso, astenia, adinamia, anorexia, fiebre) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |

Realice exploración física:

- | | | | | | |
|-----|-------------------|-----|----------------|----------------|----------------------|
| 22. | T.A. _____ mmHg | 23. | Pulso _____ x' | 24. | Respiración _____ x' |
| 25. | Temp.ax. _____ °C | 26. | Peso _____ Kg | Talla _____ cm | |

NORMAL

ANORMAL

Especifique

- | | | | | |
|-----|--------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| 27. | Cabeza | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 28. | Cuello | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 29. | Tórax | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 30. | Abdomen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 31. | Extremidades | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |
| 32. | Genitales | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | _____ |

33. Basado en un breve examen neurológico, registre el grado de neuropatía periférica

1 Ausente/Normal

2 Grado I: Trastorno leve, no se requiere terapia

3 Grado II: Trastorno moderado persistente por mayor 72 horas: requiriendo analgesia no narcótica o trastorno moderado persistente por menor 72 horas acompañado por pérdida de reflejos tendinosos previamente presentes.

4 Grado III: Trastorno grave, marcha antálgica marcada, requiere analgesia narcótica con mejoría sintomática.

5 Grado IV: Incapacitante, malestar intolerable, sin mejoría o con incapacidad para la deambulaci3n a pesar de analgesia con narc3ticos.

E. RESUMEN DE ANTECEDENTES CLINICOS

EL PACIENTE
PRESENTA

	SI	NO
34. Diagnóstico previo de tuberculosis	1	2
35. Tratamiento o quimioprofilaxis previas para tuberculosis	1	2
36. Tuberculosis activa actual (confirmada o probable)	1	2
37. Tratamiento con algunos de los siguientes medicamentos -Por más de un mes en forma cotidiana alguna vez o -Por más de 7 días y menos de un mes en los últimos dos meses		
Acido paraaminosalicílico	1	2
Capreomicina	1	2
Clofazimina	1	2
Cicloserina	1	2
Etambutol	1	2
Etionamida	1	2
Isoniacida	1	2
Piracinamida	1	2
Protionamida	1	2
Rifabutina	1	2
Rifampicina	1	2
Tiacetazona	1	2
38. Alergia a isoniacida o piridoxina	1	2
39. Neuropatía periférica mayor a grado III	1	2
40. Hepatitis aguda	1	2
41. Hepatitis crónica	1	2
42. Enfermedad pulmonar crónica (silicosis, fibrosis, enfisema)	1	2
43. Diabetes mellitus	1	2
44. Gastrectomía previa	1	2
45. Neoplasia o síndrome mieloproliferativo	1	2
46. Tratamiento actual con cortisona	1	2
47. Tratamiento actual con metadona	1	2

- | | | | |
|-----|---|--------------------------|--------------------------|
| 48. | Gota | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. | Peso inferior a 25 kg | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. | Incapacidad del paciente para someterse al seguimiento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 51. | Si la paciente es mujer (embarazo, lactancia o planes de embarazo durante los siguientes 6 meses) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

F. DIAGNOSTICO DE SIDA

52. Fecha aproximada de aparición de los síntomas o signos diagnósticos de SIDA

DIA		MES		AÑO	

53. Escala de Karnofsky

--	--

 %

Señale los diagnósticos probables:

54. Diagnósticos indicadores de SIDA según la definición de 1987 de los CDC

	SI	NO
a. Candidiasis esofágica, bronquial o pulmonar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Criptococosis extrapulmonar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Criptosporidiasis con diarrea persistente > 1 mes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Retinitis por Citomegalovirus (CMV)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Virus de herpes simple, úlceras mucocutáneas > 1 mes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Isosporidiasis con diarrea > 1 mes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
g. Sarcoma de Kaposi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
h. Complejo de <i>Mycobacterium avium</i> o enfermedad por <i>M. Kansasi</i> diseminada	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
i. Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
j. Leucoencefalopatía multifocal progresiva	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
k. Septicemia por <i>Salmonellosis</i> (no tífica)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
l. Toxoplasmosis	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
m. Linfoma del cerebro	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
n. Demencia asociada a SIDA o encefalopatía por VIH (estadio I o mayor)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
o. Síndrome de desgaste	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
p. Otro diagnóstico indicador de SIDA	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Especifique _____		

55. Otros diagnósticos probables relacionados a VIH

	SI	NO
a. Candidiasis oral o vaginal recurrente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Neumonía adquirida en la comunidad	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Leucoplaquia pilosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Herpes zoster diseminado	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Herpes zoster localizado	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Púrpura trombocitopénica idiopática	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
g. Síndrome de linfadenopatía	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
h. Miopatía	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
i. Otros: _____		

56. El paciente anteriormente ha sido referido a:

- a. 1 Hospital Juárez
- b. 2 Hospital General Dr. Manuel Gea González
- c. 3 IMSS
- d. 4 ISSSTE
- e. 5 Pemex
- f. 6 Marina
- g. 7 Otra institución pública

Especifique _____

- h. 8 Médico o institución privada

Especifique _____

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono : _____

G. DIAGNOSTICO

57. El paciente tiene algún padecimiento agudo o crónico que requiera tratamiento

SI NO → 58. Especifique _____

NO 59. Tratamiento _____

INSTRUCCIONES: Para la toma de muestra de CD4 basal el paciente deberá tener resultados de laboratorio basal

60. Indique la toma de muestra para CD4 basal (solo si se trata de clínica con parcamiento)

I. INDICACION DE CD4 BASAL

Realizar:

Se tomaron muestras:

Fecha de toma de muestra

SI NO

DIA MES AÑO

61. CD4 basal

1 2

62. Nombre y firma de enfermería y/o médico _____

Fecha de reporte
 DIA MES AÑO

CITOLOGIA HEMÁTICA

Valores normales

Hombre	Mujer		Paciente
13.5-18	12-16 g/dl	Hbg/dl	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
40-54%	38-47%	Hto %	<input type="text"/> <input type="text"/>

Leucocitos/mm³

4,500-11,000

DIFERENCIAL

3 - 10%	Monocitos	<input type="text"/> <input type="text"/>
18 - 45%	Linfocitos	<input type="text"/> <input type="text"/>
1 - 4%	Eosinófilos	<input type="text"/> <input type="text"/>
0 - 1%	Basófilos	<input type="text"/> <input type="text"/>
50 - 70%	Neutrófilos	<input type="text"/> <input type="text"/>
0 - 7%	Bandas	<input type="text"/> <input type="text"/>

Plaquetas/mm³

150,000-400,000

QUIMICA SANGUINEA

Valores normales

0.5-1.5 mg/dl	Creatinina mg/dl	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>
3.0-7.5 mg/dl	Acido úrico mg/dl	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>

Pruebas funcionales hepáticas

6-40 uR/ml	TGO uR/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3-35 uR/ml	TGP uR/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
13-40 mU/ml	FA uR/ml	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
1.0 mg/dl	B tot mg/dl	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

NOTA: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE _____

Tb 07
**RESULTADOS DE FROTIS
 Y CULTIVO DE MICOBACTERIAS**

No. Id. - -
 CLAVE Trat. CENTRO

Fecha de llenado
 DIA MES AÑO

Instrucciones: Para cada muestra, registre los resultados de cultivo y de sensibilidad a antimicrobianos

Institución que reporta el resultado _____

Origen de la muestra

1. Fecha de envío DIA MES AÑO

2. Fecha de reporte

3. Resultado de frotis _____

4. Resultados de cultivos a. 0 Sin crecimiento
 o

- b. Positivo para:
- 1 *M. tuberculosis*
 - 2 *M. avium*
 - 3 *M. kansasii*
 - 4 Otra micobacteria; especifique _____

5. Para cultivos positivos resultados de sensibilidad a antimicrobianos

	S	R	N	
a. Isoniacida	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
b. Rifampicina (Rif)	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
c. Piracinamida (PZA)	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	S SENSIBLE
d. Etambutol	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	R RESISTENTE
e. Estreptomicina	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	N NO SE HIZO
f. Capreomicina	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
g. Amikacina	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
h. Etionamida	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
i. Cicloserina	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	
j. Ciprofloxacina	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	

CODIGOS PARA EL ORIGEN DE LAS MUESTRAS

- | | |
|---------------------|---------------------------|
| 01 EXPECTORACIONES | 06 LIQUIDO GASTRICO |
| 02 SANGRE | 07 LIQUIDO CEFALORAQUIDEO |
| 03 ORINA | 08 HECES |
| 04 GANGLIOLINFATICO | 09 HIGADO |
| 05 MEDULA OSEA | 10 OTRO TEJIDO O FLUIDO |

NOMBRE (S) Y FIRMA (S) DEL RESPONSABLE (S) _____

Tb 08
INTERPRETACION DE TELE DE TORAX

No. Id.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CLAVE					-	<input type="text"/>
					-	<input type="text"/>
						Trat. Centro

Fecha de la toma

DIA	MES	AÑO
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Diagnóstico

1	Normal
2	Anormal

En comparación con la previa señale la evolución

- N: Nueva lesión
- I: Incremento
- E: Estable
- R: Disminución
- A: Ausente

	SI	NO	EVOL.
Cavitación	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Infiltrado	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Linfadenopatía	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nódulos pulmonares	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Derrame pleural	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Infiltrado intersticial	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

OBSERVACIONES: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL RADIOLOGO: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO QUE INTERPRETA: _____

Tb 09
RESULTADO DEL CONTEO DE CD4

--	--	--	--	--

CLAVE

Fecha de reporte

--	--	--	--	--	--

DIA

MES

AÑO

No. DE LEUCOCITOS	No. DE LINFOCITOS	CD4 (mm ³)	CD4%	OTROS C ⁶

CIFRAS NORMALES CD4: 42-58%
 CD8: 17-33%

CLAVE DEL LABORATORIO _____

ANOTACIONES _____

NOMBRE Y FIRMA DEL QUIMICO _____

EXPRESION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Infección por *M. tuberculosis* en población infectada por VIH en la Ciudad de México

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación sobre la asociación entre tuberculosis e infección por el virus del SIDA. Este estudio reclutará 1,000 participantes, se realizará en la Ciudad de México y tendrá una duración de 2 años. Los responsables de conducir este estudio son médicos del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), de CONASIDA, del Centro de Atención de Enfermedades Respiratorias y de la Fundación Mexicana de Lucha contra el SIDA. Se me ha invitado a participar porque deseo saber si estoy infectado por el virus del SIDA y he solicitado se me realicen los exámenes apropiados.

Entiendo que algunas prácticas (tener varias parejas sexuales sin utilizar condón, el ser pareja sexual de una persona infectada por el virus del SIDA o que pueda estarlo, el haber recibido transfusiones a las que no se les hubiera investigado contaminación por SIDA y el usar drogas intravenosas) ocasionan que una persona pueda infectarse por el virus del SIDA. Se me ha explicado que con el paso del tiempo las defensas de los individuos infectados por este virus bajan y desarrollan diferentes infecciones. Aquéllos que han tenido contacto previo con la bacteria que causa la tuberculosis y que la tienen alojada en estado "latente" pueden tener una mayor probabilidad de desarrollar tuberculosis. En pacientes que tienen las defensas disminuidas por otras causas y que tienen alojado en su organismo el bacilo que causa la tuberculosis, se ha observado que el desarrollo de esta enfermedad se previene administrando medicamentos antituberculosos por períodos cortos. Este parece que es similar en individuos infectados por el virus del SIDA.

Entiendo que el propósito de este estudio es investigar características individuales, sociodemográficas, epidemiológicas y de laboratorio que permitan identificar a las personas que puedan estar en mayor riesgo de desarrollar ambas infecciones (SIDA y tuberculosis) y que puedan beneficiarse en mayor medida de la administración de medicamentos que previenen el desarrollo de la tuberculosis.

Entiendo que se me aplicarán las pruebas de tuberculina, toxoide tetánico y candidina mediante tres piquetes por debajo de la piel del antebrazo. La prueba de la tuberculina en caso de ser positiva indicará que mi cuerpo ha estado en contacto con la bacteria de la tuberculosis. Las pruebas de candidina y toxoide tetánico medirán la capacidad de responder de mi sistema inmunológico, en caso de ser positivas ambas, querrá decir que es adecuada. Como consecuencia de estas pruebas se me harán ronchas que me durarán varios días y que pueden ocasionarme dolor ligero o moderado y comezón. También puede llegar a infectarse, por lo que se me ha recomendado que no toque la zona en la que se me aplicarán las pruebas.

También se me practicarán pruebas de sangre mediante un piquete en la vena del antebrazo y la extracción de aproximadamente 10 ml de sangre (2 cucharaditas), que incluirá la investigación de SIDA y conteo de glóbulos rojos, blancos y química sanguínea. Se me tomará también placa de tórax y 3 muestras de esputo para investigar si tengo tuberculosis.

Se me practicará también un interrogatorio para investigar mi estado de salud y antecedentes en relación a conductas que pudieron ocasionar que me infectara por el virus del SIDA, y un examen físico.

Se me ha explicado el significado de una prueba de SIDA tanto positiva como negativa y las consecuencias que el resultado positivo tendría sobre mi salud así como las precauciones que deberé tomar en caso de resultar positiva. Entiendo que el SIDA es una enfermedad que hasta la fecha es incurable y mortal, aunque hay medicamentos que retrasan su avance y previenen por un tiempo más o menos largo la presentación de complicaciones. He entendido que en caso de resultar positiva la prueba se me ha recomendado utilizar precauciones como son usar condón en mis relaciones sexuales, no compartir agujas, jeringas ni otros instrumentos punzocortantes, no donar sangre y prevenir el embarazo.

Como consecuencia de la toma de sangre se me puede formar un moretón.

Las ventajas que este estudio tendrá para mí son las siguientes:

- 1) Conocer si estoy infectado por el virus del SIDA y en caso de estarlo, se me informará sobre mi nivel de linfocitos CD4. Se me informará si me puede servir tomar medicamentos para prevenir tuberculosis, otras infecciones oportunistas o antivirales que detengan la progresión de la infección por VIH.
- 2) Conocer si tengo tuberculosis o alguna otra enfermedad que requiera tratamiento médico especializado.

En caso de cualquier duda puedo llamar a la Dra. Ma. de Lourdes García García a los teléfonos 341-11-01 ó 341-43-89 o al Dr. Manuel Palacios Martínez al 341-41-54.

Mi participación en el estudio es voluntaria y puedo retirar mi consentimiento sin afectar mi participación en otros estudios conducidos por los mismos investigadores.

Todos los resultados de este estudio serán manejados en absoluta confidencialidad y en caso de hacerse públicos no se utilizará mi nombre.

He sido informado que en caso de sufrir cualquier daño físico como resultado de mi participación en este estudio, seré referido a las unidades médicas apropiadas para recibir atención gratuita.

He tenido oportunidad de leer esta Expresión de Consentimiento Informado y se me han explicado todas mis dudas.

Firma

Fecha

Testigo

Testigo

J. 2 Publicaciones relacionadas

Epidemiology of AIDS and Tuberculosis¹

MARÍA DE LOURDES GARCÍA GARCÍA,²

JOSÉ LUIS VALDESPINO GÓMEZ,²

MARÍA CECILIA GARCÍA SANCHO,²

REY ARTURO SALCEDO ÁLVAREZ,² FERNANDO ZACARÍAS,³

& JAIME SEPÚLVEDA AMOR⁴



This article reviews literature on the epidemiology, pathogenicity, and control of HIV and Mycobacterium tuberculosis coinfection. Regarding pathogenicity, immune system deterioration makes HIV-infected people more likely to develop active tuberculosis on primary or secondary exposure to the bacillus or to suffer reactivation of latent infections, and to experience considerably higher rates of extrapulmonary manifestations, relapses, and death. Regarding epidemiology, as of 1990 there were an estimated 3 million people coinfecting with HIV and M. tuberculosis, with some 300 000 active tuberculosis cases and 120 000–150 000 tuberculosis deaths occurring annually among those coinfecting. Over 500 000 coinfecting people are thought to reside in the Americas, over 400 000 of them in Latin America.

In general, the impact of coinfection is evident. Relatively high and increasing prevalences of HIV infection have been detected among tuberculosis patients around the world, and tuberculosis has become a frequent complication of AIDS cases. Moreover, there is no longer any doubt that coinfection obstructs tuberculosis prevention and control. Among other things, it affects BCG vaccination policies, suggests the need to administer preventive chemoprophylaxis to HIV-infected individuals at high risk of harboring or contracting tuberculosis infections, and complicates both detection and treatment of active tuberculosis cases. The recent proliferation of M. tuberculosis strains resistant to multiple drugs, most notably in the United States, compounds the problem.

Tuberculosis prevention and control are still technically and economically feasible. However, more must be done to establish surveillance programs with laboratory support. More research is needed to determine what case prevention measures are best-suited to current circumstances and the HIV/AIDS presence. More effective preventive treatment regimens that are well tolerated, well complied with, and do not pose the risk of multiresistance need to be devised. More health workers need to be trained to suspect tuberculosis and to conduct timely and appropriate tests confirming this diagnosis. And finally, more must be done to standardize the types and durations of the various curative treatment regimens employed.

¹Revised translation of an article entitled "Epidemiología del SIDA y la tuberculosis" that was published in Spanish in the *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, Vol. 116, No. 6, 1994, pp. 546–565. Reprint requests and other correspondence should be addressed to Dra. María de Lourdes García García, Carpio 470-3er piso, Col. Santo Tomás, Deleg. Miguel Hidalgo, 11340, Mexico, DF, Mexico.

²National Institute of Epidemiologic Diagnosis and Reference (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos), Mexico City, Mexico.

³Regional Program on AIDS and Sexually Transmitted Diseases, Pan American Health Organization, Washington, D.C., U.S.A.

⁴Undersecretariat for Coordination and Development, Mexico City, Mexico.

The HIV/AIDS epidemic has had a major impact on the epidemiology of tuberculosis around the world—including the Americas, where its consequences have been observed in both industrialized and developing countries. This article reviews certain pathogenic aspects of the interrelationship between infections caused by the human immunodeficiency virus (HIV) and *Mycobacterium tuberculosis*. It then analyzes the epidemiologic status of coinfection worldwide, particularly in the Americas, and examines the problems confronting

TUBERCULOSIS Y SIDA EN MÉXICO

MARÍA DE LOURDES GARCÍA-GARCÍA, M.C., M. EN C.,⁽¹⁾
JOSÉ LUIS VALDESPINO-GÓMEZ, M.C., M.S.P.,⁽¹⁾ MANUEL PALACIOS-MARTÍNEZ, M.C., M. EN E.,⁽¹⁾
MARÍA EUGENIA MAYAR-MAYA, LIC. EN INF.,⁽¹⁾ CECILIA GARCÍA-SANCHO, M.C., M. EN C.,⁽²⁾
JAIME SEPÚLVEDA-AMOR, M.C., M.P.H., M.Sc, DR. CS.⁽³⁾

García-García ML, Valdespino-Gómez JL,
Palacios-Martínez M, Mayar-Maya ME,
García-Sancho C, Sepúlveda-Amor J.
Tuberculosis y SIDA en México.
Salud Publica Mex 1995;37:539-548.

García-García ML, Valdespino-Gómez JL,
Palacios-Martínez M, Mayar-Maya ME,
García-Sancho C, Sepúlveda-Amor J.
Tuberculosis and AIDS in Mexico.
Salud Publica Mex 1995;37:539-548.

RESUMEN

La tuberculosis continúa representando un problema importante en México y de acuerdo con las cifras notificadas ha ocurrido un exceso en el número de casos esperados en los últimos años, principalmente en adultos jóvenes de ambos sexos; se estima la tasa en 51.7 casos por 100 000 habitantes. En los pacientes con SIDA ocupa el tercer lugar como entidad infecciosa, después de candidiasis y neumonía por P. carinii. De los 19 352 casos de SIDA notificados hasta julio de 1994, 8.3% de los pacientes presentó tuberculosis como manifestación inicial. De acuerdo con las encuestas centinela llevadas a cabo entre 1990-1994 en 17 entidades federativas en pacientes tuberculosos, la prevalencia de infección por VIH es de 3.1% (rango=0 a 6.5%) en 1 187 pacientes del sexo masculino y de 1% (rango=0 a 2.3%) en 886 del sexo femenino. Se describen los resultados de los estudios de investigación epidemiológica llevados a cabo en el campo de la prevención de la tuberculosis, así como las características de drogasusceptibilidad de las cepas de M. tuberculosis aisladas en estos pacientes. Finalmente se discuten las perspectivas de prevención y control.

Palabras clave: tuberculosis; SIDA/prevención y control; México

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) still is an important health problem in Mexico. According to reported figures, an excess in the number of cases has occurred during recent years, mainly among young adults of both sexes. The present estimated rate of TB is 51.7 cases/100,000 inhabitants. This is the most frequent endemic infection among AIDS patients, ranking third among infectious diseases after candidiasis and P. carinii pneumoniae. A total of 8.3% of the 19 352 AIDS cases notified to July 1994, presented TB as the initial manifestation. According to sentinel surveillance carried out since 1990 in 17 states, HIV seroprevalence among TB patients has been 3.1% (0-6.5%) in males and 1.0% (0-2.3%) in females. Results of epidemiologic research in the field of TB prevention and characteristics of drug sensitivity of strains of M. tuberculosis isolated from HIV/AIDS patients are also described. Finally, perspectives of TB prevention and control are discussed.

Key words: tuberculosis; AIDS/prevention and control; Mexico

Solicitud de sobretiros: Dra. Ma. de Lourdes García García. Subdirectora de Gestión de Proyectos. Secretaría Académica, Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655. colonia Santa María Ahuacatlán, 62508 Cuernavaca, Morelos, México.

(1) Cuando se realizó este trabajo, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), Secretaría de Salud (SSA). Actualmente, Secretaría Académica-Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), México.

(2) Laboratorios Pharmacia, México.

(3) Cuando se elaboró este trabajo, Subsecretario de Coordinación y Desarrollo, SSA. Actualmente, Director General del INSP, México.

Fecha de recibido: 10 de febrero de 1995

Fecha de aprobado: 8 de septiembre de 1995

Underestimation of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin

Ma. de Lourdes García García M.D. (1), José Luis Valdespino Gómez M.D. (1), Cecilia García Sancho M.D. (1), Ma. Eugenia Mayar BA (1), Manuel Palacios M.D. (1), Susana Balandrano BA (2), Alejandro Escobar Ph. D. (2), Armando Peruga M.D. (3), Mercedes Weissenbacher M.D. (3), Elaine M. Daniels, M.D., Ph. D (4).

(1) National Institute of Public Health, Mexico

(2) National Epidemiological Diagnosis and Referral Institute, Mexico

(3) PanAmerican Health Organization

(4) Office of HIV/AIDS Policy, Office of Public Health and Science, Office of the Secretary of Health, Department of Health and Human Services, USA, formerly at the National Institutes of Health, USA

Word count of abstract: 150

Word count of text: 1,987

Part of the information was presented in the form of abstracts in: 1)García ML, Valdespino, JL, García Sancho C, Daniels E, Weissenbacher M., Peruga A, Palacios M, Loo E, Cruz C, Luna JL, Luna M, Mayar ME, Romero C, Pineda L, Sepúlveda J: Prevalence of PPD in HIV+. Underestimation of MTb infection. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress Berlin, June 6-11,1993. Abstr. PO-CO4-2630.2)Valdespino, JL, García ML, Weissenbacher M, Daniels E, Peruga A, Palacios M, García Sancho C, Loo E, Cruz C, Luna JL, Luna M, Mayar ME, Romero C, Pineda L, Sepúlveda J. Tuberculin skin test (PPD) status of HIV + persons. Practical considerations for its interpretation in Latin-American population. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress Berlin, June 6-11,1993. Abstr. PO-B37-2388

Informed consent was obtained from patients or their parents or guardians. Human experimentation guidelines of the U.S. Department of Health and Human Services and of Mexican institutions were followed. Approval by IRB committees both from the U.S. and Mexican participating institutions was obtained. Partial funding was obtained from the National Institutes of Health under a technical services agreement between Pan American Health Organization and the Mexican Ministry of Health (AM/MCP/HIV/400/PG/90-91/830).

Direct correspondence and reprint requests to: Dr. José Luis Valdespino Gómez. Academic Dean. National Institute of Public Health/School of Public Health. Academic Secretariat. Ave. Universidad #655, Cuernavaca, Mor. CP 62508, Mexico. Phone 52-7-112-218, Fax: 52-7-175-529,E-mail: jvaldesp@insp3.insp.mx Dr. Elaine Daniels is presently Associate Director for Science at the Office of HIV/AIDS Policy, Office of Public Health and Science, Office of the Secretary of Health, Department of Health and Human Services, USA, room 736E,200 Independence Avenue SW. Washington DC20201. Phone 202 690-5560. Dr. Mercedes Weissenbacher is presently Intercountry Program Advisor on HIV/AIDS for the Southern Cone UNAIDS. Avda. Brazil 2697. Piso 2, C.P. 11300. Montevideo, Uruguay,. Phone: (598-2)-707 3589/7073590. Fax (598-2) 707 3530.

Abstract

As part of a tuberculosis chemoprophylaxis study, 1168 clients of four Mexico City HIV detection centers were screened for HIV-1 antibodies; reactivity to PPD (5TU, RT-23, SSI), Candida (1:100, 0.1ml), and tetanus toxoid (10Lf, 0.1ml); and CD4+ Tcells. Cases of active or previous tuberculosis (n=108) were excluded. Eight hundred one (68.6%) clients were HIV positive. Reactivity to PPD among HIV positive subjects was found in 174 (22%), 261 (32.6%), and 296 (37%), at PPD cut-off levels of ≥ 10 mm, ≥ 5 mm, and PPD ≥ 2 mm as compared to 224 (61%) of 367 HIV negative individuals reactors to PPD (≥ 10 mm) ($p < 0.001$). After exclusion of anergic individuals using two cut-off levels for cutaneous allergens (2mm and 5mm), PPD reactivity between HIV positive and HIV negative continued to be significantly different. Only HIV positive individuals with CD4+T cells ≥ 500 cells/mm³ had similar reactivity to PPD as HIV noninfected individuals.

Keywords: tuberculin test, HIV, tuberculosis prevention, anergy.

Introduction

The HIV/AIDS epidemic has had a major impact on the global epidemiology of tuberculosis, especially in developing countries [1]. Tuberculosis continues to be endemic in Mexico, incidence rates having increased during the last ten years, from 14.4 cases per 100,000 inhabitants (1986) to 18.2 cases per 100,000 inhabitants (1996) and estimated rates being of 50 cases per 100,000 inhabitants [2]. HIV infection, although not of the same magnitude as in other regions, displays a growing trend of spreading to inhabitants of outlying urban and rural areas, who are also those most affected by tuberculosis. The interaction between tuberculosis and HIV/AIDS is seen in several indicators. Five percent of new cases of tuberculosis have been found to be HIV infected, tuberculosis is the the third most frequent infection after candidiasis and Pneumocystis carinii pneumonia among AIDS patients, 8% of AIDS patients are reported with active tuberculosis at the time of their notification to the national registry; 7.7% to 50%, of hospitalized AIDS patients develop tuberculosis and 25% of autopsies of AIDS patients reveal tuberculosis [3].

To prevent the development of active tuberculosis due to reactivation of latent infection, isoniazid chemoprophylaxis has been proposed. The efficacy of isoniazid administration as antituberculosis chemoprophylaxis in patients infected with HIV reactive to tuberculin, has been demonstrated in various studies [4,5]. Tuberculin reactivity is the basis for chemoprophylaxis according to global recommendations [6].

Health authorities in Mexico have adopted global recommendations; however, it has been recognized that as no field evaluation has been conducted in Mexico, this recommendation is provisional and pending the results of specific research [7]. The objective of this study was to assess the usefulness of using tuberculin reactivity among ambulatory HIV infected subjects without previous or active tuberculosis in a region with a high prevalence of tuberculosis infection.

Methods

Recruitment and selection of participants

This study was conducted as part of the recruitment for a tuberculosis chemoprophylaxis study. All healthy adults seeking HIV testing at one of four Mexico City HIV testing centers were invited for study enrollment between January 1992 and December 1993. Selection criteria included age over 18 years old, Karnofsky score greater than 60%, and signed informed consent. Subjects with history of active tuberculosis or a current diagnosis of active tuberculosis and pregnant women were excluded from the study.

Procedures

A structured and previously-standardized questionnaire was conducted by a physician, which provided information regarding the patient's clinical and sociodemographic information. Blood was drawn for HIV-1 serology. Cutaneous antigens were administered intradermally (Mantoux method) and included the following: 5 TU of purified protein derivative tuberculin, PPD RT23 Statens Seruminstitut; 0.1 ml of candida allergenic extract at 1:100 dilution, prepared from a

smooth strain of *Candida albicans* compared with candida batch 10J 21K 4685 07-22-93, Hollister-Stier, Spokane, Washington, using the method described by the Mexican national referral laboratory [8]; and 0.1 ml of tetanus toxoid, 10Lf/ml, produced by the National Institute of Hygiene of Mexico, in accordance with the specifications of the Pharmacopoeia Mexicana. Chest X-ray, acid fast bacilli smear and culture of sputum or other appropriate samples were performed. CD4+ lymphocyte count tests were performed by flow cytometry (Becton-Dickinson).

Cutaneous test readings were performed by trained nurses, 48-72 hours after application, by measuring the greatest transversal diameter of palpable induration. The exact number of millimeters was recorded.

HIV-1 tests (ELISA, Abbott, second generation or hemagglutination kit, Miles; double positives confirmed by Western Blot, produced at the Mexican national referral laboratory) were performed.

Subjects with abnormal results on any of these tests were referred to governmental medical services in Mexico City for further evaluation and treatment. Pre and post HIV test counseling was provided.

Analysis

Categorical variables were compared using an X-2 test, continuous variables with a normal distribution with a t-test, and skewed data with the non-parametric Kruskal-Wallis test. The ≥ 2 mm, ≥ 5 mm, and ≥ 10 mm tuberculin cut-off levels were analyzed. For candida and tetanus toxoid, cut-off levels of ≥ 2 mm and ≥ 5 mm were evaluated. Individuals were stratified according to their CD4+ lymphocyte counts <200 , ≥ 200 to <500 , and ≥ 500 cells. Computer software packages (SAS, SAS Institute, Cary, North Carolina and EPINFO, U.S. Centers for Disease Control) were used.

Results

During the study period, 5130 persons requested an HIV test at the HIV testing centers. One-hundred eight patients were excluded because of previous or active tuberculosis, 1168 subjects were enrolled. Of these, 1030 (88.2%) were men. The mean age at entry was 31.0 years; 664 had been admitted to college education (56.8%), 851 men (72.9%) enrolled reported having sex with other men. Eight hundred one (68.6%) were found infected for HIV-1. Compared to the characteristics of all individuals seeking services from the four Mexico City HIV testing centers during the time of this study ($n = 5130$), there were statistically significant differences between the HIV testing center clients and study participants: Rate of HIV infection was higher among study participants (68.6% vs 43.5%, $p < 0.01$). The average age was older among study participants (31.0 years vs. 28.4 years, $p < 0.001$); the level of schooling was lower among study participants (56.8% vs. 88.7% reported entering into college, $p = 0.01$); the percentage of men who reported having sex with other men was significantly higher among study participants (72.9% vs. 67.5%, $p = 0.001$); and previous BCG vaccination (as determined by the presence of a BCG scar) was lower among study participants (81.5% vs. 84.5%, $p = 0.01$).

Three cut-off levels were considered for interpreting PPD reactivity. Reactivity to PPD among HIV infected subjects was found in 174 (22%), 261 (33%), and 296 (37%), at PPD cut-off levels of ≥ 10 mm, ≥ 5 mm, and ≥ 2 mm. In HIV-negative subjects, PPD reactivity (≥ 10 mm) was found in 224 (61%) of 367 individuals, ($p < 0.001$). HIV infected subjects had significantly lower reactivity than noninfected HIV infected individuals at all three cut-off levels. Excluding individuals whose responses were below the cut-off level, mean of induration to PPD was significantly higher among HIV-uninfected subjects than among HIV-infected subjects. (Table)

The mean CD4+ lymphocyte count in subjects infected with HIV was 324.4 cells/mm³ (SD 273.41 cells/mm³), compared to a mean CD4+ lymphocyte count of 895.5 cells/mm³ (SD 411.7 cells/mm³) among HIV-uninfected study subjects ($p < 0.001$). In the Figure, the distribution of PPD reactivity in four groups is reported: HIV-uninfected subjects ($n = 367$), HIV-infected subjects with CD4+ counts ≥ 500 cells/mm³ ($n = 167$, 20.8%), HIV-infected subjects with CD4+ counts ≥ 200 to < 500 cells/mm³ ($n = 325$, 40.5%), and HIV-infected subjects with CD4+ counts < 200 cells/mm³ ($n = 309$, 38.5%). It was found that the distribution of reactivity to PPD was significantly different in all groups ($p < 0.01$, Kruskal-Wallis test). PPD reactivity as measured in millimeters had a bimodal distribution in all the groups, among HIV infected individuals the proportion of subjects having decreased or negative responses increased as the count of CD4+ lymphocytes was lower.

Two cut-off levels were considered for tetanus toxoid and candida (≥ 2 mm and ≥ 5 mm) among HIV infected individuals. The number of anergic individuals was : 49/801 (6.1%) for cut-off level of 2 mm for candida and tetanic toxoid and 5 mm for PPD and 77/801 (9.6%) for cut-off level of 5 mm for candida and tetanus toxoid and 5 mm for PPD. After excluding subjects who did not respond to any of the three antigens, reactivity to PPD was still significantly different among HIV infected and non infected individuals at each cut-off level for PPD. At cut-off level of 2 mm for candida and tetanic toxoid reactivity to PPD was found in 174/748 (23%), 261/752 (35%), 296/757 (39%); at cut-off level of 5 mm for candida and tetanic toxoid, reactivity to PPD was found in 74/717 (24%), 61/724 (36%), and 296/729 (41%) at PPD cut-off levels of ≥ 10 mm, ≥ 5 mm, and ≥ 2 mm.

When reactivity to PPD was analyzed according to levels of CD4+ lymphocytes it was found that only among HIV positive subjects with CD4+ T cell counts ≥ 500 cells, 94/167 (56%) was the reactivity not significantly different from that observed among HIV negative subjects, 224/367 (61%), $p=0.3$.

Discussion

The proportion of tuberculin reactivity in this study's HIV-uninfected subjects is high and comparable to a national survey conducted in this country, [9] and similar to the findings of other studies conducted in developing countries, such as Haiti [10] and Brazil [11].

The tuberculin test is the best tool available for the diagnosis of M. tuberculosis infection.

However, when interpreting the results, the characteristics of sensitivity and specificity of the test, and the population being studied, must be taken into consideration [12]. The absence of tuberculin reactivity in HIV-infected subjects could be attributed to anergy, and not necessarily to a lack of M. tuberculosis infection. Considering the lower degree of reactivity to cutaneously-applied antigens in HIV-infected subjects, it has been recommended that the cut-off levels be reduced to 5 mm, and that other cutaneous allergens be used to identify anergic individuals [13].

The results of our study show that the use of PPD in ambulatory HIV-infected subjects who attend HIV testing centers underestimates the PPD reactivity found in HIV-uninfected subjects. Reducing the cut-off level from 5 mm to 2 mm did not improve the sensitivity of the test. The difference was not only due to a greater number of subjects with a nonresponse, but also to a decreased reactivity in subjects with positive results. This data contrasts with results found in Haiti [10] where mean PPD reactivity was slightly greater for HIV infected individuals than for HIV uninfected subjects.

Our data support the existence of specific anergy to tuberculin without generalized anergy as has been reported by others [14]. We found that candida and tetanus toxoid were not useful for differentiating between the absence of reactivity to tuberculin caused by HIV-associated immunodeficiency and that due to absence of latent M. tuberculosis infection. After excluding anergic subjects considering two cut-off levels for candida and tetanus toxoid, HIV infected subjects continued having lower reactivity to PPD than subjects uninfected with HIV. Usefulness

of anergy testing has been questioned recently and its use to guide administration of chemoprophylaxis has been discontinued in the United States [15].

On the other hand, the CD4+ lymphocyte count, using a cut-off level of 500 cells/mm³, allowed us to discriminate between a lack of reactivity to tuberculin due to non infection with M. tuberculosis or to immunodeficiency. This occurred although the curves of distribution of PPD reactivity were different among HIV noninfected and HIV infected with CD4+ lymphocyte counts above 500 cells/mm³.

The greatest limitation in this study was the self selection of subjects, thus possibly preventing a generalization of our data for the much larger HIV-infected population. There were important differences between our study population and the clients of the HIV detection centers regarding age, HIV status, sexual practices and BCG scar. The need to comply with the required visits to the HIV care centers could have meant that those subjects who completed the assessment may have already known that they were infected with HIV. Moreover, patients could have self selected based on the type of service offered, as the study represented their only option for tuberculosis screening and PPD testing resulting therefore, in a study population with a higher probability of HIV infection, older, with poorer schooling and lesser access to health services and consequently, with greater exposure to tuberculosis.

Results of this study support use of tuberculin administration to diagnose tuberculosis infection only among HIV infected individuals with CD4+ counts \geq 500 cells/mm³. Among individuals with lower counts of CD4+ cells, lowering the tuberculin reactivity cut-off levels or using anergy

panel did not permit comparable PPD reactivity as that observed among HIV noninfected individuals. Therefore administration of tuberculin to these patients is not useful for the diagnosis of tuberculosis infection.

Acknowledgements

To the study participants for their collaboration and support, to Drs. Rosa Ma. Bejarano, Flaviana González, Angel Guerra, José Luis Luna, Francisco Méndez, Marta Valdés, Carlos Cruz, and Mario Mendoza for their participation in collecting the clinical information; Dr. Clementina Magos, for her help with conducting the blood cell and chemistries, Dr. Jorge Alcocer, for his help with the CD4⁺ T cell count quantification assays, and Dr. Carmen Soler and Angélica López for their assistance with the HIV-antibody analyses. Thanks are also due to all those who assisted with the recruitment of subjects, particularly Martín Luna, Javier Martínez, Sergio Navarro, Lina Pineda, Carmen Romero, Marisol Villegas, and Raúl Zarza; and to the study counselors: Elisa Salame, Mauricio Ramos, Ma. Natividad Jaime, and Beatriz Ramirez. Special thanks are also due to the General Direction of Medical Services of the Department of the Federal District, to the Mexican Foundation to Fight AIDS, and the National Council for the Prevention and Control of AIDS. We also thank Tim Horn for translating this article and for providing editorial assistance.

References

- ¹ Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet* 1990; 335:387-390.
- ² Valdespino JL, Velasco O, Escobar A, eds. *Enfermedades Tropicales en México. Diagnóstico, tratamiento y distribución geográfica*. México: Secretaría de Salud, 1994:215-225.
- ³ García ML, Valdespino JL, García Sancho C, Salcedo R, Zacarías F, Sepúlveda J. Epidemiology of AIDS and tuberculosis. *PAHO Bull* 1995; 29:37-59.
- ⁴ Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342:268-272.
- ⁵ Wadhawan D, Hira S, Mwansa N, Sunkutu R, Adera P, Perine P. Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazid among patients infection with HIV-1. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress, Berlin, June 6-11, 1993: Abstr PO-BO7-1114.
- ⁶ Anonymous. Tuberculosis preventive therapy in HIV- infected individuals: a joint statement of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and the Global Programme on AIDS and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization (WHO). *Tuber Lung Dis*, 1994; 75:96-98.
- ⁷ Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2 1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. *Diario Oficial de la Federación*, 1995 Jan 26:20-29

-
- ⁸ Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas. Manual de procedimientos para inmunología. México: Secretaría de Salud, 1994: 5-42.
- ⁹ Cano Pérez G. Trascendencia de la vacunación con BCG en México. *Salud Pública Méx* 1975; 17:597-611.
- ¹⁰ Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et. al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166:194-198.
- ¹¹ Ferreira M, Satto MA, Campos A, et. al. HIV positivity and tuberculin skin test (PPD) among female inmates in Brazil. Ninth International Conference on AIDS in affiliation with the Fourth STD World Congress, Berlin, June 6-11, 1993: Abstr PO B07-1252.
- ¹² Arnadottir T, Rieder HL, Trebucq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. *Tuber Lung Dis* 1996; 77 (Suppl 1):1-19.
- ¹³ Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 40(suppl RR-5): 27-32.
- ¹⁴ Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative factors and an evaluation of 5TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; 77:32-37.
- ¹⁵ Centers for Disease Control. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV- infected persons: Revised Recommendations. *MMWR*. 1997; 46 (RR-15): 1.10.

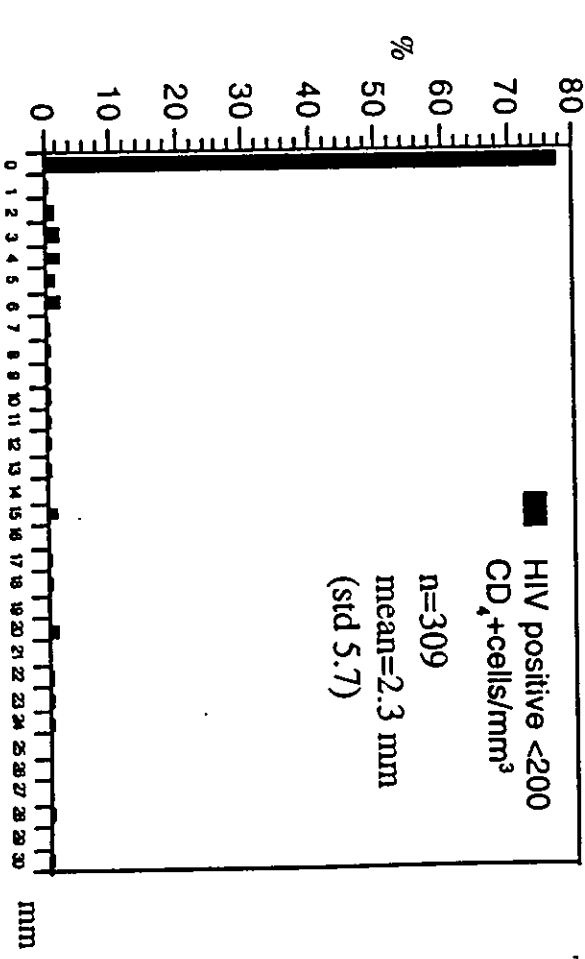
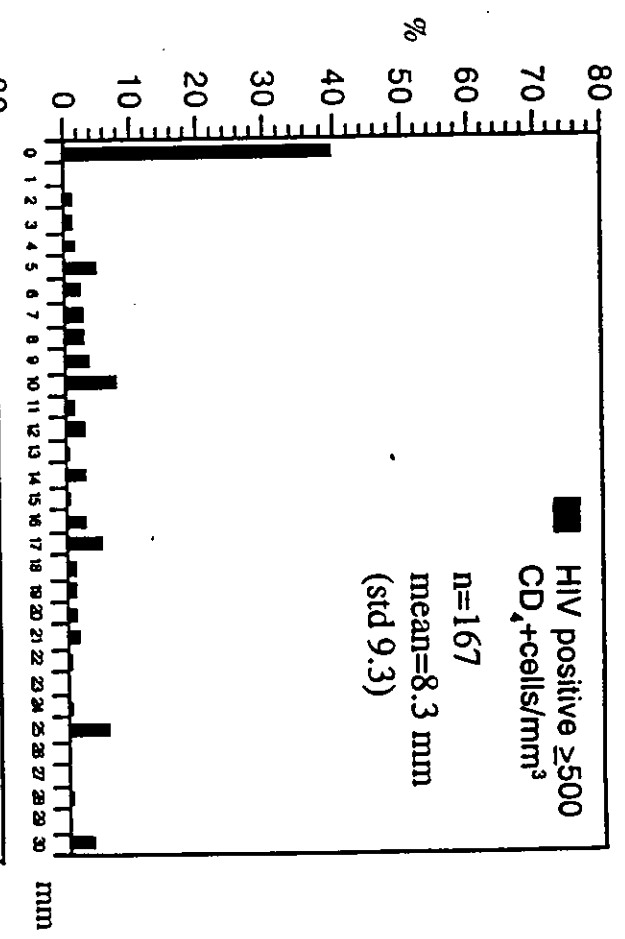
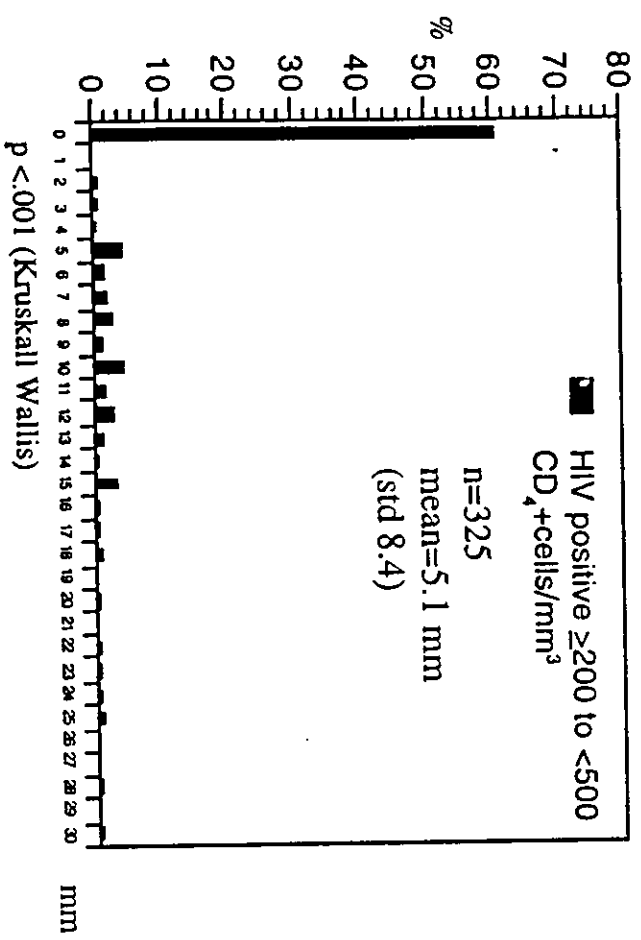
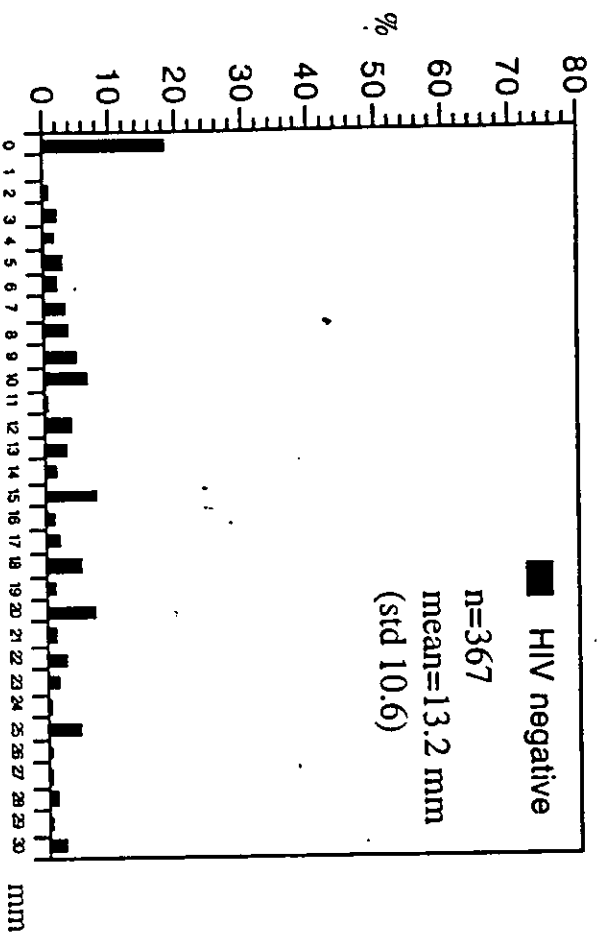
Figure. Distribution of reactivity to PPD (mm) according to HIV serology and CD4 T lymphocyte count (cells/mm³) was bimodal and different in every group, the proportion of subjects having decreased or negative responses increased as CD4 lymphocyte counts were lower.

**Induration to PPD Among Subjects Having Reactions Above Cut off Level in HIV
noninfected (n=367) and HIV infected study participants (n=801)**

Cut-off Level for PPD mm	No. of subjects with positive reactivity		p *	Mean of induration to PPD		p †
	HIV negative	HIV positive		HIV negative	HIV positive	
	n (%)	n (%)		mm (SD)	mm (SD)	
	≥2 mm	297 (81)		296 (37)	<0.01	
≥5 mm	279 (76)	261 (33)	<0.01	17.2 (±9.0)	14.1 (±8.2)	<.001
≥10 mm	224 (61)	174 (22)	<0.01	19.7 (±8.4)	17.8 (±7.6)	<.05

* χ^2

† T test



J. 3 Distinción



LA SECRETARIA DE SALUD

a través de la Coordinación de Institutos Nacionales de Salud

otorga el **PRIMER LUGAR**


a: Ma. de Lourdes García García, MD; José Luis Valdespino Gómez, MD; Cecilia García Sancho, MD;
Ma. Eugenia Mayar, BA; Manuel Palacios, MD; Susana Balandrano, BA; Alejandro Escobar, MD;
Armando Peruga, MD; Mercedes Ewissenbacher, MD. y Elaine Daniels MD.


por su trabajo en el Area de Investigación Médica:

**Underestimation of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-infected
subjects using reactivity to tuberculin**

**“II ENCUENTRO NACIONAL DE INVESTIGADORES
DE LA SECRETARIA DE SALUD”**

Huatulco, Oaxaca, México Noviembre 20 de 1997


Dr. Juan Ramón de la Fuente .
SECRETARIO DE SALUD


Dr. Enrique Wolpert
COORDINADOR DE INSALUD