



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**TUBERCULOSIS ACTIVA EN UNA COHORTE DE
SUJETOS CON INFECCIÓN POR VIH INTERNOS EN
UN RECLUSORIO DE LA CIUDAD DE MÉXICO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

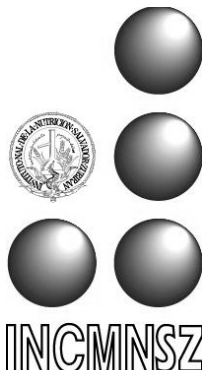
PRESENTA:

DR. CHRISTIAN HERNÁNDEZ LEÓN

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**

ASESORES:

**DR. JUAN SIERRA MADERO
DRA. BRENDA CRABTREE RAMÍREZ
DRA. ARELI MARTÍNEZ GAMBOA**



MÉXICO, D.F.

ABRIL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor Principal de Tesis

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Profesor Titular del Curso

DEDICATORIA

A mis padres, Benjamín y Leonides, por todo lo que me han dado, porque gracias a ustedes me he formado como profesionista y como persona. Pero sobre todo gracias por su apoyo incondicional y su cariño.

A mis hermanos, Rosalinda, Martha y Benjamín, por su apoyo en todo momento, y por todo lo que hemos vivido juntos.

A mis amigos y compañeros durante estos dos años, por todas las experiencias académicas y laborales compartidas, pero sobre todo por su compañerismo y amistad.

A mis profesores, tutores y personal del laboratorio con los que tuve la oportunidad de trabajar y convivir durante estos dos años, gracias por todas sus enseñanzas que contribuyeron en forma importante a mi formación profesional y personal.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Florentino Badial Hernández

Dra. Lourdes Guerrero Almeida

Dra. Miriam Bobadilla del Valle

Dr. Alfredo Ponce de León Garduño

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Dr. Arturo Galindo Fraga

Dr. Adrián González Aguirre

Mtro. Sergio Bautista Arredondo

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	1
1. Antecedentes.....	3
2. Planteamiento del problema.....	11
3. Justificación.....	11
4. Pregunta de investigación.....	12
5. Objetivos.....	12
6. Metodología general.....	13
7. Resultados.....	20
8. Discusión.....	33
9. Conclusiones.....	42
10. Anexos.....	43
11. Bibliografía.....	51

RESUMEN

Título

Tuberculosis activa en una cohorte de sujetos con infección por VIH internos en un reclusorio de la ciudad de México: características clínicas y epidemiológicas

Introducción

Se estima que un tercio de la población a nivel mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. La coexistencia de infección con el VIH incrementa significativamente la probabilidad del desarrollo de enfermedad activa.

Está bien documentado que la tuberculosis es uno de los principales problemas de salud en el ámbito carcelario. Los rangos de prevalencia en prisiones usualmente exceden a los de la población general, sin embargo la información en prisiones de México es escasa. Al Centro de Readaptación Social Masculino de Santa Martha Acatitla son referidos todos los internos con infección por VIH del Distrito Federal, lo que lo convierte en un lugar de alto riesgo para el desarrollo de tuberculosis activa y transmisión, y justifica su estudio.

Material y métodos

Realizamos un estudio epidemiológico transversal en una cohorte de sujetos infectados con VIH e internados en un reclusorio de la Ciudad de México, con el objetivo de determinar características clínicas y epidemiológicas de los casos con tuberculosis activa.

Resultados

La prevalencia de tuberculosis activa fue de 16.3%. La mediana de edad fue de 33.5 años. El 56.3% con diagnóstico reciente de infección por VIH. La mediana de células CD4 fue de 113 (12-506). El 10.3% con antecedente de tratamiento previo para tuberculosis. Los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso (92%), tos (88%), diaforesis (84%) y fiebre (78.6%). El 75% tuvieron afección pulmonar. La radiografía de tórax mostró alguna alteración en el 78.3%. El 90.5% de los casos con afección pulmonar tuvieron baciloscopia positiva. El diagnóstico fue confirmado por cultivo en 71.4%. No se encontró resistencia en ningún aislado. El 28.6% no concluyeron el tratamiento antituberculosis, el 62.5% de estos por abandono. El 82.1% recibieron tratamiento ARV concomitantemente, desarrollando SIRI asociado a tuberculosis el 39.1%. 18 aislados fueron caracterizados por el método de RFLP, encontrando 2 conglomerados, de cuatro y dos sujetos, con datos a favor de transmisión en la prisión solo en el grupo de dos (11.1%).

Conclusiones

Se encontró una prevalencia mil veces superior a la de la población general, que puede ser explicada por el hecho de tratarse de una población con inmunosupresión aunado a otros factores de riesgo, que conlleva además a retraso en el diagnóstico y riesgo de transmisión, el 33% de los aislados demostraron transmisión reciente y en un tercio de ellos se estableció transmisión en este reclusorio.

ABSTRACT

Title

Active tuberculosis in a cohort of subjects with HIV infection inmates in a prison in Mexico City: clinical and epidemiological characteristics

Introduction

It is estimated that one third of the population worldwide is infected with *Mycobacterium tuberculosis*. The coexistence of HIV infection significantly increases the likelihood of developing active disease.

It is well documented that tuberculosis is one of the major health problems in prisons. The ranges of prevalence in prisons usually exceed those of the general population; however the information in prisons in Mexico is scarce. All inmates with HIV infection in the Mexico City's Prison System are referred to the "Centro de Readaptación Social Masculino Santa Martha Acatitla". This increases the risk of active tuberculosis and transmission in this facility and justifies the need for specific research.

Material and methods

We conducted a cross-sectional epidemiological study in a cohort of HIV-infected subjects and placed in a prison in Mexico City, with the aim of determining clinical and epidemiological characteristics of cases with active tuberculosis.

Results

The prevalence of active tuberculosis was 16.3%. The median age was 33.5 years. 56.3% newly diagnosed with HIV infection. The median CD4 was 113 (12-506). 10.3% with a history of prior treatment for tuberculosis. The most frequent symptoms were weight loss (92%), cough (88%), sweating (84%) and fever (78.6%). 75% had lung disease. The chest radiograph showed an abnormality in 78.3%. 90.5% of the cases were smear-positive pulmonary disease. The diagnosis was confirmed by culture in 71.4%. No resistance was found in any isolated. 28.6% have not completed antituberculosis treatment, 62.5% of these by default. 82.1% received ARV treatment concomitantly, 39.1% developing tuberculosis-associated IRIS. 18 isolates were characterized by RFLP method for finding 2 clusters, formed by four and two subjects, with data for transmission in prison only in group two (11.1%).

Conclusions

The prevalence of active TB was found to be a thousand times larger than in the general population, which can be explained by the fact that it is a population with immunosuppression combined with other risk factors. This also leads to delay in diagnosis and therefore greater risk of transmission. 33% of isolates showed recent transmission and a third among them evidence of transmission in this prison was found.

1. ANTECEDENTES

Se estima que un tercio de la población a nivel mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Aproximadamente 3% a 4% de los individuos infectados adquiere tuberculosis activa durante el primer año, mientras que un 5% adicional lo harán posteriormente [2]. La probabilidad de desarrollar enfermedad activa varía con la intensidad y duración de la exposición. Las personas con exposición intensa están en más riesgo no solo de infección sino de enfermedad activa [3]. Hay varios factores que favorecen la progresión de infección a enfermedad activa como son desnutrición, alcoholismo, encarcelamiento, falla renal, diabetes, inmunosupresión, sin embargo la coexistencia de infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es la que incrementa más significativamente la probabilidad de desarrollo de enfermedad activa, siendo del 10% cada año [4]. La mayoría de personas infectadas con *M. tuberculosis* tiene una infección latente; esto es, que están infectados y tienen un resultado positivo de la prueba de Derivado Proteico Purificado (PPD), sin embargo, no presentan síntomas clínicos y no son contagiosos [5].

La mayor parte de los casos de enfermedad activa tiene afección pulmonar, y ocurre en un sitio extrapulmonar en el 17%. Sin embargo hasta 70% de los pacientes infectados por VIH tienen evidencia de enfermedad extrapulmonar o micobacteriemia cuando los CD4 se encuentran menores a 100 células/mm³, y además son más propensos a presentaciones atípicas, con retraso en el diagnóstico [6].

En el 2009 hubo una incidencia estimada a nivel mundial de 9.4 millones de casos de tuberculosis, una prevalencia de 14 millones de casos, 1.7 millones de muertes, y de estas 0.4 millones fueron entre personas infectadas por VIH. Cerca de 12% de los casos de tuberculosis a nivel mundial tienen infección por VIH [7].

En la población general mexicana para el año 2007, de acuerdo a la información preliminar de la Plataforma Única de Tuberculosis, se registró una tasa de 16.3 por cada 100,000 habitantes, encontrándose asociación con infección por VIH en el 5% de los casos. Para el año 2006 se reportó una tasa de mortalidad de 1.8 (1896 defunciones) [8]. Con base en

datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2009 en México hubo una prevalencia estimada de 19 casos por 100,000 habitantes y una incidencia estimada de 17 casos por 100,000 habitantes [7].

La tuberculosis es una infección que tiene un riesgo aumentado a través del curso de la infección por VIH, aún después del inicio de tratamiento antirretroviral (ARV) [9]. Este riesgo se detecta tan pronto como la seroconversión ocurre [10], y se incrementa conforme la cifra de células CD4 disminuye [11]. La terapia ARV disminuye significativamente el riesgo de tuberculosis [12].

Las respuestas inflamatorias exageradas (reacciones paradójicas) en personas con tuberculosis son más comunes en pacientes con VIH que inician tratamiento ARV que en pacientes no infectados con VIH. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) es un fenómeno ampliamente reconocido que puede complicar el tratamiento ARV y hasta un tercio de los pacientes coinfectados con tuberculosis pueden desarrollarlo [13]. Puede presentarse como uno de dos síndromes: 1. Una reacción paradójica después del inicio de tratamiento ARV en pacientes recibiendo tratamiento para tuberculosis, ó 2. Una nueva presentación de tuberculosis que es “desenmascarada” en las semanas posteriores al inicio de tratamiento ARV. Se ha creado un consenso para definición de caso de SIRI asociado a tuberculosis paradójica y desenmascarada que puede ser utilizado en entornos con recursos limitados, enfocándose específicamente en las manifestaciones clínicas de SIRI asociado a tuberculosis sin necesidad de documentar cambios en la Carga Viral (CV) y/o en las células CD4 [13]. El tiempo de inicio del tratamiento ARV en un paciente con tuberculosis activa que se encuentra recibiendo fármacos antituberculosis no se encuentra bien establecido, las guías más recientes de la OMS para el tratamiento ARV en adolescentes y adultos recomiendan su inicio entre 2 y 8 semanas subsecuentes al comienzo del tratamiento antituberculosis para individuos severamente inmunosuprimidos (con células CD4 menos de 200) [14], mientras que las guías desarrolladas por el panel del DHHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos) recomiendan que en pacientes con células CD4 menores de 200 se debe iniciar en 2 a 4 semanas, entre 200 y 500 células CD4 comenzararlo de dos a cuatro ó hasta ocho semanas, y en aquellos con células CD4 mayores de 500 en 8 semanas

[15]. Estudios recientes favorecen el inicio temprano del tratamiento ARV en este contexto [16-18].

Las prisiones representan comunidades dinámicas donde grupos de alto riesgo se congregan en un contexto que exacerba las enfermedades y su transmisión, incluyendo la tuberculosis. Está bien documentado que la tuberculosis es uno de los principales problemas de salud en el ámbito carcelario [19,20]. En algunos estudios se ha estimado que entre el 4 y el 20 % del total de los casos de tuberculosis están relacionados con antecedentes de haber pasado un tiempo en la prisión o de haber tenido contacto con alguien que está en prisión [21,22]. En un estudio en Malasia de pacientes con coinfección VIH y tuberculosis se observó que la mayoría se encontraban o habían estado en una prisión o en un centro de rehabilitación [23]. En Catalonia, España se encontró que los predictores más fuertes de tuberculosis entre casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fueron la historia de encarcelamiento y el uso de drogas intravenosas [24].

El riesgo de adquirir tuberculosis en la cárcel está íntimamente relacionado con varios factores. Las prisiones reciben tuberculosis ya que los internos provienen de sectores con alta prevalencia de tuberculosis, tienen estilos de vida insalubres y adicciones. Por ignorancia, descuido o falta de medios, en las cárceles se pueden ingresar personas con tuberculosis sin tratar, parcialmente tratada o bien que abandonan el tratamiento al ingreso [25]. Por otro lado, las prisiones concentran la tuberculosis ya que muchas prisiones están sobrepobladas, con pobre ventilación, y es frecuente un confinamiento prolongado dentro de las celdas, además muchos prisioneros son fumadores intensos, y los estándares de higiene existentes son pobres [26]. Los nuevos prisioneros ingresan a las celdas sin un adecuado chequeo médico, en muchas ocasiones sin búsqueda rutinaria de tuberculosis, lo cual coloca en riesgo de contagio a todos sus ocupantes [26]. Además las prisiones son un sitio donde se favorece la diseminación de la tuberculosis ya que en muchos países trasladar prisioneros de una prisión a otra es común, además los prisioneros pueden circular también dentro de la misma prisión, y con frecuencia no buscan atención médica inmediatamente por lo que pueden diseminar la enfermedad a sus compañeros y al personal de la prisión, así como a las visitas que reciben [25].

Hay factores relacionados al paciente que favorecen el desarrollo de tuberculosis como son malnutrición severa, presencia de serias comorbilidades, infecciones e inmunodeficiencias, actitudes negativas a buscar atención, adherencia al tratamiento, mayor prevalencia de adicción a drogas, así como de enfermedad mental, y repetidas fallas al tratamiento [25].

También existen factores relacionados a los servicios de salud de la prisión como son el retardo en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento, la falta de coordinación con los programas de control de tuberculosis, además que el tratamiento en muchos lugares no es supervisado y existe una falla en reconocer la severidad de la situación [25].

Los rangos de prevalencia en prisiones usualmente exceden sustancialmente a los de la población general. En un estudio realizado en Europa Oriental, en Georgia, se encontró una prevalencia de 5.99% [27]. En otros estudios de Europa, en Turquía, se encontró una prevalencia de 0.34% [28] y en Francia la prevalencia fue de 0.21% [29]. Por otro lado, en algunos países de Asia también se han reportado rangos altos de prevalencia de tuberculosis en prisiones, en Tailandia se encontró que es de 0.56% [30] y en Taiwan de 0.26% [31]. En un estudio realizado en Brasil se reportó una prevalencia de 4.6% [32]. Un estudio realizado en un reclusorio del noreste de México reportó una tasa de ataque de 2.46%, representando el 20% de los casos nuevos reportados en esa jurisdicción [33].

Los rangos de incidencia también son extremadamente altos. En un estudio realizado en Rusia se encontró una incidencia de 4,560/100,000 entre los internos que ingresaban a ese centro [34]. En una prisión, en Barcelona se encontró una incidencia de tuberculosis de 2,775 casos por 100,000 habitantes, siendo la incidencia en la población general de 55.7 por 100,000 habitantes [35]. Los casos fatales de tuberculosis en prisiones han sido reportados altos en muchos lugares, datos publicados de Azerbaijan indican un rango de casos fatales del 24% [36]. En el estudio realizado en México se reportó una tasa de letalidad del 4.55% [33].

El rango de tuberculosis multidrogorresistente (MDR-TB) en prisiones es con frecuencia proporcionalmente mayor a lo encontrado en la población general. En un estudio realizado en Tailandia se encontró que los rangos de resistencia al menos a una droga fueron del 50%, para resistencia a isoniazida fue del 39% y 19% de multidrogorresistencia (MDR)

[37]. Un estudio en Zambia mostró 9.5% de MDR [38]. En Rusia la prevalencia de MDR en una prisión fue de 37% en casos nuevos y de 55% en casos previamente tratados, lo cual es mayor que en la población civil (20% y 46% respectivamente) [39], en otro estudio realizado en Rusia se encontró que la resistencia a cualquier droga fue más común entre prisioneros que entre pacientes de la comunidad (44% vs 30%), y la MDR-TB fue más prevalente en la prisión comparado con la comunidad (12% vs 5%) [40], mientras que en un estudio, realizado en Georgia, se reportó que la prevalencia de resistencia al menos a una droga fue de 77.9% y de MDR fue de 13% [27].

Los rangos de coinfección tuberculosis-VIH se han encontrado mayores en prisioneros con respecto a la población civil. En un estudio en Camerún se encontró que el 25% de los casos de tuberculosis activa detectados tenían coinfección por VIH [41]. En otro estudio realizado en Tailandia en 6 prisiones se encontraron rangos de coinfección del 8.3% al 52% [42]. Mientras que en Malawi se encontró del 34% [43], en Costa de Marfil del 30% [44], en Bostwana del 30% [45] y en Tanzania en el 25.9% de los casos [46]. En estudios en España la coinfección se encontró en León en el 10% [47], en Madrid en el 71% [48] y en Barcelona en el 77% [35]. En el estudio realizado en una cárcel de México se encontró coinfección por VIH en el 7.58% de los casos [33]. En Campiñas, Brasil se encontró coinfección con VIH en el 48.3% de los internos que aceptaron realizarse la prueba [49]. Un estudio en Rusia en pacientes con infección activa por tuberculosis encontró que el 12.2% tenían coinfección con VIH [50].

La tipificación por el método de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP) basado en el uso de la IS6110, es una herramienta útil para diferenciar cepas de *M. tuberculosis* y elucidar las dinámicas de transmisión de la enfermedad [51]. Los pacientes con aislados con un patrón de RFLP idéntico entre sí, se consideran como parte de un conglomerado. En estos pacientes asumimos que la tuberculosis fue consecuencia de transmisión reciente con progresión rápida de la enfermedad. Los datos de proporción de conglomerados en una población dada, se han usado para determinar la contribución de transmisión reciente a la incidencia total de tuberculosis. El RFLP se ha utilizado en varios estudios realizados en prisiones con este fin. En Sao Paulo, Brasil en una cárcel de mujeres se sugirió que el 50% de los casos de tuberculosis fueron consecuencia de transmisión

dentro de la prisión [52]. En el estudio realizado en Campiñas, Brasil se utilizó la técnica de RFLP para caracterizar los aislados de cuatro prisiones; y los resultados sugieren la transmisión de tuberculosis entre internos de la misma prisión, así como, entre internos de diferentes prisiones [49]. En una prisión de Memphis, Tennessee, USA se realizó diagnóstico de tuberculosis en 5 guardias y 38 internos. En 24 internos, la tuberculosis fue confirmada por cultivo, y 19 (79%) aislados de estos 24 internos, se encontraron en conglomerados; mientras que en los guardias la tuberculosis se confirmó por cultivo solo en dos casos, y el RFLP de estos aislados fue el mismo que el de la cepa predominante en los internos [53]. En Madrid, España, a través del uso de esta herramienta se demostró la existencia de cepas comunes que se han propagado entre la prisión y la población general, y se identificó un grupo de individuos con infección por VIH y usuarios de drogas IV con estancia previa o actual en prisión como los involucrados en la diseminación [54].

Las prisiones pueden ser lugares ideales para el control de la tuberculosis, por lo que se debe planear e implementar un efectivo programa de control. A este respecto en el año 2000 se publicaron unas guías para “El Control de la Tuberculosis en Prisiones” por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Internacional de la Cruz Roja [55], con una actualización en el 2009 en la que participaron además la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), considerando a la guía del 2000 aún válida y complementaria [56]. Además en el 2006 la CDC publicó algunas recomendaciones adicionales a las de las guías publicadas en el 2000 [57].

En estas guías se establecen varias recomendaciones:

En cuanto a la detección de casos puede hacerse en forma pasiva o activa. La detección pasiva es en personas que espontáneamente visitan los servicios de salud, en los cuales existe sospecha de tuberculosis. Sus ventajas consisten en que identifica casos no detectados por otras medidas, identifica casos incidentales que desarrollan tuberculosis después de su ingreso, es relativamente menos cara y más simple de implementar por los programas. Dentro de sus desventajas se encuentra que se basa en la disposición de los pacientes a acudir, puede resultar en retraso en el diagnóstico y tratamiento, con prolongada transmisión a otros, puede resultar en enfermedad avanzada más difícil de tratar, puede

estar sesgada por mecanismos de regulación interna entre los presos como pueden ser acoso o corrupción.

La detección activa se realiza en grupos de alto riesgo, consiste en examinar a los prisioneros durante diferentes puntos y con distintos métodos. Entre sus ventajas incrementa la notificación de casos, conecta el sistema de salud con el programa de control de tuberculosis, reduce el retraso en el diagnóstico y la transmisión, hace más fácil tratar a los pacientes detectados en estadios tempranos, existe la probabilidad de encontrar una prevalencia mayor que en la comunidad y con esa información obtener fondos para la atención del problema, evita sesgos por procesos internos. Entre sus desventajas incrementa las funciones y trabajo del personal de salud de la cárcel, es una carga para el sistema de salud pública y del penal, sobrecarga la capacidad de los centros locales de salud y laboratorios por incremento en número de tinciones y cultivos, potencial sobrediagnóstico si es basado solo en radiografía.

La búsqueda de tuberculosis se puede realizar al ingreso a la prisión con el fin de detectar tuberculosis activa previamente no diagnosticada y además asegurarse de que quien estaba recibiendo tratamiento lo complete. También se puede hacer búsqueda en masas y estudios de prevalencia, que son útiles en encontrar enfermedad previamente no detectada, sin embargo no es recomendada como único medio para diagnosticar tuberculosis activa en una prisión.

En cuanto a los métodos para buscar tuberculosis puede ser búsqueda basada en síntomas, radiografía de tórax, estudio de contactos y herramientas para evaluar tuberculosis latente como son el PPD y las pruebas basadas en liberación de IFN gamma.

Se debe realizar inicialmente una determinación basal de la situación de tuberculosis y las prácticas de control en las prisiones para con esta información sensibilizar a las autoridades involucradas, crear un grupo nacional de trabajo en prisiones que debe incluir a las autoridades de la prisión, así como al programa nacional de control de la tuberculosis y otras organizaciones profesionales con el fin de crear una estrategia nacional para el control de tuberculosis en prisiones. Esta estrategia debe implementarse, con monitoreo y evaluaciones periódicas.

En el Sistema Penitenciario de la Ciudad de México se encuentra una población de 40,259 internos e internas al 31 de diciembre de 2010, según datos dados a conocer por la Subsecretaría de Seguridad Penitenciaria [58]. En el segundo semestre del 2008, el Gobierno del Distrito Federal (GDF), en colaboración con el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), entre otras instituciones, iniciaron el desarrollo del Proyecto “Evaluación de Salud en el Sistema Penitenciario del Distrito Federal” para la detección de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y otras enfermedades en las cárceles de dicha entidad [59]. Entre las primeras se encuentran la infección por VIH, VHB, VHC y sífilis; entre las segundas, tuberculosis, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemias y, por consiguiente, síndrome metabólico. Este proyecto piloto recientemente finalizó en uno de los reclusorios menores y se dispone a continuar con los otros nueve reclusorios existentes en el Distrito Federal.

Desde hace una década, aquellos varones con infección conocida por VIH del Sistema Penitenciario del Distrito Federal son transferidos al Centro de Readaptación Social Masculino de Santa Martha Acatitla (CRSM SMA), ya sea desde el inicio de su condena o inmediatamente después de ser diagnosticados con infección por VIH, con la intención de ofrecerles servicios de salud apropiados para su padecimiento, incluidos, desde hace ocho años, los medicamentos antirretrovirales de manera gratuita como parte del programa gubernamental de provisión de ARV. En diciembre de 2008, como parte del Proyecto de colaboración del INSP y el GDF –y, en concreto, a través del Programa de VIH/SIDA de la Ciudad de México –, se desarrolló un subproyecto de atención para internos con VIH. Este subproyecto es supervisado por la Clínica de VIH del INCMNSZ.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A través del estudio “Evaluación de Salud en el Sistema Penitenciario del Distrito Federal” el grupo de investigadores nos hemos percatado de las difíciles condiciones de vida en los centros penitenciarios del Distrito Federal, como son el hacinamiento, el confinamiento de individuos enfermos con individuos asintomáticos, la convivencia de internos con infección por VIH sin enfermedades oportunistas con aquellos que cursan con infección por VIH y tuberculosis, condicionando esta combinación de factores, aunado a las características socio demográficas propias de esta población, un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de esta infección.

3. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de tuberculosis en la población mexicana de acuerdo con la información proporcionada por la Secretaría de Salud es de 16.3 por cada 100,000 habitantes, sin embargo, la información acerca de la prevalencia de esta infección en prisiones de México es escasa, y la información referente a la misma en la zona metropolitana del Valle de México es nula, siendo esta zona la más poblada del país.

Debido a que en el CRSM SMA se concentran todos los internos con diagnóstico de infección por VIH, lo convierte en un lugar con alto riesgo de desarrollo de tuberculosis activa y diseminación de la misma. Además los internos reciben visita de amigos y familiares del exterior, y el personal de seguridad y custodia mantiene una estrecha convivencia con la población carcelaria, por lo que también pueden estar en riesgo de contagio y ser una vía para la transmisión de tuberculosis a la población general.

Con base a lo anterior, consideramos que es necesario conocer la prevalencia de tuberculosis en este centro, así como determinar las posibles rutas de transmisión. Esto, además de beneficiar a los casos detectados ofreciéndoles tratamiento adecuado, disminuirá la transmisión, tanto en la prisión como a la comunidad, y permitirá establecer estrategias para la creación de un programa de control de tuberculosis que pueda ser aplicado no solo a este centro penitenciario sino a otros a nivel regional y nacional.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- a) ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los casos de tuberculosis activa en sujetos con VIH internos en el CRSM SMA en la Ciudad de México?

5. OBJETIVOS

a. GENERAL

- ❖ Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los casos con tuberculosis activa en internos con infección por VIH residentes del CRSM SMA.

b. ESPECÍFICOS

- ❖ Calcular la prevalencia de tuberculosis activa en una población de sujetos con VIH internos en un reclusorio de la Ciudad de México.
- ❖ Determinar las características clínicas de los internos con diagnóstico de VIH y tuberculosis activa
- ❖ Determinar si existe transmisión reciente de *M. tuberculosis* entre los internos infectados por VIH residentes de este centro.
- ❖ Determinar la tasa de resistencia antimicrobiana en los aislados de *M. tuberculosis* en esta población.

6. METODOLOGÍA GENERAL

SITIO

El CRSM SMA se localiza en la zona oriente de la ciudad, y se ubica en la Avenida Ermita Iztapalapa en el Kilómetro 17.5 de la carretera de México a Puebla. Se construyó en una superficie de 110,000 metros cuadrados (Fig. 1).

El centro inicia su operación dando continuidad al Programa de Rescate y Reinserción de Jóvenes Primodelincuentes, con una población total de 672 internos provenientes de los Reclusorios Preventivos Varoniles Oriente, Norte y Sur, incluyendo jóvenes con sentencias menores de 10 años y con delitos patrimoniales.



Fig. 1 Ubicación del Centro de Readaptación Social Masculino de Santa Martha Acatitla

El centro cuenta con una arquitectura tipo panóptico, distribuyendo a la población en 4 edificios, cada uno con cancha de basquetbol, comedor, tienda, baños generales y un distribuidor de alimentos. Se cuenta con un edificio de visita íntima con 48 habitaciones, en el área de servicios generales existe un cuarto de máquinas, cocina, panadería, tortillería, lavandería y almacenes. Hay 8 naves industriales en ellas se elaboran bolsas, cubiertos de plásticos, joyería de fantasía, sacapuntas y artesanías. Existen también campos deportivos, auditorio de usos múltiples y palapas para la visita familiar, así como un centro escolar con 10 aulas, biblioteca, sala de cómputo, salón de usos múltiples.

Los internos reciben la visita de familiares y amigos del exterior cuatro días por semana.



Fig. 2 Vista frontal del Centro de Readaptación Social Masculino de Santa Martha Acatitla

Con el fin de coadyuvar en la despresurización de los reclusorios preventivos, los criterios de selección se ampliaron de la siguiente forma: Primodelincuentes y reincidentes, índice criminal bajo y medio, Cualquier delito de fuero común, Portación de arma de fuego, Población sentenciada y ejecutoriada y Sentencias menores de 15 años. Además, como ya se comentó previamente, desde hace una década a todos los internos con infección conocida por VIH del Sistema Penitenciario del Distrito Federal.

POBLACIÓN

De acuerdo a datos proporcionados por esta penitenciaría la población a diciembre de 2010 era de 2,559 internos. De ellos 1,711 (66.9%) viven en cinco dormitorios con menor restricción y mantienen contacto entre ellos en las áreas comunes de la Penitenciaría durante el día. El resto se encuentra repartido en seis módulos de seguridad que no tienen contacto con los internos de otras secciones. La población con infección por VIH era de 108 internos, correspondiendo al 4.22% de la población total. Todos ellos son asignados al dormitorio 10, donde además se encuentran recluidos los internos de la tercera edad, siendo 40 a la misma fecha. Por otro lado en este reclusorio laboran un total de 317 personas entre personal administrativo, de seguridad, técnico y de salud.

DISEÑO GENERAL

Estudio epidemiológico transversal en una cohorte de sujetos infectados con VIH e internados en un reclusorio de la Ciudad de México, con el objetivo de determinar la prevalencia de tuberculosis en esta población; el cual se encuentra anidado en el estudio “Prevalencia y epidemiología molecular de infección por *Mycobacterium tuberculosis* entre internos y personal de seguridad de un Centro de Readaptación Social de la Ciudad de México”, mismo que forma parte del Proyecto “Evaluación de Salud en el Sistema Penitenciario del Distrito Federal”

IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio no viola los derechos de los pacientes y se apega a los criterios descritos en la Ley General de Salud (DOF 30-12-2009) y en la Declaración de Helsinki, el mismo se rige bajo las buenas prácticas clínicas en investigación.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ, la Comisión de Ética, la Comisión de Investigación y la Comisión de Bioseguridad del INSP.

La participación fue voluntaria y para ello se les presentó un formato de consentimiento informado (ANEXO 2), el cual leyeron y firmaron para ingresar al estudio. Los participantes no recibieron ningún incentivo por su participación en el estudio.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Desde enero del 2009 se lleva a cabo un seguimiento activo por personal especializado de todos los pacientes con VIH, el cual incluye detección de tuberculosis por métodos clínicos, radiográficos, histopatológicos y microbiológicos.

Se incluyó en este estudio a todos los casos con diagnóstico confirmado de tuberculosis activa detectados de enero del 2009 a diciembre del 2010 en los pacientes con infección por VIH internos en el CRSM SMA. Para la obtención de datos se efectuó una revisión del expediente clínico. Así mismo a los internos que aun se encontraban en la penitenciaría se les aplicó una encuesta en relación a datos demográficos incluyendo antecedentes de estancia en otro reclusorio, toxicomanías, desempleo, factores de riesgo y síntomas en relación a un probable cuadro de tuberculosis (ver ANEXO 1), además se les efectuó una exploración física y revisión del expediente radiográfico, consignando estos datos en el mismo formato.

Procesamiento de muestras de esputo en búsqueda de micobacterias

1. Se procesaron 3 muestras consecutivas por paciente, una cada 24 horas.
2. Se sometieron a un proceso de digestión descontaminación. Del sedimento resultante de dicho proceso se tomó una gota para tinción de Auramina Rodamina y en caso de ser positiva se realizó tinción de Ziehl Neelsen (ZN). El resto se utilizó para el cultivo.
3. Se sembraron en medio de Lowenstein Jensen (INCMNSZ, DF, México) y MGIT (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA).
4. En caso de crecimiento en cualquiera de los medios se procedió a realizar un frotis que se tiñó por técnica de ZN. Si se observaron bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), se procedió a realizar una prueba molecular rápida para la identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) a partir del cultivo mediante una sonda de DNA AccuProbe (Gen-Probe, Salem, Massachusetts, EUA).

5. Si la identificación fue positiva se realizaron pruebas de susceptibilidad por método radiométrico (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA) a isoniazida, rifampicina, estreptomycinina y etambutol.

Caracterización molecular de los aislados clínicos de *M. tuberculosis*.

Con el fin de establecer posibles mecanismos de transmisión se caracterizó molecularmente, a las cepas cultivadas de *Mycobacterium tuberculosis*, por el método de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP), el cual se efectuó de la siguiente forma:

- a. Se realizó la extracción de DNA, el cual fue posteriormente digerido con 10 U de la enzima de *PvuII* (Boehringer Mannheim, México, DF, México), la cual reconoce un sitio para corte dentro de *IS6110*, por 1hr a 37°C. En cada proceso de digestión se incluyó la cepa de referencia H37RV como control.
- b. El DNA digerido, se sometió a electroforesis en un gel de agarosa al 0.8% (Gibco® BRL, Grand Island, N.Y, EUA) por 14 hr. En todos los ensayos se incluyó una mezcla de marcadores de peso molecular, lambda-*HindIII* (Gibco® BRL, Grand Island, NY, EUA) y PhiX 174-*HaeIII* (Invitrogen life Technologies, Carisbad, CA, EUA) y la cepa de referencia *M. tuberculosis* H37Rv.
- c. El gel se trató con bromuro de etidio para tomar la fotografía, posteriormente se expuso 5 min. a la luz ultravioleta. Se trató en agitación con HCl al 0.25N por 15 minutos, después con NaOH 0.4M por 20 minutos dos ocasiones. El DNA se transfirió a una membrana de Nylon (Amersham Life Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK) con el uso del equipo “vacuum blotter” (Bio Rad Hércules, CA, EUA) con NaOH 0.4 M durante 45 min. La membrana se lavó con SSC 5 X por 5 min.
- d. Se realizó la hibridación con la sonda, correspondiente a la secuencia de inserción *IS6110*, marcada con peroxidasa (equipo ECL RPN 3000. Amersham LIFE Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK) a 42°C,

durante toda la noche. Se reveló con los reactivos 1 y 2 del equipo ECL RPN 3000 y se expuso con una película Hyperfilm (Amersham life Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK) por 2 y 5 min.

- e. El patrón de RFLP se analizó y comparó en el programa de cómputo BioImage (FABRICANTE, Ann Arbor, MI).
- f. Se definió el número de aislados únicos y aquellos involucrados en conglomerados.
 - i. **Conglomerado.** Se definió como conglomerado al grupo de aislados con seis o más bandas de IS6110 y un patrón de RFLP idéntico entre sí. En estos pacientes se asumió que la tuberculosis fue consecuencia de transmisión reciente de *M. tuberculosis* con progresión rápida a enfermedad.
 - ii. **Aislados únicos:** se definió a los aislados con seis o más bandas de IS6110 y un patrón de RFLP único. En estos pacientes asumiremos que la tuberculosis fue consecuencia de reactivación endógena de una infección adquirida en el pasado.

Espoligotipificación:

La espoligotipificación se realizó en aislados con menos de 6 bandas de IS6110, en los cuales se requiere un método secundario de tipificación para distinguir relación entre cepas [60].

Esta tipificación consistió en determinar el polimorfismo que existe en el locus DR del genoma de *M. tuberculosis* [61]. En breve, se realizó la amplificación de los espaciadores de las regiones DR, mediante PCR en tubos PuReTaq™ Ready-To-Go™ PCR beads (Amersham life Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK) con 20 pmol de los oligonucleótidos DRa 5-ggttttgggtctgacgac-3 (marcado con biotina) y DRb 5-ccgagaggggacggaac-3. Las condiciones de amplificación fueron: 96°C por 3 min, seguido por 30 ciclos a 96°C por 1min, 55°C, 1min, 72°C por 30 s, y un ciclo final de 72°C por 5 min. Los productos de PCR se desnaturalizaron a 94°C por 10 min. Se realizó hibridación

reversa, en una membrana de nylon (Isogen Life Science B.V. Maarssen, The Netherlands) que tiene unidos en forma ordenada, cada uno de los oligonucleótidos que representan los espaciadores de la región DR, a 55°C una hora. La membrana se lavó con una solución 2X SSPE/0.5% SDS dos veces por 20 minutos a 55°C. Se agregaron 3.75 unidades del conjugado de estreptoavidina peroxidasa a la membrana y se incubó a 42°C por una hora. El revelado se realizó con 10 mL de cada una de las soluciones 1 y 2 del equipo ECL RPN 3000 (Amersham LIFE Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK). Posteriormente, la membrana se expuso a una película Hyperfilm (Amersham LIFE Science, Little Chalfont Buckinghamshire, UK) durante 5 min. Finalmente, la lectura de los patrones de espoligotipificación se analizó visualmente y se anotó el código octagonal. En cada experimento se incluyeron como controles positivos las cepas de referencia *M. tuberculosis* H37Rv y *M. bovis* BCG P3, y agua como control negativo.

Todos los casos que cumplieron con los criterios para infección activa (clínicos, radiográficos o microbiológicos) fueron referidos para su atención integral a los servicios médicos penitenciarios, y se realizó el reporte de caso a la jurisdicción correspondiente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados en el programa Excel para Windows® 2007. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos utilizando el programa STATA (College Station, Texas, USA). Para la descripción de los datos se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos) para las variables de tipo cuantitativo (numéricas, dimensionales); para las variables de tipo cualitativo (nominales y categóricas) se utilizaron medidas de frecuencia y proporciones (%). Se compararon los pacientes que tuvieron SIRI con los que no tuvieron SIRI por medio de la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de T para variables continuas. Con la finalidad de medir la magnitud de la asociación para las variables de riesgo se calculó la razón de momios y sus intervalos de confianza al 95% correspondiente. Se consideró un valor de $P \leq 0.05$ de dos colas como estadísticamente significativo.

7. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (dos años) se identificaron 172 internos con VIH, los cuales contribuyeron con 2137.46 meses (175.68 años) de seguimiento. Durante este periodo se documentaron 28 casos de tuberculosis activa en esta población, con una prevalencia de 16.3% (16,279/100,000 habitantes). En 13 casos pudo documentarse que los síntomas iniciaron durante su estancia en este reclusorio, con una incidencia de nuevos casos de 6/1000 sujetos-mes, o de 7.4/100 sujetos-año (7,400/100,000 sujetos-año). Las características sociodemográficas se describen en el Cuadro 1. La mediana de edad fue de 33.5 años, con un rango de 20 a 68 años. El 37.5% tenían un nivel de escolaridad primaria o menor. El 85.2% referían tabaquismo previo o actual, consumo de alcohol en el 96.3% de los casos, uso de drogas intravenosas en el 23.1% y de drogas inhaladas en el 84.6%. El 80.9% de los internos tenían cicatriz de BCG. 25 pacientes (89.3%) tenían antecedente de estancia previa en otro reclusorio, de los 3 restantes no pudo documentarse este dato, sin embargo dos de ellos tenían 8 años de estancia en este reclusorio al momento del diagnóstico. El tiempo de estancia en cualquier prisión previo al inicio de síntomas fue de una mediana de 43.5 meses, con un rango de 2 a 120 meses. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento antituberculosis fue de una mediana de 3 meses, con rangos de 1 a 18 meses. La mediana de células CD4 al diagnóstico fue de 113 con rangos de 12 a 506, mientras la carga viral expresada en logaritmo fue de una mediana de 5.36 (2.86-6.87).

A 15 internos (53.6%) se les realizó diagnóstico reciente de infección por VIH, y durante su estudio inicial se encontraron los síntomas y signos que llevaron al diagnóstico de tuberculosis. Los otros 13 (46.4%) tenían infección conocida por VIH al momento de iniciar con los síntomas de tuberculosis, con una mediana de 41 meses de evolución. Sin embargo solo tres de estos pacientes (10.7%) recibían tratamiento ARV al momento del diagnóstico, todos ellos en falla virológica en relación a toma irregular o inadecuada de sus medicamentos. Otros cinco sin tratamiento ARV, ya sea porque no tenían aún indicación para iniciarlo o por rehusarse a tomarlo. Los otros cinco recibieron tratamiento ARV previamente, tres lo habían suspendido al momento de entrar a prisión y dos al regresar de Estados Unidos donde se les proporcionaba el tratamiento.

Solo 3 pacientes (10.3%) tenían antecedente de diagnóstico y tratamiento previo de tuberculosis.

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los internos con diagnóstico confirmado de tuberculosis activa.

Característica	Pacientes con tuberculosis activa (%) (n = 28)
Edad, años [mediana (rango)]	33.5 años (20 a 68)
Escolaridad	
Primaria o menor	9/24 (37.5%)
Secundaria	11/24 (45.8%)
Preparatoria	4/24 (16.7%)
Consumo de tabaco, previo o actual	23/27 (85.2%)
IT [media (DE)]	4.9 (6.1)
Consumo de alcohol, previo o actual	26/27 (96.3%)
Mayor o igual a 40 g/día	12 (46.1%)
Menor de 40 g/día	9(34.6%)
Se ignora	5 (19.2%)
Consumo de drogas, previo o actual	
Negado	4/26 (15.4%)
Endovenosas	6/26 (23.1%)
Inhaladas	22/26 (84.6%)
Cicatriz de BCG	17/21 (80.9%)
Tratamiento antituberculosis previo	3/28 (10.7%)
Tiempo de estancia en prisión previo al inicio de síntomas, meses [mediana (rango)]	43.5 (2-118)
Intervalo entre inicio de síntomas y tratamiento, meses [mediana (rango)]	3 (1-18)
CD4 al diagnóstico [mediana (rango)]	113 (12 a 506)
CV al diagnóstico, log [mediana (rango)]	5.36 (2.86-6.87)
Tratamiento antirretroviral al diagnóstico	3/28 (10.7%)

En cuanto a la presentación clínica los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso (92%), en el 86.4% de los casos mayor al 10% del peso corporal, tos (88%), diaforesis (84%) y fiebre (78.6%). Otros síntomas pulmonares que se presentaron fueron disnea en 56.5% y dolor torácico en el 36.4%. El hallazgo más común a la exploración física fue la presencia de adenomegalias (81.5%). El 52.2% de los pacientes presentaba alguna alteración en la exploración física del área pulmonar, como la presencia de estertores o hipoventilación (Cuadro 2).

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y hallazgos a la exploración física en los internos con coinfección tuberculosis-VIH.

Variable	n = 28 (%)
Pérdida de peso	22/24 (92%)
Menor al 10%	3 (13.6%)
Mayor o igual al 10%	19 (86.4%)
Tos	22/25 (88%)
Diaforesis	21/25 (84%)
Fiebre	22/28 (78.6%)
Disnea	13/23 (56.5%)
Dolor torácico	8/22 (36.4%)
Adenomegalias	22/27 (81.5%)
Alteraciones pulmonares	12/23 (52.2%)
Hepato y/o esplenomegalia	7/24 (29.2%)
IMC [mediana (rango)]	19.7 (14.3-30.4)

La localización más frecuente fue la pulmonar, con afección pulmonar exclusiva en 13 casos (46.4%) y formas diseminadas con afección pulmonar en 8 casos (28.6%), cinco de los cuales tuvieron afección ganglionar, uno urinaria y en dos de estos pacientes se documentó micobacteriemia, con afección además en orina en uno y meningitis en el otro.

Siete casos fueron extrapulmonares (25%), cuatro ganglionares, uno urinario y 2 diseminados uno con afección ganglionar y pericárdica, y el otro ganglionar y urinaria (Cuadro 3).

Cuadro 3. Sitio de afección por tuberculosis en pacientes con coinfección por VIH.

Localización	n = 28 (%)
Pulmonar	13 (46.4%)
Diseminada con afección pulmonar	8 (28.6%)
Extrapulmonar	7 (25%)
Ganglionar	4 (57.1%)
Urinaria	1 (14.3%)
Diseminada	2 (28.6%)

Se contó con estudios radiográficos de 23 pacientes con las siguientes alteraciones (Cuadro 4): la presencia de infiltrados fue la más común encontrándose en 11 pacientes, los más frecuentes fueron los infiltrados alveolares (30.4%), y hubo tres casos con infiltración miliar (13%). Se evidenciaron cavernas en 3 pacientes (13%), de los cuales solo uno refería antecedente de expectoración hemoptoica. Se encontraron nódulos múltiples en un caso (4.3%) y nódulo pulmonar solitario en tres (13%), derrame pleural en 3 (13%), cambios cicatriciales en 2 (8.7%) y en 5 pacientes la radiografía de tórax fue normal (21.7%), 2 de los cuales tuvieron cultivo positivo en expectoración y en los otros 3 la afección fue únicamente ganglionar.

Cuadro 4. Alteraciones en los estudios de radiología.

Característica	n = 23 (%)
Infiltrados	
Alveolar	7 (30.4%)
Miliar	3 (13%)
Intersticial	1 (4.3%)
Normal	5 (21.7%)
Cavernas	3 (13%)
Derrame pleural	3 (13%)
Nódulos	
Solitario	3 (13%)
Múltiples	1 (4.3%)
Cambios cicatriciales	2 (8.7%)

Se realizó baciloscopia en 25 de los internos (Cuadro 5). De estos 21 fueron en muestras respiratorias, con 19 positivas (90.5%), de las 2 negativas uno tuvo cultivo positivo y el otro no tenía afección pulmonar. Se efectuó baciloscopia en 8 muestras de ganglio, obtenidas por biopsia o aspiración, 7 de ellas positivas, tres de estos pacientes con baciloscopia en expectoración positiva. En un paciente con meningitis, la baciloscopia fue negativa en líquido cefalorraquídeo (LCR) y positiva en expectoración; el cultivo fue positivo en ambas muestras. Fueron 21 pacientes con afección pulmonar, 19 de ellos con baciloscopia positiva en expectoración (90.5%).

El diagnóstico confirmado por cultivo fue hecho en 20 de los 28 pacientes (71.4%). Se realizaron cultivos en muestras de 22 pacientes, 20 fueron positivos (90.9%). De los 15 pacientes con cultivo positivo en expectoración, cuatro tuvieron cultivo positivo de otro sitio (1 en ganglio, 1 en orina, 1 en sangre y orina y 1 en LCR y sangre). En los otros 5 pacientes el cultivo fue positivo de muestras no respiratorias (uno en orina, tres en ganglio y uno más en orina, ganglio y sangre). Los dos casos de cultivo negativo fueron en muestras de ganglio.

Se realizó biopsia de ganglio en 5 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmatorio, en tres se realizaron estudios microbiológicos, solo dos con baciloscopia y cultivo positivos. Un paciente con afección ganglionar y respiratoria (infiltrados alveolares y derrame pleural en la radiografía de tórax) con diagnóstico confirmado a través de la biopsia de ganglio respondió favorablemente al tratamiento antituberculosis.

Cuadro 5. Métodos por los que se estableció el diagnóstico de tuberculosis activa.

Variable	n = 28 (%)
Baciloscopia positiva	23/25 (92%)
Pulmonar	19/21 (90.5%)
Otro sitio	7/9 (77.8%)
Cultivo positivo	20/22 (90.9%)
Pulmonar	15/15 (100%)
Otro sitio	9/11 (81.8%)
Biopsia	5/5 (100%)

De los 20 casos de cultivo positivo se aisló *Mycobacterium tuberculosis* en 19 (95%), encontrándose coinfección con *Mycobacterium kansasii* en uno de estos pacientes, y hubo aislamiento de *Mycobacterium bovis* en un paciente (5%).

Todos los aislados fueron sensibles a los fármacos de primera línea.

En todos los pacientes en que se documentó tuberculosis activa se inició tratamiento antituberculosis (Cuadro 6). De estos 26 recibieron tratamiento primario (92.9%) y 2 retratamiento primario (7.1%), uno por abandono y el otro por fracaso. Trece pacientes aun se encuentran con tratamiento (46.4%), 7 pacientes completaron el tratamiento (25%), seis

con curación, y un paciente tuvo recaída ya que a 10 meses de haber concluido el tratamiento reinició con tos y aparición de adenomegalias que se puncionaron, con baciloscopia positiva y se encuentra en espera de resultado de cultivo. Ocho pacientes no completaron esquema de tratamiento (28.6%), 5 por abandono, ya que fueron liberados, no acudieron a la clínica a la que fueron referidos y no fue posible localizarlos, y 3 por defunción, de los cuales 2 fueron por tuberculosis, mientras que el otro por una probable toxoplasmosis cerebral.

Los pacientes con afección pulmonar y baciloscopia positiva se mantenían internados en el hospital de este reclusorio en condiciones de aislamiento subóptimas, pero sin contacto con el resto de internos, hasta la negativización de la baciloscopia.

Cuadro 6. Tipo de tratamiento antituberculosis y evolución de los internos con tuberculosis activa e infección por VIH.

Variable	n = 28 (%)
Tipo de tratamiento	
Tratamiento primario	26 (92.9%)
Retratamiento primario	2 (7.1%)
Evaluación del tratamiento	
Continúan en tratamiento	13 (46.4%)
Concluyeron tratamiento	7 (25%)
Curación	6 (85.7%)
Recaída	1 (14.3%)
No concluyeron tratamiento	8 (28.6%)
Abandono	5 (62.5%)
Defunción	3 (37.5%)

23 de los 28 pacientes recibieron tratamiento ARV concomitante con el tratamiento antituberculosis (82.1%) (Cuadro 7). Dieciséis de estos recibieron Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz, todos ellos con buena tolerancia al esquema de tratamiento; 6 con respuesta virológica favorable, uno con falla virológica (paciente que aceptó tardíamente haber tomado ARV con el mismo esquema) y entre los nueve restantes, cinco están en espera de la determinación de carga viral, 3 fueron liberados antes de este examen y 1 falleció. Siete pacientes recibieron Tenofovir + Emtricitabina + Zidovudina + Abacavir,

por antecedente de tratamiento previo con un INNTR y limitación en el uso de inhibidores de proteasa (IP) por interacciones con el tratamiento antituberculosis, en cuatro se observó respuesta virológica, dos fueron liberados antes de este examen, y un paciente con falla, a este último paciente se le administró un esquema con IP con adecuada respuesta al mismo. De los 5 pacientes que no recibieron tratamiento ARV concomitantemente (17.9%), tres rehusaron tomar ARV de manera concomitante, e iniciaron este al término del tratamiento antituberculosis; uno más falleció a los 4 días del diagnóstico y de inicio de tratamiento y el otro fue liberado y se perdió para el seguimiento.

Cuadro 7. Tratamiento antirretroviral y respuesta al mismo en los internos con tuberculosis activa.

Variable	n = 28 (%)
<u>Tratamiento ARV al momento del diagnóstico de tuberculosis</u>	
No	25 (89.3%)
Si	3 (10.7%)
Basado en IP	2 (66.7%)
Otro*	1 (33.3%)
<u>Tratamiento ARV recibido durante el tratamiento antituberculosis</u>	
No	5 (17.1%)
Si	23 (82.9%)
Basado en INNTR	16 (69.6%)
Con 4 INTR	7 (30.4%)
<u>SIRI</u>	
No	14 (60.9%)
Sí	9 (39.1%)
Desenmascarado	4 (44.4%)
Paradójico	5 (55.6%)
<u>Evaluación del tratamiento ARV</u>	
Éxito virológico #	10 (43.5%)
Falla virológica	2 (8.7%)
Se ignora	11 (47.8%)
Liberados antes de CV de control	5 (45.5%)
Sin CV de control	5 (45.5%)
Defunción	1 (9%)

* Este paciente tenía indicado previamente tratamiento con 2 INTR y 1 INNTR, sin embargo no tomaba el INNTR. # Definido como obtener una CV menor de 200 copias/mL con tratamiento ARV.

En nueve de los pacientes se desarrolló SIRI asociado a tuberculosis (39.1%). Al efectuar un análisis de los sujetos con SIRI en comparación con los que no lo presentaron (Cuadro 8), encontramos diferencia significativa en mayor afección extrapulmonar (RM = 8.75, IC 95% 1.2-61.7, p = 0.036), además de mostrar una tendencia en mayor consumo de tabaco, alcohol y drogas endovenosas, así como mayor afección miliar y menor alveolar en la radiografía de tórax, todo esto sin diferencia estadísticamente significativa. La mediana de células CD4 en este grupo fue de 43 (12 a 255), sin encontrar diferencias significativas en comparación con el grupo que no presentó SIRI, del mismo modo tampoco se encontró diferencia en la CV ni en los síntomas de presentación. Cuatro casos (44.4%) presentaron las manifestaciones que llevaron al diagnóstico de tuberculosis posterior al inicio de tratamiento ARV (forma desenmascarada), uno de los cuales falleció, y cinco casos con presentación paradójica (55.6%), en cuatro de ellos el tratamiento ARV se inició en 2 semanas subsecuentes al inicio del tratamiento antituberculosis mientras que en el otro (con células CD4 al diagnóstico de 255) a las 4 semanas. Cuatro requirieron tratamiento con esteroide (44.4%).

Cuadro 8. Comparación del grupo de pacientes que desarrollaron síndrome inflamatorio de reconstitución inmune con el grupo de pacientes que no lo desarrolló.

	SIRI n=9 (%)	NO SIRI n=14 (%)	Valor p	RM (IC 95%)
Edad, años [mediana (rango)]	31 (20 a 43)	33.5 años (20 a 68)	0.46	
Escolaridad				
Primaria o menor	3/7 (42.9%)	5/13 (38.5%)	1	1.2 (0.2-7.8)
Secundaria	3/7 (42.9%)	7/13 (53.8%)	0.67	0.6 (0.1-4.1)
Preparatoria	1/7 (14.2%)	1/13 (7.7%)	1	2 (0.1-37.8)
Consumo de tabaco	8/9 (88.9%)	10/13 (76.9%)	0.61	2.4 (0.2-27.7)
IT [media (DE)]	8 (8.2)	2.5 (2.3)	0.058	
Consumo de alcohol	9/9 (100%)	13/13 (100%)		
Mayor o igual a 40 g/día	5/9 (55.6%)	5/13 (38.5%)	0.66	2 (0.3-11.2)
Menor de 40 g/día	3/9 (33.3%)	5/13 (38.5%)	1	0.8 (0.1-4.7)
Se ignora	1/9 (11.1%)	3/13 (23%)	0.61	0.4 (0.03-4.8)
Consumo de drogas				
Negado	1/8 (12.5%)	1/13 (7.7%)	1	1.7 (0.09-31.9)
Endovenosas	3/8 (37.5%)	1/13 (7.7%)	0.25	7.2 (0.6-87)
Inhaladas	7/8 (87.5%)	12/13 (92.3%)	1	0.9 (0.7-1.3)
Cicatriz de BCG	7/7 (100%)	7/10 (70%)	0.23	

Tratamiento antituberculosis previo	1/9 (11.1%)	2/14 (14.3%)	1	0.7 (0.06-9.7)
Tiempo de estancia en prisión previo al inicio de síntomas, meses [mediana (rango)]	41 (2-99)	48 (2-118)	0.98	
Intervalo entre inicio de síntomas y tratamiento, meses [mediana (rango)]	3 (1-15)	3.5 (1-18)	0.69	
CD4 al diagnóstico [mediana (rango)]	43 (12 a 255)	110 (23 a 506)	0.22	
CV al diagnóstico, log [mediana (rango)]	5.5 (4.22-5.89)	5.32 (2.86-6.79)	0.37	
Tratamiento antirretroviral al diagnóstico	0/9 (0%)	3/14 (21.4%)	0.25	
Pérdida de peso	9/9 (100%)	11/11 (100%)		
Menor al 10%	0 (0%)	2 (18.2%)		
Mayor o igual al 10%	9 (100%)	9 (81.8%)	0.48	
Tos	6/7 (85.7%)	14/14 (100%)	0.33	
Diaforesis	8/8 100%	9/12 (75%)	0.24	
Fiebre	9/9 (100%)	10/14 (71.4%)	0.13	
Disnea	3/7 (42.8%)	8/12 (66.7%)	0.38	0.4 (0.05-2.5)
Dolor torácico	3/7 (42.8%)	4/12 (33.3%)	1	1.5 (0.2-10.2)
Adenomegalias	7/9 (77.8%)	11/13 (84.6%)	1	0.6 (0.07-5.6)
Alteraciones pulmonares	2/8 (25%)	9/12 (75%)	0.06	0.1 (0.01-0.9)
Hepato y/o esplenomegalia	4/9 (44.4%)	2/11 (18.2%)	0.34	3.6 (0.5-27.1)
IMC [mediana (rango)]	18.5 (14.3-21.2)	21.6 (16.5-30.4)		
Baciloscopia positiva	7/8 (87.5%)	13/14 (92.8%)	1	0.5 (0.03-9.9)
Pulmonar	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)	1	0.5 (0.03-9.4)
Otro sitio	3/5 (60%)	2/2 (100%)	1	
Cultivo positivo	6/7 (85.7%)	11/12 (91.7%)	1	0.5 (0.03-10.4)
Pulmonar	5/5 (100%)	10/10 (100%)		
Otro sitio	4/5 (80%)	2/3 (66.7%)	1	2 (0.08-51.6)
Biopsia	2/2 (100%)	1/1 (100%)		
Infiltrados				
Alveolar	1(11.1%)	5/12 (41.7%)	0.18	0.2 (0.02-1.9)
Miliar	2(22.2%)	1/12 (8.3%)	0.55	3.1 (0.2-41.5)
Intersticial	0 (0%)	1/12 (8.3%)	1	
Normal	4 (44.4%)	1/12 (8.3%)	0.12	8.8 (0.8-100.2)
Cavernas	1(11.1%)	2/12 (16.7%)	1	0.6 (0.05-8.2)
Derrame pleural	0 (0%)	2/12 (16.7%)	0.49	
Nódulos				
Solitario	1 (11.1%)	2/12 (16.7%)	1	0.6 (0.05-8.2)
Múltiples	0 (0%)	1/12 (8.3%)	1	
Afección pulmonar	6 (66.7%)	13 (92.9%)	0.26	0.15 (0.01-1.8)
Afección extrapulmonar	7 (77.8%)	4 (28.6%)	0.036	8.75 (1.2-61.7)
Tipo de tratamiento				
Tratamiento primario	9 (100%)	12 (85.7%)	0.50	
Retratamiento primario	0 (0%)	2 (14.3%)	0.50	
Evaluación del tratamiento				
Continúan en tratamiento	5 (55.6%)	6 (42.8%)	0.68	1.7 (0.3-9)

Concluyeron tratamiento	2 (22.2%)	4 (28.6%)	1	0.7 (0.1-5)
Curación	2 (100%)	3 (75%)	1	
Recaída	0 (0%)	1 (25%)	1	
No concluyeron tratamiento	2 (22.2%)	4 (28.6%)	1	0.7 (0.1-5)
Abandono	1 (50%)	3 (75%)	1	0.3 (0.01-11.9)
Defunción	1 (50%)	1 (25%)	1	3 (0.08-107.4)
Esquema ARV al diagnóstico de tuberculosis				
No	9 (100%)	11 (78.6%)	0.25	
Si	0 (0%)	3 (21.4%)	0.25	
Esquema ARV concomitante al tratamiento antituberculosis				
Basado en INNTR	9 (100%)	7 (50%)		
Con 4 INTR	0 (0%)	7 (50%)		
Evaluación del tratamiento ARV				
Supresión virológica	4 (44.4%)	6 (42.9%)	1	1 (0.2-5.8)
Falla virológica	1 (11.2%)	1 (7.1%)	1	1.6 (0.09-29.8)
Se ignora	4 (44.4%)	7 (50%)	0.69	0.7 (0.1-3.8)
Liberados antes de CV de control	1 (25%)	4 (57.1%)	0.55	0.2 (0.02-3.8)
Aún sin CV de control	2 (50%)	3 (42.9%)	1	1.3 (0.1-15.7)
Defunción	1 (25%)	0 (0%)	0.36	

Se caracterizó molecularmente a 18 aislados de *M. tuberculosis* por el método de RFLP. Uno de los aislados no fue tipificado por infección mixta con *M. kansasii*; 12 fueron aislados únicos y 6 (33%) se agruparon en 2 conglomerados, uno con cuatro aislados idénticos (8 copias de IS6110) y el otro con dos (10 copias de IS6110) (Figura 3).

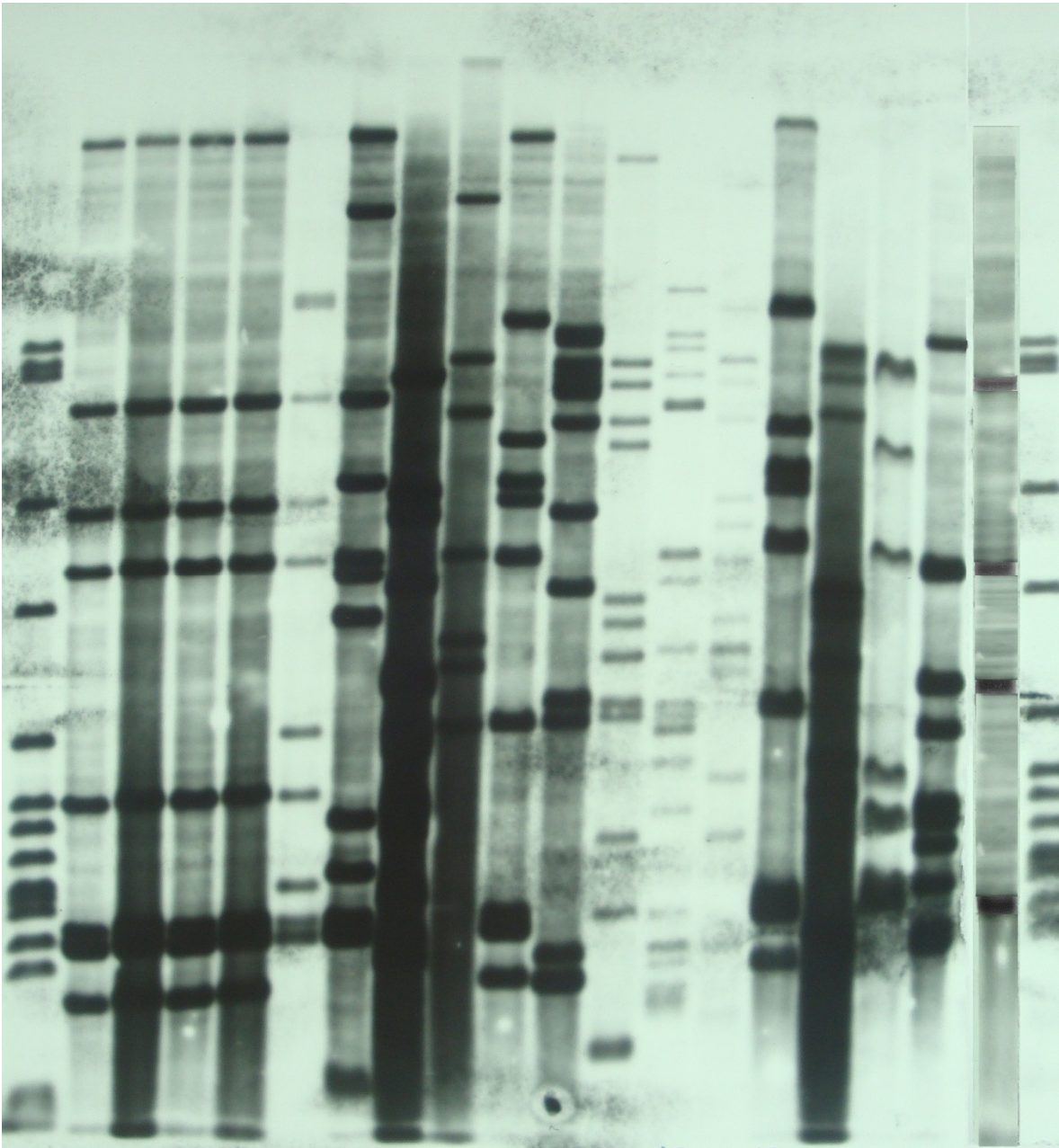
El primer conglomerado incluye dos individuos que se dedicaron al comercio sexual durante varios años antes de 2004 (Figura 4), otro más usuario habitual de sexo comercial hasta 2010 cuando ingresó a prisión y uno más “heterosexual”, migrante que ha radicado de manera intermitente en el Distrito Federal y en Texas, EUA. El caso 1 ingresó al CRSM SMA el 23 de septiembre de 2008, desarrolló síntomas en septiembre de 2009, inició tratamiento antituberculosis en octubre de 2009 y lo terminó en julio de 2010; el caso 2 se encontraba en el reclusorio norte desde junio de 2007, ingresó al CRSM SMA el 30 de abril de 2010, desarrolló síntomas el 04 de junio de 2010, inició tratamiento el 15 de julio y fue liberado el 17 de agosto sin concluir tratamiento; el caso 3 ingresó al reclusorio norte el 16 de abril de 2010, fue trasladado al CRSM SMA el 29 de mayo, inició con síntomas el 21 de junio, comenzó tratamiento el 3 de agosto, fue liberado el 26 de agosto y se desconoce

su evolución posterior, y el caso 4 inició síntomas el 20 de abril de 2010, ingresó al CRSM SMA el 13 de julio de 2010, comenzó tratamiento el 21 de julio, y hasta la fecha (diciembre de 2010) continúa en el reclusorio en tratamiento. Por lo tanto los casos 2 y 3 coincidieron sólo durante 14 días en el reclusorio norte, pero desconocemos si tuvieron contacto durante este periodo.

Del segundo conglomerado, el primero un individuo en reclusión desde el 19 de diciembre de 2002, desarrolló síntomas de tuberculosis diseminada con afección pulmonar en enero de 2009, y falleció durante la primera semana de tratamiento anti-Tb el 14 de febrero 2009, y el segundo ingresó al reclusorio el 18 de abril de 2008, desarrolló síntomas en octubre de 2009, fue diagnosticado en abril de 2010 y continúa en tratamiento. Ambos pacientes coincidieron en el mismo dormitorio pero en distinto cubículo durante 10 meses.

Si consideramos el caso secundario del segundo conglomerado, la tasa de transmisión reciente confirmada en el reclusorio es de 0.58%, al incluir el tercer caso del primer grupo como secundario la tasa de transmisión reciente aumenta a 1.16%.

Se realizó espoligotipificación en el aislado número 19, por tener menos de 6 copias de IS6110, se confirmó que correspondía a *M. tuberculosis*, variante T1. Además, en los aislados 13 y 14 también se realizó espoligotipificación, ya que los aislados mostraron un número elevado de copias de IS6110, es decir existió la sospecha de variante Beijing, el resultado de la tipificación ratificó la identificación de variantes Manu y LAM9, respectivamente.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Figura 3. Tipificación por RFLP de los 18 aislados de *Mycobacterium tuberculosis*. El conglomerado 1 se encuentra resaltado en rojo y el conglomerado 2 en azul. Los números 1 y 20 corresponden a la cepa de referencia *M. tuberculosis* H37Rv.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	ene-10	feb-10	mar-10	abr-10	may-10	jun-10	jul-10	ago-10	sep-10	oct-10	nov-10	dic-10		
1	Sexoservidor	Cd Neza				L 30 Jul	i 23-Sep	S Sep T Oct							7 Fin Tx						
2		EUA			Norte, 06						i 30		S 4	H 8 T 15	L 17						
3	Sexoservidor										16 Nte	i 29	S 21	H 28 T 3	L 26						
4	Usuario sexo comercial						Sur, 05-08				S 20			2 Ote	i 13 H 14 T 21						

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009												2010														
													ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	ago	sep	oct	nov	dic	ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	ago	sep	oct	nov	dic			
1					i 19/12																																		
2	Pto Vallarta	Casa Hogar Pto Vallarta	Pto Vallarta					Sur, 02	L 08	Sur, 03	i 18/04																												

- Estancia en SMA
- Estancia en otro reclusorio
- i** Fecha de ingreso a SMA
- S** Fecha de inicio de síntomas
- T** Fecha de inicio de tratamiento
- H** Fecha de hospitalización
- L** Libre
- D** Defunción

Figura 4. Relación epidemiológica de los dos conglomerados identificados

8. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de pesquisa de tuberculosis activa en una prisión mexicana en el cual encontramos que los internos, en uno de los reclusorios del Distrito Federal, con infección por VIH avanzada, con mediana de células CD4 de 113, desarrollan tuberculosis activa con una prevalencia muy elevada (16,279/100,000 habitantes) y una incidencia de nuevos casos de 7,400/100,000 sujetos-año. Varias características de esta población nos ayudan a entender esta alarmante prevalencia: en primer lugar se trata de pacientes inmunosuprimidos, dado que más del 50% desconocía la infección por VIH, solo el 10.7% tenía tratamiento ARV al inicio de los síntomas de la tuberculosis y ninguno con respuesta satisfactoria al mismo; en segundo lugar la afección extrapulmonar fue más frecuente (53.6% de los casos), con presentación atípica y con retraso en el diagnóstico (mediana de 3 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de tuberculosis), con riesgo elevado de transmisión a los contactos; y en tercer lugar la mayoría de los individuos refirieron otros factores de riesgo como alcoholismo, uso de drogas y desnutrición.

Las características sociodemográficas de los internos con tuberculosis activa coinfectados con VIH en este estudio confirman que se trata de individuos jóvenes, con nivel educativo bajo, hábitos insalubres y adicciones como el tabaquismo, alcoholismo y uso de drogas. Todos los casos tenían el antecedente de estancia en alguna prisión previo al inicio de su sintomatología, con una mediana de 43.5 meses, y un mínimo de 2 meses, el cual es un factor de riesgo reconocido en varios estudios para el desarrollo de tuberculosis activa [21-23]. En estudios de España la incidencia se encontró en 2,775/100,000, teniendo un 77% de los casos infección por VIH [35], en África (Bostwana) fue de 3,797/100,000 con un 30% de coinfección [45] y en Brasil de 2,065/100,000 con 48.3% de coinfectados [49]. En Nueva York, en el periodo de 1990-1991, fue de 156.2/100,000, con 95% de infección por VIH (en 58% en que se conoció su condición de riesgo) [62]. Otro estudio mexicano hecho en Tijuana demostró una tasa de prevalencia aproximada de 2,460/100,000, con 7.58% de infección por VIH [33]. Una de las características primordiales de nuestro estudio es haber incluido solo la población con infección por VIH. Dado que las autoridades del gobierno de la ciudad han concentrado a los individuos con VIH en este reclusorio desde hace una

década, y desde el inicio del proyecto “Evaluación de Salud en el Sistema Penitenciario del Distrito Federal”, en el que se está realizando detección de infección por VIH, esta población ha aumentado aún mas, todo esto pudo contribuir a la elevada prevalencia observada.

En nuestra población encontramos que los síntomas predominantes fueron pérdida de peso, fiebre, diaforesis y tos (en el 88%). En 21 de 28 pacientes hubo afección pulmonar, en trece solo manifestaciones pulmonares, y ocho tuvieron afección en otros órganos. Una cuarta parte restante presentó manifestaciones extrapulmonares, lo que hizo difícil su diagnóstico, y condicionó un retraso en el inicio del tratamiento y riesgo de muerte. En estudios realizados en España se encontró afección extrapulmonar en el 17.4% [35], mientras que en África en el 20.2%, pero solo en el 8.9% del subgrupo con infección por VIH [46]. En Nueva York se encontró afección pulmonar y en otro sitio en el 69%, y solo un caso con afección extrapulmonar [62].

Se observaron cambios sugestivos de tuberculosis en los estudios radiológicos en 18 de 23 sujetos (78.3%). En estudios en España se encontraron en el 76.3% [35], mientras que en África (Costa de Marfil) en el 97.22% [44]. Las cavitaciones se encontraron en 13%, 8.8% [35] y 18.5% [44] respectivamente, este hallazgo es importante debido a que este grupo representa el de mayor riesgo de transmisión. Al contrastar estos hallazgos con tiempo de evolución al diagnóstico encontramos un promedio de 128.6 días (DE 125.9), mientras en España (Madrid) fue de 65.7 días (DE 49.3) [63]. El uso de la radiografía de tórax ha demostrado ser útil para la búsqueda de tuberculosis, pero inespecífica y no recomendada como método único o inicial de diagnóstico.

En los casos de tuberculosis pulmonar la baciloscopia fue positiva en 90.5% de nuestros pacientes, en España fue del 40.2% [35] y en tres estudios africanos de 80.6% (Costa de Marfil) [44], 42% (Bostwana) [45] y 42.06% (Tanzania) [46]. El cultivo fue positivo en 20 de 22 sujetos (90.9%)- Por otro lado la proporción de casos confirmados por cultivo fue 71.4% (20 de 28). En España 75% [35], en un estudio de África 68.4% (Bostwana) [45] y

en Nueva York 91% [62]. Estos resultados apoyan fuertemente la propuesta de un estudio publicado recientemente donde las muestras respiratorias, principalmente en aquellos con radiografía anormal o células CD4 menores de 350, deben probarse para baciloscopia y cultivo [64], que en nuestro caso mejoro la sensibilidad en 5% y en Bostwana 58% [45].

En el caso de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, en 5 se realizó biopsia de ganglio y en tres de ellos este fue el método para confirmar el diagnóstico. En un estudio prospectivo en Tanzania se estudio a pacientes con linfadenopatía admitidos en un hospital, el 76.7% con infección por VIH, se encontró a la histopatología y el cultivo de una muestra de biopsia como los métodos de mayor utilidad diagnóstica (85 y 88%) [65], en otro estudio en Malawi, en el que se estudio pacientes externos con linfadenopatía, fue de 82% y 61% respectivamente, con 84.2% de pacientes con VIH [66]. Este parece ser un hallazgo relevante en el estudio del paciente infectado por VIH y con sospecha de una infección latente que puede virar a enfermedad de progresión aguda o subaguda.

En este estudio no encontramos resistencia en 20 aislados. Sin embargo, en otros estudios el porcentaje de resistencia primaria ha sido notablemente mayor en prisiones en comparación con los resultados de estudios realizados en la población general. En Nueva York de 116 aislados, 32% tenían resistencia primaria con MDR e infección por VIH en el 97% de estos [62]. En un estudio realizado España la proporción de resistencia primaria y adquirida fue de 2.9 y 5.8% (con 5 y 3 casos), 4 casos de resistencia primaria (a isoniacida o estreptomycin) en internos con VIH, y solo 1 caso sin VIH con MDR, dos de los casos con resistencia adquirida fueron MDR [35]. En África (Bostwana) 15% de los aislados (2 de 13) mostraron resistencia a isoniacida [44]. En países de la antigua Unión Soviética se han encontrado altos rangos de resistencia, en Rusia la prevalencia de MDR-TB fue de 22% en nuevos casos, con 19.8% y 37.3% en población general y en residentes en prisión respectivamente, mientras que la prevalencia en casos previamente tratados fue de 45.5% y 55.3% respectivamente, no se observó asociación de resistencia con infección por VIH [39]. En Georgia de 276 aislados se detectó resistencia primaria a cualquier droga en 75% y MDR en 5.6%, con resistencia adquirida a cualquier droga en 78.6% y MDR en 15.7% [27]. En Azerbaijan en internos sin respuesta al tratamiento se encontró MDR en el 89%

[36]. En un estudio en Tailandia con 154 aislados se encontró resistencia primaria a cualquier droga en 44% y MDR en 8.3%, con resistencia adquirida a cualquier droga en 66.7% y MDR en 46.7%, con coinfección por VIH en el 57.1% de los casos, pero encontrando asociación significativa de resistencia solo con el antecedente de tratamiento previo para tuberculosis [37]. La experiencia mundial nos enseña que la tuberculosis en las prisiones sufre un proceso de incubación que favorece sin duda alguna el desarrollo de resistencia, esto sobre todo en países con un nivel de organización menor. Nuestros datos si bien no revelan resistencia la muestra es pequeña lo que en realidad nos obliga a extender el estudio y conocer el problema tanto en población con VIH como sin VIH.

La transmisión reciente de tuberculosis se ha analizado de manera acuciosa en varios estudios en prisiones a través de la tipificación con RFLP. Después del análisis molecular en todos los aislados clínicos en nuestro estudio encontramos semejanza entre seis (33.3%), agrupados en dos conglomerados. En el primer conglomerado (formado por 4 aislados) los datos epidemiológicos en dos apuntan a que la infección fue adquirida antes de su ingreso a prisión. En los otros dos, el tiempo transcurrido entre su convivencia y el inicio de síntomas fue corto, por lo que la probabilidad de transmisión entre ellos es baja, sin embargo no se puede descartar esta eventualidad de manera categórica, más aún cabe la posibilidad de la participación de una tercera persona, residente en el reclusorio norte, que hubiese sido el caso primario relacionado con estos dos pacientes de riesgo; asimismo en tres sujetos se estableció alguna relación con el sexo comercial, por lo que pudiera existir alguna conexión con los lugares donde se prestan estos servicios, donde además se conjuntan otros factores como uso de drogas endovenosas y otro tipo de toxicomanías, con transmisión de tuberculosis y otras enfermedades infecciosas como VIH, hepatitis B, VPH, sífilis, etc.

En el segundo conglomerado (formado por 2 aislados) los datos epidemiológicos sugieren claramente transmisión dentro de la prisión (11%). En Nueva York nos relatan, en un estudio sesgado, que 31 de 39 aislados con MDR-TB fueron idénticos [62]. En Barcelona 126 de 257 aislados (51%) fueron idénticos, con conglomerados hasta de 25 sujetos y se identificaron catorce cadenas de transmisión en la prisión con involucro de 65 aislados (52%) [35]. En Madrid de 73 aislados, el 41% se incluyeron en nueve conglomerados y se

encontraron relaciones epidemiológicas en el 37% de estos [63]. En Campiñas, Brasil, se estudió los aislados de 39 internos agrupándolos en 6 conglomerados, y en asociación con datos epidemiológicos, se sugirió transmisión entre internos de la misma o diferente institución, en 17 (43.5%) de estos se estableció una clara relación epidemiológica durante su estancia en prisión [49]. En nuestro estudio la mayoría de los internos provenía de otros reclusorios (89.3%) y el 53.6% ingresó al CRSM SMA ya con síntomas de tuberculosis por lo que existe además la posibilidad de contagio a sus contactos en otras prisiones y/o bien que ellos hayan sido contagiados en los otros reclusorios.

A la fecha en que finalizó este estudio 7 pacientes (25%) habían concluido el tratamiento antituberculosis, 6 con curación y uno con recaída. De los internos en los que se documentó curación, todos recibieron y concluyeron su tratamiento durante su estancia en la prisión. De los que continúan en tratamiento (46.4%), la mayoría aún se encuentran en prisión, y solo dos que han sido liberados tenemos evidencia de que lo continuaron como externos. Por otro lado, encontramos que 8 internos (28.6%) no completaron el tratamiento, 3 por defunción (10.7% del total) y 5 por abandono al ser liberados (17.9% del total), lo cual muestra la falta de enlace que existe con el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. En Costa de Marfil de 108 casos, el 74.1% tuvieron curación, 24% fallecieron y 1.8% presentaron falla [44]. En un estudio en Rusia de 80 internos liberados con tuberculosis activa, sólo el 26.3% continuaron su tratamiento como externos [67]. Otro estudio en Taiwan de 107 casos, 80.4% completaron el tratamiento, 15.9% perdieron seguimiento al ser liberados y 3.7% murieron [31]. En España un estudio demostró que una buena coordinación entre los programas intra y extrapenitenciarios puede lograr una alta alto rango de adherencia al tratamiento (97% en los que completaron su tratamiento en prisión y 79% al ser liberados) [68]. Todos estos elementos nos muestran como la falta de coordinación del programa de tuberculosis de las instituciones penitenciarias con el programa nacional trae como consecuencia fallas graves, sin embargo vemos con entusiasmo que cuando hay coordinación los resultados son notablemente mejores.

En 23 pacientes se administró tratamiento ARV durante el tratamiento antituberculosis y en 12 se pudo evaluar la respuesta virológica; 10 de ellos (83.3%) con respuesta favorable y 2

con falla. Nueve (39.1%) desarrollaron SIRI asociado a tuberculosis, los cuales mostraron una tendencia a tener mayor grado de adicciones que pudo conllevar al diagnóstico y/o tratamiento más tardío de la infección por VIH manifestado por afección diseminada y extrapulmonar más frecuente, menor proporción de infiltrados alveolares y mayor afección miliar; no encontramos diferencia significativa en células CD4, CV o manifestaciones clínicas, sin embargo el número de pacientes estudiados fue pequeño. En un estudio sudafricano realizado de 2002 a 2005 en una cohorte de pacientes, el 32% de los casos con tuberculosis activa, en que se inició tratamiento ARV en el transcurso de los primeros dos meses del inicio del tratamiento antituberculosis, presentaron SIRI paradójico; con una mediana de células CD4 de 31 en este grupo [69]. En Miami, Florida se realizó un estudio de pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis activa en los que se inició tratamiento antituberculosis y ARV (grupo 1), y los compararon con sujetos sin VIH en los que se dio tratamiento antituberculosis (grupo 2) y con un grupo control histórico de pacientes con VIH recibiendo tratamiento antituberculosis pero no ARV (grupo 3), con reacción paradójica en 36%, 2% y 7% respectivamente. La mediana de células CD4 en el grupo 1 con reacción paradójica fue de 54 (2-133) y sin reacción paradójica fue 83 (5-820) [70]. En Río de Janeiro, Brasil en un estudio retrospectivo, longitudinal, ocurrió SIRI asociado a tuberculosis en 11.9%, con 50% con células CD4 <100 y 85% vírgenes al tratamiento ARV [71]. En nuestro estudio en cuatro de cinco pacientes con SIRI paradójico el tratamiento ARV se inició a las 2 semanas del tratamiento antituberculosis, no hubo necesidad de cambios en el tratamiento, y presentaron respuesta favorable, sin ningún caso de mortalidad en este grupo. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, se comparó el tratamiento ARV inmediato (en 2 semanas del inicio del tratamiento antituberculosis) con el temprano (8 a 12 semanas) en sujetos con VIH con células CD4 < 250, se desarrolló SIRI asociado a tuberculosis en 11% y 5% respectivamente, sin ningún caso de mortalidad por esta causa. Además se observó que en aquellos con células CD4 < 50 el tratamiento ARV inmediato se asoció a menores rangos de eventos relacionados a SIDA y muerte [17]. En Sudáfrica en un estudio controlado, abierto, aleatorizado en pacientes con tuberculosis pulmonar se comparó la terapia temprana (tratamiento ARV iniciado en 4 semanas del tratamiento antituberculosis) con la terapia tardía (iniciada en las primeras 4 semanas de la fase de mantenimiento del tratamiento antituberculosis), presentando SIRI asociado a tuberculosis

en 46.8% y 9.9% respectivamente. En pacientes con células CD4 < 50 la terapia temprana se asoció con mejor sobrevida libre de eventos relacionados a SIDA, pero aumento en el riesgo de SIRS [18]. Estos resultados favorecen el inicio temprano del tratamiento ARV en individuos con tuberculosis activa e inmunosupresión grave, en base a la mejor sobrevida observada en este grupo, y aunque el riesgo de SIRS es mayor, no aumenta la mortalidad por esta causa.

Este estudio tiene las siguientes limitaciones: en varios casos solo contamos con el expediente clínico, y no pudimos entrevistar directamente a los pacientes, ya que habían sido liberados o habían fallecido, y por lo tanto no pudimos determinar varios factores de riesgo así como características clínicas que no estaban consignadas en dicho expediente. Por otro lado no contamos con cultivo en el 28.6% (8 casos), en los que no pudimos definir si existió transmisión reciente de tuberculosis ni resistencia. Además solo realizamos búsqueda de tuberculosis en el 4.22% de la población de internos de este reclusorio, que aunque representan el grupo de mayor riesgo, se requiere un estudio de toda la población carcelaria, para determinar incidencia, prevalencia general, tasa de resistencia y transmisión. Por otra parte, no se pudo determinar el riesgo profesional de trabajadores de esta institución. El programa de manejo de estos pacientes tiene ciertas debilidades de modo que se pierden los pacientes una vez que egresan y no conocemos con seguridad el desenlace tanto de tuberculosis como de VIH. Reconocemos que el estudio de los pacientes no fue homogéneo de manera que en algunos casos se realizó biopsia de ganglio sin enviar muestras para baciloscopia y cultivo, por consiguiente no se puede medir el grado de enfermedad en todos y cada uno de ellos.

Este estudio podría mejorarse de manera sustancial con un programa de detección y atención integral que incluya búsqueda activa en todos los pacientes con infección por VIH, búsqueda de los individuos sintomáticos respiratorios, búsqueda de los síntomas cardinales de la afección extrapulmonar como fiebre y/o ganglios, a todos ellos se les realizaría, de ser necesario, baciloscopias de secreciones respiratorias y cultivo de muestras obtenidas de distintos sitios anatómicos, así como radiografía de tórax. Esta estrategia debe incluir búsqueda activa de tuberculosis latente en todos los reclusos con infección por VIH

más la administración de terapia preventiva con isoniacida a los casos detectados. Así mismo estudio de contactos de todo caso de tuberculosis pulmonar activa detectado.

La OMS ha creado la Estrategia Alto a la Tuberculosis que tiene como finalidad reducir sustancialmente la carga mundial de tuberculosis para el 2015 [72]. Si analizamos cada uno de los seis componentes de esta estrategia veremos que se relacionan implícita y explícitamente a las prisiones, por lo que si se requiere cumplir con las metas propuestas se deben implementar y adaptar cada uno de sus componentes a las prisiones. Estos componentes son: 1 Proseguir la expansión y mejora de un Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) de alta calidad y mejorarlo. 2 Hacer frente a la tuberculosis/VIH, la MDR-TB y las necesidades de poblaciones pobres y vulnerables. 3 Contribuir a fortalecer los programas de salud. 4 Involucrar a todo el personal de salud. 5 Empoderar a los afectados por la tuberculosis y a las comunidades. 6 Promover la investigación clínica y epidemiológica en esta población.

A pesar del hecho bien conocido de que la prevalencia de tuberculosis en prisiones es mayor a la de la población general, este es el primer estudio donde se realiza búsqueda de tuberculosis en una prisión de México, por lo que no se conocen la incidencia y prevalencia general en prisiones y por lo tanto no existen estrategias encaminadas a la detección y tratamiento de los casos, por lo que representan un reservorio de esta infección e impiden su control en la comunidad.

La alarmante prevalencia encontrada en esta población de alto riesgo nos conduce a la necesidad de realizar un estudio más amplio para conocer cuál es la prevalencia general de tuberculosis en esta y otras prisiones, tanto en internos como en el personal que labora en estos sitios, para de este modo mejorar los programas de control y seguimiento actualmente establecidos. Además de realizar una búsqueda activa en esta población, se debe revisar a todos los internos a su ingreso, con una búsqueda intencionada de tuberculosis. En caso de sospecha de tuberculosis se deben mantener separados del resto de internos hasta concluir su estudio. Si se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, mantenerlos aislados en condiciones óptimas hasta que se documenté negativización de las

baciloscopias y por lo tanto se elimine la posibilidad de contagio a sus contactos. El servicio médico penitenciario debe estar vinculado al programa nacional de control de la tuberculosis, para de este modo asegurarse de que aquellos internos que sean liberados concluyan su tratamiento como externos, del mismo modo los que se encuentren en tratamiento e ingresen a la prisión lo continúen; además supervisar que la estrategia TAES se implemente en forma adecuada y completa, asegurar la disponibilidad de medicamentos, así como de recursos diagnósticos que incluyan baciloscopias, radiografía de tórax y cultivo, el cual en el caso de esta población confinada, es de vital importancia ya que, además de permitirnos determinar la sensibilidad, nos permite realizar estudios moleculares con el fin de definir la posibilidad de transmisión reciente.

9. CONCLUSIONES

Se encontró una prevalencia mil veces superior a la de la población general, que puede ser explicada por el hecho de tratarse de una población con inmunosupresión aunado a otros factores de riesgo, que conlleva además a retraso en el diagnóstico y riesgo de transmisión, pues el 75% cursaban con afección pulmonar. Las manifestaciones clínicas principales fueron pérdida de peso, tos, fiebre y diaforesis. En 39% de los pacientes que recibieron tratamiento ARV concomitante al antituberculosis se desarrolló SIRS. Se estableció que el 62.5% de los casos que no concluyeron el tratamiento antituberculosis fue por abandono al ser liberados con el riesgo consiguiente de transmisión a la comunidad. El 33% de los aislados formaron conglomerados y en un tercio se confirmó transmisión en este reclusorio. Ello demuestra que hay una necesidad imperiosa de hacer más estudios en esta dirección en las prisiones de México para evaluar la aplicación de las medidas de salud pública encaminadas a la prevención de infecciones por tuberculosis, así como asegurar la continuidad y monitoreo del tratamiento de estos sujetos dentro del sistema penitenciario y garantizar su seguimiento (administración de TAES) una vez que han sido liberados.

10. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

Edad: _____ Sexo: _____ Edo Civil: _____

Escolaridad máxima: _____
(Años de escuela)

Lugar de origen: _____
Localidad Municipio Estado

Residencia previa en otra ciudad/país durante los últimos 2 años:

1. _____
Localidad Municipio Estado

2. _____
Localidad Municipio Estado

3. _____
Localidad Municipio Estado

Estancia previa en otro reclusorio: SI _____ NO _____

Lugar: _____
Localidad Municipio Estado

Tiempo: _____

II. Toxicomanías

Ha fumado Usted (tabaquismo): SI ___ NO ___ Por cuantos años? _____

Cuantos cigarros por día _____ Cuando fue la última vez _____

Ha ingerido Usted bebidas alcohólicas: SI ___ NO ___ Por cuántos años? _____

Cuantas copas por semana _____ Cuando fue la última vez _____

Ha utilizado: Drogas intravenosas: SI ___ NO ___ Especifique _____

Drogas inhaladas (solventes, marihuana): SI ___ NO ___ Especifique _____

Otras (especifique) _____

Por cuántos años? _____ Cuando fue la última vez _____

Contacto con humo de leña: SI ___ NO ___ Tiempo de exposición _____

III. Datos Laborales (antes de ingresar al CRSM, en caso de ser interno)

Empleado: SI ___ NO ___ Tipo de empresa donde laboró _____

Lugar _____ Cargo _____
Localidad Municipio Estado

Por cuánto tiempo laboró _____

Trabajador de la salud: SI ___ NO ___ Cargo _____

Trabajador de CRSM: SI ___ NO ___ Fecha de ingreso: ___/___/___ Puesto: _____

Ha trabajado en otro reclusorio: SI ___ NO ___

Donde: _____
Localidad Municipio Estado

IV. Historia de vacunación y quimioprofilaxis

Le aplicaron vacuna de BCG: SI ___ NO ___

Cicatriz de BCG: Presente _____ Ausente _____

Ha convivido con una persona con tuberculosis en los pulmones: SI ___ NO ___

PPD previo: SI ___ NO ___ Fecha: ___/___/___ Resultado: _____

Le han dado tratamiento profiláctico para tuberculosis: SI ___ NO ___

Fecha de inicio: ___/___/___ Duración: _____ meses

En caso afirmativo, qué medicamento le dieron: _____

(Isoniacida, Rifampicina, Rifampicina + Pirazinamida, No sabe)

V. Factores de Riesgo conocidos por el encuestado

1. VIH: SI ___ NO ___ Fecha de diagnóstico: ___/___/___
Toma tratamiento: SI ___ NO ___ Cuál _____
2. Diabetes: SI ___ NO ___ Fecha de diagnóstico: ___/___/___
Toma tratamiento: SI ___ NO ___ Cuál _____
3. Uso de cortisona por más de un mes: SI ___ NO ___
Qué dosis _____ Cuándo _____
4. Uso de otros Inmunosupresores: SI ___ NO ___ Cuál _____
5. Neoplasias: SI ___ NO ___ Fecha de diagnóstico: ___/___/___
Tipo de tumor _____ Tratamiento _____
6. Enf. Autoinmunes (p. ej. Lupus, Artritis reumatoide): SI ___ NO ___
Fecha de diagnóstico: ___/___/___ Cuál _____
7. EPOC (Enfisema pulmonar, bronquitis crónica): SI ___ NO ___
Fecha de diagnóstico: ___/___/___
8. Trasplantado: SI ___ NO ___
9. Ingesta de leche bronca: SI ___ NO ___ Hace cuánto tiempo _____

VI. Episodio Actual

1. En los últimos tres meses ha tenido tos: SI ___ NO ___
2. La tos le ha durado más de 2 semanas seguidas: SI ___ NO ___
3. Cuándo usted tose escupe con flemas o sangre: SI ___ NO ___
4. En los últimos tres meses le ha dolido el pecho: SI ___ NO ___
5. En los últimos tres meses ha sentido que le cuesta trabajo respirar: SI ___ NO ___
6. Fecha de inicio de la tos o del síntoma principal: ___/___/___
7. Ha presentado fiebre: SI ___ NO ___ Desde cuándo _____
Se ha cuantificado la fiebre: SI ___ NO ___ En cuánto _____ °C
8. Pérdida de peso: SI ___ NO ___ Cuántos kilos _____ En cuánto tiempo _____
9. Ha presentado sudoración por las noches: SI ___ NO ___ Desde cuándo: _____
10. Ha notado la aparición de ganglios (masas o bolitas) en cuello, axilas u otra parte de su cuerpo: SI ___ NO ___ Donde: _____
11. Ha notado salida de orina turbia, con sangre o de coloración rojiza: SI ___ NO ___
Desde cuándo: _____

12. Ha notado alguna masa o ha tenido dolor en sus genitales:
SI ___ NO ___ Desde cuándo: _____
13. Alguna vez un médico o enfermera le diagnosticó que usted
tuviera tuberculosis: SI ___ NO ___ Cuando: ___/___/_____
14. Le han dado tratamiento para la tuberculosis: SI ___ NO ___
Cuando: ___/___/_____ Cuánto tiempo tomó el tratamiento |__| meses

VII. Hallazgos a la Exploración Física

SV: TA _____ FC _____ FR _____ Temp _____
 Peso _____ Talla _____ IMC _____
 Ganglios: SI ___ NO ___ Sitio _____
 Hepatomegalia: SI ___ NO ___ Esplenomegalia: SI ___ NO ___
 Signos meníngeos: SI ___ NO ___ Orquiepididimitis: SI ___ NO ___
 Alteraciones pulmonares: SI ___ NO ___ Cuáles _____
 Hiperpigmentación: SI ___ NO ___

VIII. Resultados de Laboratorio

- a. Nivel de Glucosa: _____
 b. Prueba de VIH: _____

IX. Diagnóstico

Clínico

Pulmonar: SI ___ NO ___ Diseminada: SI ___ NO ___
 Pleural: SI ___ NO ___ Meníngea: SI ___ NO ___
 Ganglionar: SI ___ NO ___
 Otras: _____

Radiológico

Rx de tórax:
Infiltrados: SI ___ NO ___ *Cavernas*: SI ___ NO ___
Miliar: SI ___ NO ___ *Derrame*: SI ___ NO ___

PPD actual

1ª aplicación: Fecha ___/___/___ Induración en mm: _____
 2ª aplicación: Fecha ___/___/___ Induración en mm: _____
 Iniciales de quién interpretó la prueba _____

BAAR en esputo

1ª Baciloscopía: Resultado _____ Fecha ___/___/___
2ª Baciloscopía: Resultado _____ Fecha ___/___/___
3ª Baciloscopía: Resultado _____ Fecha ___/___/___

Cultivos (Anexar reporte)

1º Cultivo: Resultado _____ Fecha ___/___/___
2º Cultivo: Resultado _____ Fecha ___/___/___
3º Cultivo: Resultado _____ Fecha ___/___/___

Sensibilidad: _____

X. Evaluación del tratamiento primario

Completó esquema de tratamiento

Curado: ____
Término de tratamiento: ____
Fracaso: ____

No completó esquema de tratamiento

Defunción: ____
Traslado: ____
Abandono: ____

TRATAMIENTO				
SUPERVISADO ____ AUTOADMINISTRADO ____				
ESQUEMA: FECHA DE INICIO ___/___/___				
PRIMARIO ____ RETRATAMIENTO ____				
PRIMARIO REFORZADO ____				
FASE:	DURACIÓN	PERIODO.	DOSIS	
INTENSIVA				
SOSTÉN				

ANEXO 2



Clínica de Especialidades Condesa
Benjamin Hill 24, Col. Condesa
C.P. 06140, México, D.F.
Teléfono: 5515-8311



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan. México, D. F.



Instituto Nacional de Salud Pública
Av. Universidad 655
Col. Sta. María Ahuacatlitán
CP 62508, Cuernavaca, Morelos

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA APLICACIÓN DE PRUEBAS BIOMÉDICAS Y CUESTIONARIO DE LOS PROYECTOS: “EVALUACIÓN DE SALUD EN EL SISTEMA PENITENCIARIO DEL DISTRITO FEDERAL” Y “PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ENTRE INTERNOS Y PERSONAL DE SEGURIDAD DE UN CENTRO DE READAPTACIÓN SOCIAL DE LA CIUDAD DE MÉXICO”

El Instituto Nacional de Salud Pública, la Clínica de Especialidades Condesa, el Gobierno del Distrito Federal y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” están realizando un proyecto para conocer el estado de salud de la población del Sistema Penitenciario del Distrito Federal. Para realizar este estudio te pedimos tu participación donando una muestra de sangre, respondiendo algunas preguntas y en algunos casos contestando un cuestionario sobre aspectos relacionados con tu salud.

La primera parte del estudio comprende la toma de una muestra de sangre (tres tubos de 5 mililitros, aproximadamente 1 cucharadita cada uno) para hacer pruebas de VIH, Sífilis, Hepatitis B, Hepatitis C, Herpes Simplex 2. Dependiendo de los resultados de tu peso y de tus antecedentes familiares, se podrían medir también tus niveles de glucosa y colesterol con esa muestra de sangre. Adicionalmente, se medirá tu estatura, abdomen y cadera. Luego te tomarán el ritmo cardíaco y la presión arterial. Además se te harán preguntas sobre nutrición, actividad física y riesgo de tuberculosis para determinar la necesidad de hacer pruebas clínicas relacionadas. También se te aplicará una prueba conocida como PPD con el fin de detectar tuberculosis, solicitándote acudir 72 horas después de la aplicación, para interpretación de la prueba – se revisará la zona de aplicación buscando alguna reacción local-. Si el resultado de la prueba es negativo se te volverá a repetir en un lapso de 2 semanas, esta segunda aplicación descartará en forma confiable exposición previa a la bacteria de la tuberculosis. En caso de necesitar pruebas adicionales de tuberculosis, se te tomará una placa de rayos X, se te pedirán tres muestras de “esputo”, es decir, flemas tosidadas desde los pulmones, te aplicaremos un cuestionario para indagar las características de los síntomas y un médico te examinará con el fin de buscar datos de tuberculosis.

En la segunda parte del estudio, se te podría pedir contestar un cuestionario confidencial en una computadora que contiene preguntas sobre varios temas que incluyen: (a) información personal como edad, estado civil, escolaridad y niñez; (b) antecedentes penales; (c) experiencias de violencia; (d) comportamiento sexual; (e) uso de alcohol y drogas; y (e) factores de riesgo para desórdenes metabólicos y psicológicos. Para responder al cuestionario no necesitas identificarte con tu nombre, tus respuestas son totalmente confidenciales.

Algunos de los procedimientos podrían resultarte incómodos y podrías sentir un dolor ligero y pasajero por la toma de la muestra de sangre. La prueba PPD podría causarte un dolor ligero pues consiste en la inyección subcutánea – es decir, inmediatamente por debajo de la piel – de una sustancia; posteriormente es probable que se presente una reacción tipo “roncha” que será medida dos o tres días después. Esta reacción puede causarte molestias como comezón y ligero dolor. Asimismo, algunas de las preguntas que te haremos podrían ser incómodas o muy personales puedes elegir libremente en qué partes del estudio no quieres participar.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. No estás obligado a participar. Tu participación o rechazo no afectarán en lo absoluto tu condición en el centro o reclusorio, tu proceso penal ni tus trámites de preliberación. Tu aceptación o tu rechazo tampoco tendrán consecuencias negativas respecto al acceso a los servicios médicos en el centro o reclusorio en el que estás interno. Puedes retirarte del estudio en el momento que quieras. Los procedimientos de medición y la toma de muestras de sangre, durarán alrededor de 35 minutos y se realizarán aquí, en el centro penitenciario en el que estás interno. La prueba de PPD y los procedimientos adicionales para detectar tuberculosis, en caso de que los requieras, tomarán cada uno entre 10 y 15 minutos. Si eres seleccionado para contestar el cuestionario, tardarás cerca de una hora adicional en terminarlo. Todos los procedimientos se realizarán en privado. Ahí solamente estarán presentes tú y el enfermero o enfermera del estudio. Él o ella están capacitados para aplicar las pruebas y explicarte el funcionamiento del aparato en el que escucharás las preguntas del cuestionario. Tú responderás personal y confidencialmente las preguntas del cuestionario. El enfermero o la enfermera no podrán ver las respuestas que tú registres en la computadora.



Clínica de Especialidades Condesa
Benjamin Hill 24, Col. Condesa
C.P. 06140, México, D.F.
Teléfono: 5515-8311



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan. México, D. F.



Instituto Nacional de Salud Pública
Av. Universidad 655
Col. Sta. María Ahuacatlilán
CP 62508, Cuernavaca, Morelos

Toda la información que te solicitamos es muy importante para el estudio y tienes la garantía de que será manejada con estricta confidencialidad. Si aceptas participar en cualquier parte del estudio, se te asignará un código para proteger en todo momento tu identidad. Para poder analizar los resultados de tus pruebas de laboratorio o tus respuestas al cuestionario, al igual que la de las demás personas, tendremos que registrar toda la información en una base de datos electrónica en la que tu información sólo estará identificada por este código. De la misma manera, la información que nos proporciones será resguardada por el investigador responsable del proyecto. Los resultados colectivos de este estudio pueden ser publicados con fines académicos pero se presentarán de manera que será imposible conocer tu identidad.

Nadie en el sistema penitenciario (ni personal, ni internos) tendrá acceso a tu información personal. En caso de que resultes positivo a alguna de las enfermedades detectadas en este estudio, te entregaremos tus resultados en coordinación con la Secretaría de Salud del Distrito Federal para que recibas la explicación sobre el tratamiento que necesitas o que podrías necesitar, así como para garantizar que tengas acceso a dicho tratamiento. Tanto el INSP, el INCMNSZ y la Secretaría de Salud del Distrito Federal están obligados a mantener tus datos en forma confidencial.

Los riesgos potenciales que implican tu participación en este estudio son mínimos, algunos de ellos son: incomodidad o dolor leve (como piquete para extraer la muestra de sangre o por el piquete y/o reacción local al aplicar la muestra de PPD. Si cualquier procedimiento o alguna pregunta del cuestionario te hiciera sentir muy incómodo, estás en tu derecho de negarte a que se practique o a no contestar. Este estudio puede traerte beneficios personales en cuanto al conocimiento de tu estado de salud y al derecho que tienes de recibir el tratamiento médico necesario.

Además, la información que nos proporcionen tú y los demás participantes servirá para poder proponer las estrategias de atención y prevención más apropiadas para mejorar la salud de los internos del Sistema Penitenciario del Distrito Federal. No se te dará ninguna compensación monetaria por tu participación, pero si decides participar recibirás un regalo simbólico de agradecimiento que consiste en un pequeño paquete de artículos de higiene personal. En caso de que llegaras a tener alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al estudio, puedes comunicárnoslo ahora o después de haber terminado. Si después tienes alguna duda y para cualquier aclaración general relacionada con tus derechos y obligaciones como participante en este estudio, puedes llamar al teléfono: 54 87 10 00 (ext. 7424) de lunes a viernes de 9:00 a.m. a 17:00 p.m. Si tus dudas o inquietudes están relacionadas con las pruebas para la detección de tuberculosis, puedes llamar al teléfono 54 87 09 00 (exts. 2174, 2173) de lunes a viernes de 9:00 a.m. a 17:00 p.m.

Si aceptas participar, por favor firma en la parte de abajo de este documento. Señala también por favor si hay alguna sección del estudio en la que no deseas participar. Por favor conserva este documento, pues así tendrás la información de contacto para cualquier duda o aclaración.

Acepto participar en los estudios denominados

- 1. Evaluación de Salud en el Sistema Penitenciario del Distrito Federal**
- 2. Prevalencia y epidemiología molecular de infección por *Mycobacterium tuberculosis* entre internos y personal de seguridad de un Centro de Readaptación Social de la Ciudad de México.**

_____/2010
Nombre completo _____ Firma _____ Fecha _____
Habiendo aceptado en general, señala si hay alguna parte en la que no deseas participar.

- Participaré en todo el estudio.
- No deseo participar en: _____

 **Comisión de Ética**
 Instituto Nacional de Salud Pública
 Versión Aprobada: **Nov 5, 2010**
 Proyecto: **CI: 821**
 Folio Identificador: **V34**
Copia sellada en archivo

ANEXO 3



"2010, Año de la Patria. Bicentenario del Inicio de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F., A 26 DE JULIO DE 2010

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
P R E S E N T E

Por este medio, me permito informarle que el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, **ha revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación clínica, titulado:

"Tuberculosis En Un Centro De Readaptación Social De La Ciudad De México: Transmisión Y Epidemiología Molecular"

Su proyecto queda registrado en esta Institución con la **REF. 231**. Este número es necesario para los servicios de apoyo a la investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,

Dr. Patricio Santillán Doherty
DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY
COORDINADOR

COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS



c.c.p. Dr. Rubén Lisker Y. Dirección de Investigación.
C.P. Martha Arredondo Urzúa. Jefe del Depto. C.F.E.I.

PSD/Investigación

Tradición Servicio
Asistencia Docencia

20007700

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C. P. 14000 México, D. F.
- Tel. 54-87-09-00

Creado con

 **nitro** PDF professional

descargue la prueba gratuita online en nitropdf.com/professional

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
2. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-67.
3. Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009: cap 250
4. 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: 545-55.
5. Flynn J, Chan J. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun* 2001; 69: 4195–201.
6. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-97.
7. WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
8. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica 2008; 25: 1-3
9. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300: 423-30.

10. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 191: 150-58.
11. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 2059-64.
12. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 2006; 20: 1605-12.
13. Meintjes G, Lawn SD, Scano F et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 516–23.
14. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach; 2010 Revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166.
16. Blanc FX, Sok T, Laureillard D. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. 16th International AIDS Society Conference, Vienna, Austria, 2010.
17. Havlir D, Ive P, Kendall M et al. International randomised trial of immediate vs early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE Study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 38, 2011.
18. Karim SA, Naidoo K, Padayatchi N et al. Optimal timing of ART during TB therapy: findings of the SAPiT trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 39LB, 2011.

19. Tulskey JP, White MC, Dawson C, Hoynes TM, Goldenson J, Schechter G. Screening for tuberculosis in jail and clinic follow-up after release. *Am J Public Health* 1998; 88: 223-6.
20. Wong MY, Leung CC, Tam CM, Kam KM, Ma CH, Au KF. TB surveillance in correccional institutions in Hong Kong, 1999-2005. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 93-8.
21. Jiménez-Corona ME, García-García L, DeRiemer K et al. Gender differentials of pulmonary tuberculosis transmission and reactivation in an endemic area. *Thorax* 2006; 61: 348-53.
22. García-García ML, Sifuentes-Osornio J, Jiménez-Corona ME et al. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Orizaba, Veracruz. Implications for the tuberculosis prevention and control program. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 315-23.
23. Mohammad Z, Naing NN. Characteristics of HIV-infected tuberculosis patients in Kota Bharu Hospital, Kelantan from 1998 to 2001. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004 Mar; 35: 140-3.
24. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parrón I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS* 1997; 11: 499-505.
25. Reyes H. Pitfalls of TB management in prisons, revisited. *Int J Prison Health* 2007; 3: 43-67.
26. Kimerling ME, Kluge H, Vezhnina N et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 451-3.
27. Aerts A, Habouzit M, Mschiladze L et al. Pulmonary tuberculosis in prisons of the ex-USSR state Georgia: results of a nation-wide prevalence survey among sentenced inmates. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 1104-10

28. Kiter G, Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, Budin D, Seref O. Tuberculosis in Nazilli District Prison, Turkey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 153-8.
29. Hanau-Berçot B, Grémy I, Raskine L et al. A one-year prospective study (1994-1995) for a first evaluation of tuberculosis transmission in French prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 853-9
30. Sretrirutchai S, Silapajakul K, Palittapongarnpim P, Phongdara A, Vuddhakul V. Tuberculosis in Thai prisons: magnitude, transmission and drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 208-14.
31. Chiang CY, Hsu CJ, Hsu PK, Suo J, Lin TP. Pulmonary tuberculosis in the Taiwanese prison population. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 537-41.
32. Sanchez A, Gerhardt G, Natal S et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis and comparative evaluation of screening strategies in a Brazilian prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 633-9
33. Cerecer-Callú P, Aranda-Lozano JL, Márquez-Fiol AR, Patiño-Mandujano E, Hurtado-Montalvo JA, Rangel Gómez MG. Tuberculosis en un centro de readaptación social del noreste de México: estudio retrospectivo periodo 1999-2000, Tijuana, Baja California. *Enf Inf Microbiol* 2006; 26: 94-100.
34. Slavuckij A, Sizaire V, Lobera L, Matthys F, Kimerling ME. Decentralization of the DOTS programme within a Russian penitentiary system. How to ensure the continuity of tuberculosis treatment in pre-trial detention centres. *Eur J Public Health* 2002; 12: 94-8.
35. March F, Coll P, Guerrero R A, Busquets E, Caylà JA, Prats G. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS* 2000; 14: 525-35.
36. Coninx R, Eshaya-Chauvin B, Reyes H. Tuberculosis in prisons. *Lancet* 1995; 346: 1238-9.

37. Pleumpanupat W, Jittimane S, Akarasewi P et al. Resistance to anti-tuberculosis drugs among smear-positive cases in Thai prisons 2 years after the implementation of the DOTS strategy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 472-7.
38. Tansuphasiri U, Pleumpanupat W, Pandii W, Rienthong S. Drug-resistant tuberculosis among prisoners of three prisons in Bangkok and the vicinity. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 953-63
39. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005; 60: 130-5.
40. Spradling P, Nemtsova E, Aptekar T et al. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 757-62.
41. Noeske J, Kuaban C, Amougou G, Piubello A, Pouillot R. Pulmonary tuberculosis in the Central Prison of Douala, Cameroon. *East Afr Med J* 2006; 83: 25-30
42. Jittimane SX, Ngamtrairai N, White MC, Jittimane S. A prevalence survey for smear-positive tuberculosis in Thai prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 556-61.
43. Nyangulu DS, Harries AD, Kang'ombe C et al. Tuberculosis in a prison population in Malawi. *Lancet* 1997; 350: 1284-7.
44. Koffi N, Ngom AK, Aka-Danguy E, Séka A, Akoto A, Fadiga D. Smear positive pulmonary tuberculosis in a prison setting: experience in the penal camp of Bouake, Ivory Coast. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 250-3.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid assessment of tuberculosis in a large prison system--Botswana, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Mar 28; 52: 250-2.
46. Rutta E, Mutasingwa D, Ngallaba S, Mwansasu A. Tuberculosis in a prison population in Mwanza, Tanzania (1994-1997). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 703-6

47. Martin V, Guerra JM, Cayla JA, Rodriguez JC, Blanco MD, Alcoba M. Incidence of tuberculosis and the importance of treatment of latent tuberculosis infection in a Spanish prison population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 926-32
48. Fernández-Martín JI, Fernández-de la Hoz K, Catalán S, Alonso M, Chaves F. Transmisión de la tuberculosis en las prisiones de Madrid. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 246-50.
49. Moreira-Oliveira MS, Oliveira HB, Pace F et al. Molecular genotyping and epidemiology of Mycobacterium tuberculosis isolates obtained from inmates of correctional institutions of Campinas, Southeast Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 487-93.
50. Drobniewski FA, Balabanova YM, Ruddy MC et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. *Eur Respir J* 2005; 26: 298-304.
51. Casper C, Singh S C, Rane S et al. The transcontinental transmission of tuberculosis: a molecular epidemiological assessment. *Am J Public Health* 1996; 86: 551-3.
52. Ferreira MC, Ferrazoli L, Palaci M et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *J Acq Immun Def Synd H Retrovir* 1996; 13: 177-83.
53. Jones TF, Craig AS, Valway SE, Woodley CL, Schaffner W. Transmission of tuberculosis in a jail. *Ann Intern Med* 1999; 131: 557-63.
54. Fernandez-de la Hoz K, Iñigo J, Fernandez-Martín JI et al. The influence of HIV infection and imprisonment on dissemination of Mycobacterium tuberculosis in a large Spanish city. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 696-702.
55. Bone A, Aerts A, Grzemska M et al. Tuberculosis control in prisons: A Manual for Programme Managers. Geneva: World Health Organization; 2000.

56. Dara M, Grzemska M, Kimerling ME, Reyes H, Zagorskiy A. Guidelines for control of tuberculosis in prisons. The Global Health Bureau, Office of Health, Infectious Disease and Nutrition (HIDN), US Agency for International Development; 2009.
57. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. MMWR July 7 2006. 55(RR-9).
58. <http://www.reclusorios.df.gob.mx/reclusorios/estadisticas/index.html> (Consultado en diciembre, 2010).
59. Intervención Sanitaria en Centros Penitenciarios/Detección, atención y prevención de enfermedades en centros penitenciarios del Distrito Federal. C.I. 821
60. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. *J Clin Microbiol* 2000; 37: 2607–18.
61. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 907–14.
62. Valway SE, Greifinger RB, Papania M et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. *J Infect Dis* 1994; 170: 151-6.
63. Fernández JI, Fernández K, Catalán S, Alonso M, Chavese F. Transmisión de la tuberculosis en las prisiones de Madrid. *Med Clin* 2000; 115: 246-50.
64. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med* 2010; 362: 707-16.
65. Perenboom RM, Richter C, Swai AB et al. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med* 1994; 46: 288-92.

66. Bekedam HJ, Boeree M, Kamenya A et al. Tuberculous lymphadenitis, a diagnostic problem in areas of high prevalence of HIV and tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 294-7.
67. Fry RS, Khoshnood K, Vdovichenko E et al. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1027-33.
68. Marco A, Caylà JA, Serra M et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J* 1998; 12: 967-71.
69. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007; 21: 335-41.
70. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-61.
71. Serra FC, Hadad D, Orofino RL et al. Immune reconstitution syndrome in patients treated for HIV and tuberculosis in Rio de Janeiro. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 462-65.
72. OMS. Alianza Alto a la Tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan Mundial para Detener la Tuberculosis 2006-2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.