



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

“PERFIL CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTES MEXICANOS CON VIH/SIDA”

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

“MEDICINA INTERNA”

**PRESENTA:
MARCO AURELIO VADILLO SALAS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ALFREDO TANAKA CHÁVEZ**

**PROTOCOLO FOLIO: HJM1846/10.05.19-R
MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014**



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.

AUTORIZACION DE LA TESIS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA.

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO.
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA Y ASESOR DE TESIS.

DR ALFREDO TANAKA CHAVEZ
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo en todo momento y por haberme rodeado de tanta gente tan querida.

A mi esposa e hijo por su gran amor y por ser los principales motores de mis deseos de superación.

A mi esposa por su paciencia, comprensión y su incondicional ayuda, así como por ser motivo de grandes aciertos en las decisiones más importantes de mi vida.

A mis padres y mis hermanos por su gran cariño, su lealtad y su invaluable ayuda en todo momento.

A mis amigos, simplemente por el hecho de serlo, y por su gran apoyo en los momentos más difíciles.

A mis profesores por guiarme en cada nuevo camino que he tomado en la vida.

A mis compañeros residentes por ser aparte de mis compañeros, mis maestros.

A toda la demás gente que tan amablemente me ha tendido la mano en forma desinteresada.

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
TIPO DE ESTUDIO.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS.....	29

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis miliar es una forma potencialmente letal de la tuberculosis a consecuencia de la diseminación masiva linfohematógena de *M. tuberculosis*. La emergencia de la pandemia de VIH/SIDA y el incremento del uso de fármacos inmunosupresores ha cambiado la epidemiología de la tuberculosis miliar. El deterioro de la inmunidad mediada por células subyacente es causa del desarrollo de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y las alteraciones en la radiografía de tórax, son detectadas cuando la enfermedad ya es avanzada. Las manifestaciones atípicas (tuberculosis miliar críptica y síndrome de dificultad respiratoria aguda) frecuentemente retrasan el diagnóstico y por tanto el oportuno tratamiento de la enfermedad.

El aislamiento de *M. tuberculosis* en el esputo, líquidos corporales, o especímenes de biopsia son usados para confirmación diagnóstica, éste y los medios diagnósticos modernos de imagen han permitido mejorar la detección y el inicio del tratamiento, sin embargo en países subdesarrollados éstos recursos no son tan asequibles y por tanto el pronóstico sigue siendo sombrío, y gran parte de los casos reportados proceden de estudios de necropsia.

MARCO TEORICO.

La tuberculosis (Tb) es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, se considera una enfermedad pulmonar, pero puede tener manifestaciones diseminadas y extra pulmonares, en especial en pacientes inmunosuprimidos. La Tb ha surgido como una gran epidemia de salud pública a nivel mundial, siendo la segunda causa infecciosa de muerte después de la infección por VIH. Según la OMS alrededor de 9 millones de personas desarrollan Tb activa y más de 2 millones mueren a causa de la misma. La mayoría de las muertes ocurren en países de pocos recursos (95% de los casos). La incidencia de Tb disminuyó a mediados del siglo XX, siendo más notable después del uso de farmacoterapia eficaz, sin embargo se presentó un repunte entre 1985 y 1992 por reducción de medidas de control y epidemia de VIH/SIDA. En EUA, los casos de Tb en la población nativa es de 2.6 casos por 100,000 habitantes, siendo más altos en nacidos en el extranjero (22.5 casos por 100,000 habitantes), de los cuales el primer lugar corresponde a México (25.6%)¹⁻³. La mayoría de los casos de Tb (5 a 6 millones por año) ocurren en personas de 15 a 49 años de edad. La región subsahariana de África tiene la mayor incidencia (>300 por 100,000 h. / año), por altas tasas de coinfección con VIH, superiores al 60%, en Bostwana, Sudáfrica y Zimbabwe¹. Los países con más densidad de población de Asia tienen el mayor número de casos, India, China, Indonesia, Bangladesh y Pakistán (más de la mitad de los casos mundiales) y el 80% de los casos nuevos ocurren en 22 países con alta prevalencia. La infección por VIH influye en la diseminación de la Tb debido a que los infectados con VIH y Tb latente, tienen mayor riesgo de desarrollar Tb activa (200 veces) a diferencia de los VIH negativos.¹⁻³ Los inmunocompetentes tienen respuesta efectiva que autolimita la infección, con sólo un 5 a 10% de riesgo de desarrollar después Tb activa. Los pacientes que son VIH (+) tienen un riesgo del 5-8% por año, hasta un riesgo total acumulado del 30% o más. La infección por VIH ha aumentado la incidencia de Tb y ha alterado la presentación clínica con incremento de las formas extra pulmonares, además la tasa de mortalidad para Tb antes del uso de nuevos fármacos antirretrovirales era cuatro veces mayor en pacientes con VIH (+). Con la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la incidencia de infecciones oportunistas y mortalidad han disminuido, sin embargo la disminución de su incidencia es menos notoria y es mucho más alta en pacientes infectados por VIH en todos los niveles de linfocitos CD4.³⁻⁶ La tuberculosis diseminada (TBD) se ha incrementado notablemente y se ha establecido como importante causa de morbilidad y mortalidad en países subdesarrollados y da cuenta del 8% de todos los casos de tuberculosis en áreas endémicas y de hasta el 10% de los casos de de los pacientes coinfectados con VIH/SIDA⁷

PATOGENESIS.

La TBD (tuberculosis hematogena, generalizada, miliar pulmonar o hepática) es una forma letal de enfermedad que resulta de diseminación linfohematogena de *M. tuberculosis* desde un foco intra o extrapulmonar, con embolización en dos o más órganos o sistemas no contiguos, o bien reactivación de múltiples focos en varios órganos. Esto puede darse durante la primoinfección, o por reactivación de un foco quiescente. Cuando se desarrolla durante enfermedad primaria, tiene un inicio agudo y es rápidamente progresiva. La generalización tardía durante la tuberculosis post primaria puede ser rápidamente progresiva (TB miliar aguda) o episódica y prolongada, desarrollándose TB miliar crónica. La reinfección es vía importante en áreas endémicas con incrementada transmisión de *M. tuberculosis*. En la mayoría de los individuos, casi todos los bacilos son fagocitados por macrófagos (MF) alveolares, y contenidos por eficientes mecanismos microbicidas. El reconocimiento inicial de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) por los receptores Toll Like, (TLRs) en la superficie del MF, puede desencadenar intensa respuesta inmune innata para la eliminación bacilar. Los TLRs son un puente entre inmunidad innata y adaptativa, las señales que median, influyen en la polarización de la producción de citocinas y migración de las células T efectoras a sitios afectados. Los macrófagos infectados procesan y presentan antígenos a subclases de células T. Los péptidos procesados, y la secreción de IL 2 por MF infectados, provocan secreción de IL 2, INF γ y FNT α que activan en forma adicional a los MF. La activación de células Th1 (inmunidad protectora) está bajo el control de otras subclases de células T. La polarización hacia Th2 causa disminución de Th1. Subclases de células T NK, polarizan el patrón de citocinas por una rápida liberación de citocinas Th1 (IL 2, INF γ , y FNT α), las células T reguladoras (Treg) favorecen respuesta inmune Th2 por producción de IL4, 7 y 9, para inhibir a células Th1. Las células T citolíticas contribuyen a la inmunidad protectora en la Tb, mediando lisis de MF infectados y bacilos. El FNT α de las células Th1 y MF ayuda a células T efectoras a instalarse en los sitios de enfermedad, por adquisición de apropiados receptores de quimiocinas (CCR5, CXCR5). Los MF por tanto se unen a sus ligandos de quimiocinas expresados en los sitios de enfermedad, dando lugar a granulomas, que contienen la infección y previenen diseminación bacilar. Las citocinas inflamatorias, FNT α junto con el INF γ facilitan la formación de granuloma, causando destrucción tisular y necrosis caseosa. La respuesta inmune Th2, inhibe la respuesta protectora como la formación de granuloma, con incapacidad para limitar la infección. Las quimiocinas relacionadas con el reclutamiento de células Th2 pueden tener un importante rol en el desarrollo de enfermedad cavitaria pulmonar y diseminación de la enfermedad.

Las células Th1 ayudan en la producción de anticuerpos, facilitando así la opsonización de bacilos para inducir citotoxicidad. El balance de la respuesta inmune (Th1 o Th2), determina

el desarrollo de enfermedad limitada o diseminada. Los mecanismos moleculares responsables de la propensión para el desarrollo de TBD son: deterioro en expansión de células T (inadecuada respuesta celular).⁸

Patología. Diferentes patrones se han identificado y se correlacionan con el estadio de infección por VIH. Los pacientes con inmunidad celular relativamente conservada, desarrollan una típica respuesta granulomatosa, con abundantes MF epitelioides y células gigantes de Langhans, con poca cantidad de bacilos. Los pacientes inmunosuprimidos en forma moderada a avanzada muestran disminución en los macrófagos epitelioides, células de Langhans y de células T CD4, con pobre acción antimicobacteriana.⁹⁻¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones de la TBD son variadas e inespecíficas. Aún en áreas donde Tb es altamente endémica, y a pesar de que involucra casi todos los órganos, su diagnóstico puede ser difícil, ya que los síntomas pueden pasar inadvertidos hasta fases tardías de la enfermedad. Se presenta con fiebre de varias semanas de duración, anorexia, pérdida ponderal, debilidad, y tos como manifestación frecuente. En ocasiones se presenta apirexia (personas mayores), debilitamiento progresivo, el cual es descrito como tuberculosis miliar críptica, (en el pasado sólo se llegaba al diagnóstico durante la necropsia). La afección neurológica en forma de meningitis ó tuberculomas es frecuente y se presenta en 10 a 30% de los pacientes adultos con TBD, siendo la cefalalgia el síntoma cardinal, la hiponatremia con características de laboratorio de secreción inapropiada de hormona antidiurética es frecuente, sobre todo en el contexto de afección meníngea. Los tubérculos coroideos son parches pálidos blanco-grisáceos, ocurren más en adultos, son patognomónicos de la TBD y frecuentemente ofrecen una valiosa pista diagnóstica, por lo que examen oftalmoscópico es obligado en sospechosos. La linfadenopatía periférica y la hepato o esplenomegalia son más comunes en niños en comparación con los adultos. Cuando existe afección hepática, puede imitar la colangitis con fiebre, ictericia y hepatomegalia, anomalías de las pruebas de función hepática que sugieren enfermedad obstructiva y pocos indicios de enfermedad hepatocelular.

Puede haber hipoxemia, hipocapnia y deterioro en la capacidad de difusión pulmonar. Existe asociación entre la TBD, daño pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SIRA) y son resultado de daño vascular pulmonar severo, y puede asociarse a coagulación intravascular diseminada. Las afecciones cardíaca y renal de significancia clínica son infrecuentes. En caso de presentarse dolor abdominal puede haber compromiso a nivel visceral y ser parte de un cuadro de peritonitis. Debe considerarse enfermedad de Adison como causa de hiponatremia, en especial si se ha recibido previo tratamiento con corticoesteroides.

Algunos pacientes con TBD y la mayoría de los que presentan tuberculosis no reactiva tienen anomalías hemáticas graves, con leucopenia, trombocitopenia, anemia, reacciones leucemoides, mielofibrosis y policitemia. Reacciones leucemoides pueden sugerir leucemia aguda, aunque la mayoría de pacientes con una Tb hemática con el cuadro clínico de leucemia tienen ambas enfermedades. La presentación clínica de la tuberculosis en estadios tempranos de la infección por VIH (CD4>500 células/ μ L) es similar a la observada en individuos inmunocompetentes. Con una progresión de la inmunosupresión en pacientes con infección por VIH avanzada (CD4<200 células/ μ L), la tb miliar es más frecuente. El involucro cutáneo es inusual en la tuberculosis miliar, pero es más comúnmente visto en los pacientes infectados por VIH (CD4 <100 células/ μ L). Típicamente, las lesiones cutáneas son menores en número y aparecen como pequeñas pápulas o pápulo-vesiculares, descritas como *tuberculosis cutis diseminada* o tuberculosis diseminada de la piel. Rara vez se presentan lesiones maculares, pustulares o purpúricas, placas induradas ulceradas y abscesos subcutáneos. La linfadenopatía intratorácica y anergia al PPD son más comunes; los frotis de esputo son rara vez positivos y en los hemocultivos puede crecer *M. tuberculosis*, especialmente con profunda inmunosupresión. La enfermedad por reconstitución inmune (ERI) es complicación de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART). Se ha reportado ARDS como una manifestación de severa reconstitución inmune secundaria a Tb pulmonar, el incremento de linfocitos TCD4+ inducido por la HAART causa inflamación de los tejidos afectados por la infección. La mortalidad del ARDS es alta (40-60%), por lo que debe identificarse la causa primaria para iniciar el tratamiento apropiado.¹²⁻²²

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico definitivo de TB involucra la demostración de *M. tuberculosis*, por métodos microbiológicos, citopatológicos o histopatológicos.

En un inicio puede no ser sospechada y no ser evidente la afección a algún órgano específico. El uso de métodos invasivos es usado para la procuración de fluidos y tejidos corporales representativos, los cuales en ocasiones pueden no ser accesibles, y aún cuando es obtenida una muestra adecuada, los hallazgos pueden no ser específicos, y por tanto los clínicos deben basarse en métodos de diagnóstico no convencionales para establecer el diagnóstico.

Cuando se tiene la sospecha clínica, deben realizarse esfuerzos por obtener tejidos o líquidos corporales de más fácil accesibilidad para realizar pruebas diagnósticas.

Una alta proporción de pacientes con Tb miliar manifiesta anergia a la tuberculina y en países altamente endémicos. La conversión de la tuberculina puede ocurrir seguida de un adecuado tratamiento. Debido a que la tuberculina produce reacción cruzada con las micobacterias ambientales, y la positividad de la tuberculina debido a vacunación con BCG, la prueba cutánea de la tuberculina no es usada como prueba diagnóstica en pacientes con tuberculosis miliar.

Su positividad implica infección y no distingue entre tuberculosis latente y enfermedad activa. Aunque una prueba positiva significa un posible diagnóstico de tuberculosis miliar, una prueba negativa no lo excluye.

Diagnostico por imagen.

Un patrón miliar en la radiografía de tórax se considera como la marca de la Tb miliar. En alrededor del 10% de los casos, los nódulos pueden de más de 3 mm de diámetro. Algunos pacientes pueden tener radiografías de tórax normales al inicio y evolucionar hacia los cambios típicos durante la progresión de la enfermedad. En más del 50% de los pacientes con tuberculosis miliar puede no ser evidente el patrón clásico. El patrón miliar típico en la radiografía de tórax representa la suma de las densidades de los tubérculos que están perfectamente alineados; mientras que las densidades curvilíneas y el patrón retículo nodular resultan de tubérculos no bien alineados. Esta composición histopatológica de los tubérculos, número y tamaño se ha propuesto son determinantes de visibilidad de los nódulos. La ultrasonografía es usada en la detección de lesiones asociadas tales con ascitis loculada, lesiones hepáticas o esplénicas focales y abscesos fríos.

La paracentesis diagnóstica torácica o abdominal guiada bajo ultrasonido se usa en la procuración de líquido para pruebas diagnósticas. La TAC de alta resolución ha mejorado el diagnóstico antemortem de Tb miliar y revela el patrón miliar clásico de radiografías de tórax. El engrosamiento septal interlobar o de la fina red interlobular evidente en la TAC de alta resolución en la Tb miliar se ha visto es causado por presencia de tubérculos en las paredes del septo interlobular y las paredes alveolares. La fase contrastada de la TAC es mejor para identificar linfadenopatía intratorácica, calcificación y lesiones pleurales. La TAC contrastada y la resonancia magnética (IRM) son usadas para identificar lesiones miliares a nivel extrapulmonar. A nivel abdominal son utilizadas para identificar lesiones en hígado, bazo, linfadenomegalias, intraabdominales, y abscesos fríos. A diferencia de la TAC de alta resolución, donde las lesiones nodulares clásicas son de menos de 2 mm, las lesiones miliares en el hígado y el bazo pueden aparecer como confluentes o discretas lesiones hipodensas, a veces con reforzamiento de un halo periférico. La ultrasonografía, TAC contrastada y RM pueden ayudar en la identificación de masas anexiales, ascitis en la mujer y epididimitis y lesiones en la vesícula seminal en los hombres con involucro del tracto genital.

La TAC y RM del cerebro y columna son usados para la evaluación de pacientes con tuberculosis meníngea concomitante o tuberculosis espinal. Los procedimientos radiológicos intervencionistas tales como biopsia por aspiración con aguja fina para examen citológico guiada por TAC o RM son usadas para la procuración de líquidos o tejidos para la confirmación del diagnóstico. La PET es útil para valorar actividad de lesiones infecciosas, incluyendo Tb pulmonar. Su utilidad en la valoración de la actividad de lesiones que persistan tras el tratamiento no se ha demostrado.

Estudios microbiológicos e histopatológico.

La baciloscopia y los cultivos de esputo expulsado en forma espontánea o inducida, lavado gástrico, líquidos pleural, peritoneal, cefalorraquídeo, pericárdico, orina, pus obtenida de abscesos fríos, secreciones broncoscópicas, y de sangre periférica son de ayuda para el diagnóstico de tuberculosis miliar. El examen microbiológico e histopatológico de la médula ósea, hígado y ganglios linfáticos periféricos o de biopsia transbronquial han sido usados para confirmar el diagnóstico de Tb miliar.

Cuando sea posible, los esfuerzos deben dirigirse a la procuración de líquidos o tejidos para cultivo de micobacterias y pruebas sensibles. Los rápidos métodos de cultivo tales como el método radiométrico BACTEC-460 puede ser usado para una prueba rápida de sensibilidad a los fármacos.

Serodiagnóstico y Métodos Moleculares. El método de ELISA para la detección de antígenos mico bacterianos, anticuerpos, y complejos inmunes en la sangre y líquidos corporales han sido usados para el diagnostico de tb miliar. El uso de pruebas serodiagnósticas y métodos moleculares en el establecimiento de campo debe ser establecido. La PCR de sangre (especialmente en pacientes con VIH), líquido cefalorraquídeo, y especímenes de biopsia pueden ser usados para la confirmación del diagnóstico. Se ha encontrado que es mejor el uso de la PCR cuando se aplica a especímenes limpios tales como líquido cerebro espinal, donde la sensibilidad y especificidad han sido reportados son de 0.5-0.9 y 1.0, respectivamente. Cuando los líquidos de ascitis o pleural están presentes, las determinaciones de adenosin deaminasa (ADA) e interferón gamma (INF γ) pueden utilizarse como complemento diagnóstico en especial en áreas con altas prevalencia de Tb. Un método molecular puede sustentar el diagnóstico de Tb miliar en el apropiado escenario clínico, pero una prueba negativa no la descarta y el tratamiento no debe ser detenido sólo debido a esta causa.²³⁻³⁰

JUSTIFICACION

La tuberculosis es una enfermedad que ha emergido en los últimos tiempos como una infección de mortalidad elevada, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, entre ellos los pacientes con infección por VIH, y en especial aquellos cuyos recuentos de CD4+ <200 células/mm³. En México el 70% de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, siendo la tuberculosis una de las coinfecciones más frecuentes, esto a consecuencia de la falla en la respuesta inmune para restringir el crecimiento del bacilo, retraso en el diagnóstico (presentación atípica y bajos índices de positividad de las baciloscopias de esputo) y el inicio tardío de la terapia antirretroviral o mal apego a la misma, lo que condiciona su diseminación hematológica, y en consecuencia el desarrollo de enfermedad extrapulmonar o la forma diseminada.

Aun en los países donde la TB es más endémica, el diagnóstico de TBD puede ser difícil, en especial porque puede cursar en forma subaguda con síntomas inespecíficos (fiebre, pérdida de peso, tos, disnea, linfadenopatías y organomegalias), pudiendo existir signos y síntomas clínicos variables dependiendo del sitio de afección, con lesiones atípicas a estos niveles.

Por otra parte se ha descrito también la asociación entre TBD y SIRA por la presencia de severo daño vascular pulmonar y por el desarrollo de síndrome de reconstitución inmune, el cual es secundario al uso de la terapia antirretroviral altamente activa (TARVAA).

Debido a la dificultad para el diagnóstico, y a la gravedad con que se hospitalizan los pacientes, no hay disponibles estudios de población sobre la incidencia de TBD, ya que casi todos los datos disponibles proceden de series de casos de estudios de necropsia. Es los tiempos actuales, esto ha tendido a disminuir, debido al uso de medios diagnósticos de imagen más sofisticados y al desarrollo de técnicas más eficaces para el aislamiento de *M. tuberculosis*, sin embargo en el caso de los pacientes con TBD asociados a VIH no se ha visto mejoría en el pronóstico aún a pesar de adecuada quimioterapia antituberculosa.

En el presente estudio no se encontraron casos diagnosticados postmortem, sino que todos sobrevivieron a ese internamiento, por tanto la descripción de los mismos tiene como finalidad evidenciar la presencia de un patrón clínico que pudiera dar indicio de factores de buen pronóstico al diagnosticar y tratar a pacientes con TBD, así como dar a conocer el abordaje y la importancia de algunos elementos clínicos y paraclínicos de gran valor en el protocolo diagnóstico de esta enfermedad.

OBJETIVOS.

Objetivo General

1. Determinar las variables clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis diseminada y VIH en el servicio de infectología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre 1998 y 2008.

Objetivos específicos.

1. Describir los signos y síntomas de pacientes con tuberculosis diseminada y VIH/SIDA
2. Describir los elementos de diagnóstico de laboratorio y gabinete utilizados para el abordaje diagnóstico de tuberculosis diseminada en pacientes con VIH/SIDA.

TIPO DE ESTUDIO.

ESTUDIO CLÍNICO, RETROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y DESCRIPTIVO.
SERIE DE CASOS

MATERIAL Y METODOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de VIH en los cuales se haya demostrado la presencia de M. tuberculosis en dos sistemas u órganos no contiguos o especímenes de biopsia que demuestren la presencia de granuloma caseoso con o sin bacilos ácido alcohol resistentes en el estudio histopatológico.

ó

Pacientes con diagnóstico de VIH en los cuales se haya demostrado la presencia de M. tuberculosis a nivel hepático ó en médula ósea.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no cumplan criterios para tuberculosis diseminada.

No exista evidencia de M. tuberculosis en tejidos o líquidos corporales.

Pacientes con tuberculosis diseminada sin diagnóstico de VIH.

METODOLOGIA.

Se realizó una búsqueda bibliográfica a nivel mundial en relación a la tuberculosis en su forma diseminada y de sus manifestaciones clínicas, y se obtuvo información de las manifestaciones más frecuentes y los métodos de diagnóstico en diferentes revisiones y series de casos. Posteriormente se procedió a la localización de casos con VIH y probable tuberculosis diseminada en los libros de registro de egreso del servicio infectología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de 1998 al 2008. Seguido de esto se realizó búsqueda de expedientes de los casos encontrados en los registros y se procedió a su revisión, seleccionando sólo los de pacientes en los cuales se haya documentado VIH/SIDA y que además cumplieran con criterios definitorios de tuberculosis diseminada.

Se realizó la descripción de las características demográficas y manifestaciones clínicas consignadas en el expediente al momento del diagnóstico, así como de los métodos diagnósticos utilizados.

RESULTADOS.

Se encontraron 80 casos en los registros de alta del servicio de infectología, y se localizaron 40 expedientes, debido a que el archivo no cuenta con sistema de registro actualizado, siendo imposible localizar los expedientes de los pacientes finados.

De los encontrados, 10 no correspondieron con el nombre del paciente, 10 no estaban completos y sólo en 20 de los restantes se identificaron plenamente los criterios definitorios de tuberculosis diseminada y estuvieron asociados a VIH/SIDA.

No se obtuvieron resultados estadísticos en cuanto a incidencia y prevalencia debido a que en el archivo no se cuenta con registro de pacientes finados, así como no se encontraron expedientes de gran parte de los casos sospechosos y no se cuenta con reportes estadísticos en el hospital del periodo de 1998 al 2008.

De los 20 casos, 18 (90%) fueron del sexo masculino, con un rango de edades de entre 17 a 49, con una mediana de 28; en contraste con 2 (10%) mujeres, (dicho predominio en el sexo se reporta en todas las series)^{16,26}, con rango de edad de 32 a 34 años, con una media de 30.1.

Así mismo 6 (30%) tuvieron una historia de convivencia cercana a personas con tuberculosis pulmonar activa, ninguno de los pacientes tuvo antecedente de tuberculosis previa, todos los pacientes recibieron la vacuna BCG durante la infancia, 18(90%) pertenecieron a un nivel económico y cultural bajo, y 2(10%) con un nivel medio bajo, los días de hospitalización oscilaron entre los 10 y los 28 días con una media de 19.35 días, sólo 6 pacientes (30%) se conocían con diagnóstico previo de VIH (+) entre 1 y 36 meses antes de establecimiento del diagnóstico, de los cuales 4 (20%) se les había realizado prueba confirmatoria de Western Bloth y se encontraban con tratamiento antirretroviral en forma irregular, y 2 (10%) tenían diagnóstico por ELISA y no habían iniciado tratamiento, el resto (70%) se estableció el diagnóstico durante el internamiento mediante prueba de ELISA.

PERFIL CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON VIH/SIDA

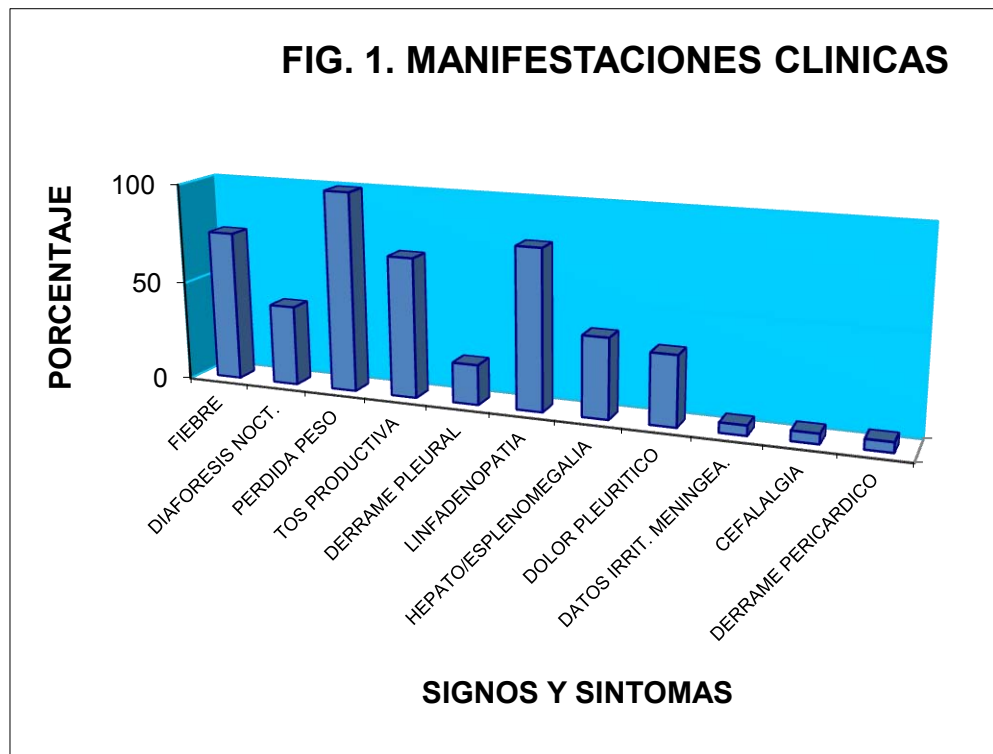
El recuento de linfocitos CD4 en todos los pacientes fue de menos de 35 /mm³ y no se encontró documentada carga viral en ninguno de los casos. La media del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue de 2.3 meses (0.5 a 8 meses), y la de los días de hospitalización estuvieron en un rango de 10 a 28 días, con una media de 19.35 días (Tabla 1).

Caso no.	Edad	Sexo	Nivel Socio económico	BCG	COMBE	Días hosp.	Duración síntomas antes del ingreso*	meses dx VIH
1	49	M	B	+	+	18	1	0
2	20	M	B	+	+	21	0.5	0
3	26	M	B	+	-	16	1	0
4	22	M	B	+	-	10	1	0
5	26	M	B	+	-	20	8	0
6	28	M	B	+	-	22	2	0
7	38	M	MB	+	-	24	6	0
8	31	M	B	+	-	27	3	1
9	35	F	B	+	-	17	3	36
10	36	M	B	+	-	28	2	0
11	28	M	M	+	-	19	1	0
12	28	M	B	+	-	18	2	24
13	32	M	M	+	+	28	3	12
14	27	M	B	+	+	15	3	6
15	33	F	B	+	-	20	2	24
16	28	M	B	+	-	25	1	0
17	35	M	MB	+	-	18	3	0
18	17	M	B	+	-	14	1.5	0
19	28	M	B	+	+	17	1	0
20	35	M	B	+	-	10	1	0

Tabla 1. Características demográficas de 20 pacientes mexicanos con tuberculosis diseminada y VIH

M: Masculino, F: Femenino, Medio: M, B: Bajo, MB: Muy bajo, Tx ARV: tratamiento antirretroviral. *la duración de síntomas antes del ingreso está registrada en meses

Entre las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, se encontró que la presencia de fiebre en 17 (85%), diaforesis nocturna 12 (60%) pérdida ponderal notable (síndrome consuntivo) 20(100%), linfadenopatía 16 (80%), hepato/esplenomegalia 8 (40%), disnea (12) 60%, derrame pleural 5 (25%), tos productiva 14 (70%) dolor torácico de tipo pleurítico 3 (15%), cefalalgia 1 (5%) y datos de irritación meníngea en 1(5%). (Tabla 2) (Fig. 1).



En total se logró identificar la presencia de *M. tuberculosis* a nivel de 5 aparatos y sistemas (respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso, linfático y médula ósea) (Tabla 3).

Se encontró afección respiratoria en prácticamente el 100% de los pacientes, estableciéndose esta por medio de manifestaciones clínicas, alteraciones en la radiografía de tórax, y por la presencia de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en secreciones respiratorias.

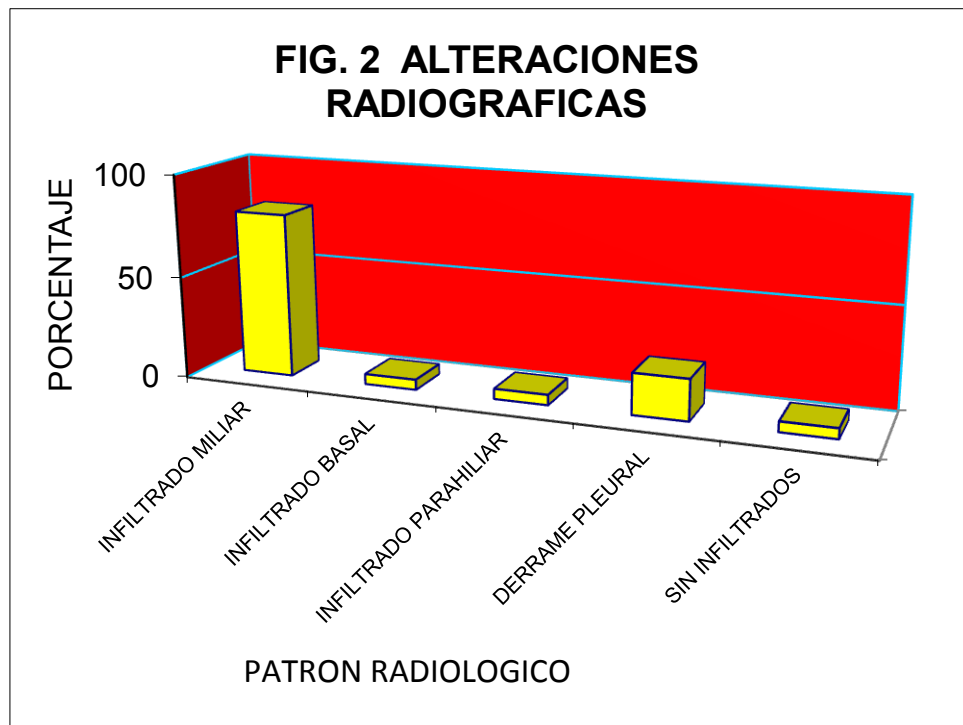
En la radiografía de tórax se encontraron infiltrados miliares en 16 (80%); infiltrados basales en 2 pacientes (10%), y 1(5%) no tuvo infiltrados, y no se consiguió aislar a *M. tuberculosis* en secreciones respiratorias pero se identificó infección por *P. jirovecii* y 4 (20%) presentaron derrame pleural apenas significativo (Fig. 2).

PERFIL CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS DISEMINADA EN PACIENTES CON VIH/SIDA

Foco	Pruebas auxiliares	No.	%
Tb miliar pulmonar Tb pulmonar	Rx. tórax Baciloscopia en expectoración Cultivo de expectoración	16	80%
Ganglios linfáticos	TAC torácica y abdominal, Biopsia ganglionar Cultivo de ganglio	16	80%
Citología de líquido pericárdico ADA en líquido pericárdico PCR en líquido pericárdico Ecocardiograma	Pericardio	1	5%
Sistema nervioso central	Citología de LCR Cultivo de LCR ADA en LCR	1	5%
Médula ósea	Biopsia de médula ósea Mielocultivo	15	75%

Tabla 3. Hallazgos en la exploración física, pruebas auxiliares y localización de focos en 20 pacientes mexicanos con VIH y tuberculosis diseminada del servicio de infectología del Hospital Juárez de México

Se documentaron baciloscopias de secreciones respiratorias en 8 pacientes (40%), reportándose positividad en 3 (15%), y crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivos de 1 paciente (5%). De todos los casos con alteraciones radiográficas, sólo 2 (10%) tuvieron evidencia bacteriológica de la presencia *M. tuberculosis* en expectoración, 1 (5%) con infiltrado parahiliar, 1 (5%) y otro paciente (5%) no mostró alteraciones radiográficas, pero tuvo reporte de baciloscopia y cultivo positivos.



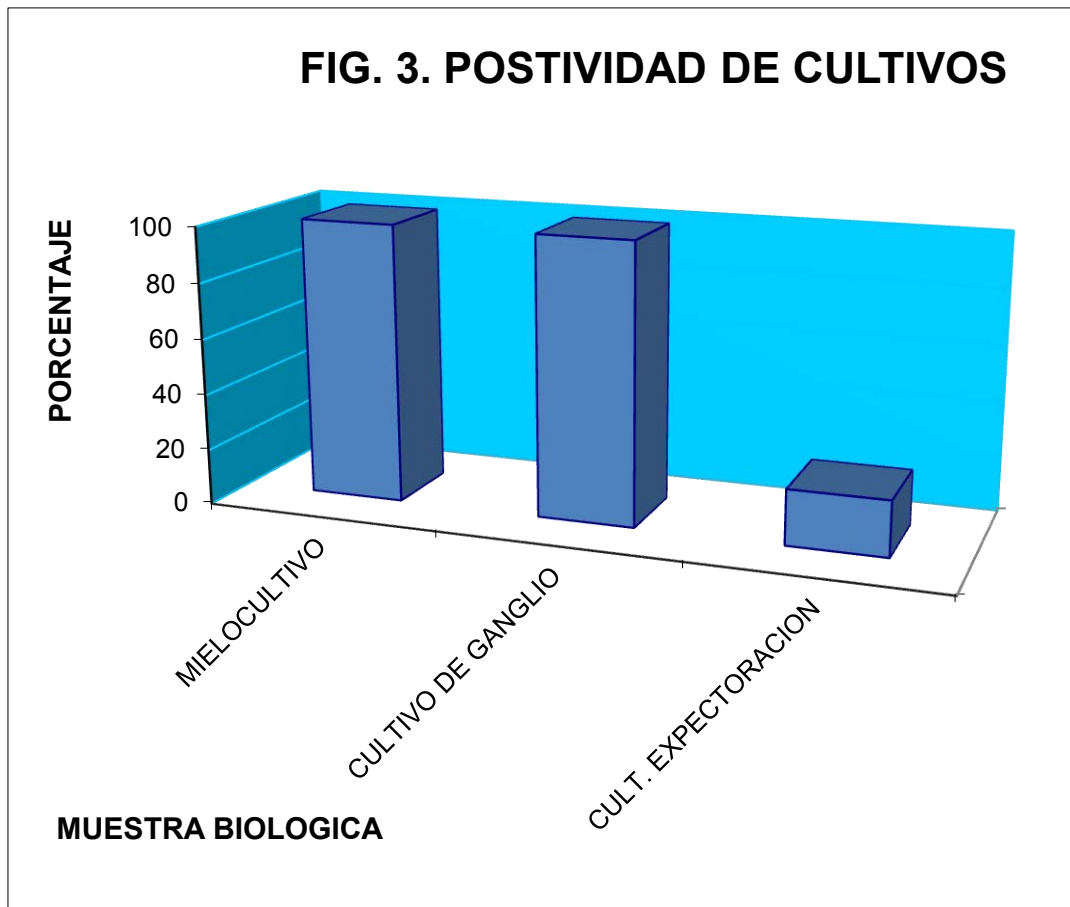
En 11 (55%) pacientes hubo involucro de ganglios linfáticos, de los cuales 8(40%) se encontraron en localización cervical, 2 (10%) retroperitoneal y 1(5%) mediastínicos y retroperitoneales.

Se evidenció la presencia de BAAR en los especímenes de biopsia de ganglios cervicales de 8 (40%) pacientes, y en un paciente (5%) en que fue necesaria la obtención de muestra de ganglios retroperitoneales mediante laparotomía exploradora.

En 3 pacientes sólo se encontraron ganglios retroperitoneales y mediastínicos mediante TAC, pero no fue necesaria la toma de muestra, debido a que se identificó *M. tuberculosis* en muestras biológicas a las que se tuvo acceso en forma menos invasiva.

En la siembra de tejido de los especímenes de biopsia de 4 (20%) pacientes, se reportó crecimiento de *M. tuberculosis* en medio de cultivo Lowenstein Jensen.

En 15 (75%) de los pacientes, se tomo mielocultivo ante padecimiento febril con manifestaciones sistémicas severas, en el contexto de infección por VIH, el cual resultó positivo en todos los casos, estableciendo de manera definitiva infección por *M. tuberculosis* y enfermedad diseminada. (Fig. 3).



Además se encontraron alteraciones hematológicas consistentes en leucopenia 11(55%), trombocitopenia 7(35%) y anemia normocítica normocrómica 12 (60%) y microcítica hipocrómica 7(35%).

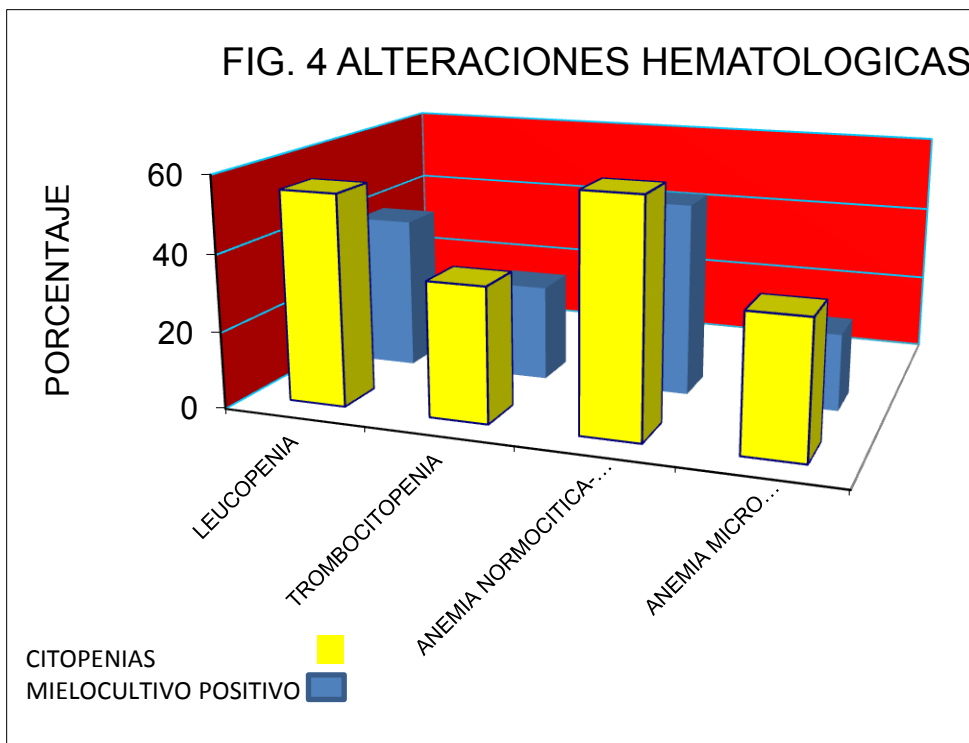
De tales hallazgos se correlacionó el mielocultivo positivo con leucopenia en 8 (40%), anemia normocítica normocrómica en 10 (50%), microcítica hipocrómica en 4 (20%), y con trombocitopenia en 5 (25%), encontrando la correlación mas notable de mielocultivo positivo y desarrollo de anemia normocítica normocrómica (Fig. 4).

En un paciente (5%) se encontró afección del SNC (sistema nervioso central) y el diagnóstico se estableció mediante obtención de líquido cefalorraquídeo, mostrando pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, e hipoglucorraquia, además de ADA de 10 UI, y se aisló a M. en cultivo de LCR. Este paciente mostró deterioro del estado de alerta con somnolencia tendiente al estupor y estuvieron presentes datos de irritación meníngea al ingreso.

La TAC de cráneo no mostró datos de afección focal ni de hidrocefalia.

En otro paciente de la serie se encontró afección pericárdica, el cual tuvo datos clínicos de tamponade, corroborado con eco cardiograma transtorácico y con necesidad de pericardiocentesis, la cual mostró líquido hemático y se realizó determinación de ADA en líquido pericárdico con resultados positivos.

En forma concomitante a la tuberculosis diseminada, los pacientes tuvieron asociadas otras enfermedades, encontrando pneumocistosis pulmonar en 8 (40%), herpes Zoster diseminado 1(5%), y en su forma generalizada 2(10%), herpes simple generalizado 1 (5%), criptosporidiosis 3 (15%), candidiasis esofágica 2(15%), candidiasis oral 3(15%), abscesos bacterianos en tejidos blandos 3(15%), sarcoma de Kaposi cutáneo 3 (15%) y neumonía bacteriana 1 (5%).



Por el estado de gravedad, datos clínicos sugerentes y patrón radiográfico, se otorgó tratamiento antituberculoso como prueba terapéutica en 4 pacientes (20%), siendo positiva en todos ellos al obtener mejoría por cese de la fiebre y mejoría del estado general.

Todos los pacientes fueron tratados con 4 drogas antituberculosas, no se encontraron documentada sensibilidades en ninguno de los casos, así como también recibieron tratamiento de sus comorbilidades de tipo infeccioso con antimicrobianos y antivirales endovenosos. Los pacientes fueron dados de alta a su domicilio, sin embargo no se observó en el expediente ninguna nota de subsecuente por la consulta externa, desconociéndose la evolución extra hospitalaria.

En 2 pacientes (10%) hubo incremento de los niveles de aminotrasferasas, asociadas al uso de antituberculosos y en 1 (5%) por arriba de 5 veces los valores normales, con suspensión de los mismos, y posterior reintroducción gradual, con adecuada tolerancia.

DISCUSIÓN

La enfermedad causada por *M. tuberculosis* es una grave amenaza para los pacientes con VIH, frecuentemente se presenta en su forma extrapulmonar y diseminada, debido a falla en la respuesta inmune para restringir el crecimiento de *M. tuberculosis*, retraso en el diagnóstico y tratamiento debido a presentación atípica y a bajos índices de positividad de las baciloscopias de esputo, estigmatización de las pruebas, así como el retraso en el inicio o pérdida del acceso a la terapia antirretroviral, y altos índices de multidrogo resistencia, lo que redundaba en una alta tasa de mortalidad.^{2, 27}

En el presente estudio no se pudieron obtener datos estadísticos en relación a la prevalencia y la incidencia, ya que no se encontraron todos los expedientes de los casos en el archivo, y no se cuenta con registros en el servicio de estadística que nos permitan establecer las tasas de mortalidad y letalidad atribuibles a pacientes con Tb diseminada tanto dentro como fuera del contexto de la coinfección con VIH, así como del perfil clínico de los pacientes finados durante el internamiento.

Dentro del grupo de estudio, se encontró gente joven en edad productiva de la segunda a la quinta década de la vida, con predominio del sexo masculino (no se puede establecer una relación hombre:mujer confiable por la cantidad de expedientes no encontrados, sin embargo en las series de Asia y Europa del Este se observa un franco predominio en los hombres, y en la región de África subsahariana la relación se reporta en igual proporción³⁴).

Los factores relacionados con el desarrollo de tuberculosis documentados, fueron inmunosupresión severa ($CD4+ < 40$ células/mm³), debido a retraso en el diagnóstico (70% no se conocían infectados por VIH), falta de inicio de tratamiento antirretroviral en 2 (10%) y mal apego al mismo en 4 (20%), similares hallazgos fueron reportados en las series publicadas por Leeds et al³² y Rugina et al³³ los cuales asociaron estos niveles de células con el desarrollo de enfermedad diseminada.

No se realizó estudio de carga viral en ninguno de los casos.

Se logró la identificación de *M. tuberculosis* en 5 aparatos o sistemas, los focos localizados con mayor frecuencia se encontraron a nivel pulmonar, ganglionar, y a nivel de médula ósea.

Se encontró que en otras poblaciones con similitud del estado de inmunocompetencia como en el caso de un estudio retrospectivo rumano de Sorin Rugina et al. (recuento de CD4+ menores de 50/mm³) los focos principales se encontraron a nivel pulmonar y ganglionar (en este estudio al parecer nunca consideraron hemo o mielocultivo para establecer diagnostico).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: pérdida de peso, fiebre y linfadenopatias, las cuales muestran la misma tendencia de presentación que en otras series de casos en poblaciones de Taiwán y Rumania cuyos individuos se encontraban en las mismas condiciones de inmunocompromiso^{32, 35}.

Con respecto a la tos no se hace referencia a dicho síntoma en los estudios arriba mencionados, pero en otras series estudiadas por Ajay Jaryal et al. en India se reportan hasta en el 50% de los pacientes con VIH, sin embargo no en todos ellos se desarrollo enfermedad diseminada y en el presente estudio fue el cuarto en presentación con un 70%, y en revisiones extensas de la India hechas por Sharma y cols. se consigna como un síntoma frecuente.¹¹

En cuanto a los medios de diagnóstico para clínicos, se obtuvieron muestras biológicas para determinación de la etiología, demostrando la gran utilidad del mielocultivo para la detección de enfermedad diseminada, el cual resultó positivo en todos los casos en que se documentó su toma 16 (80%), sin embargo no se cuenta con ningún reporte de hemocultivo, el cual en algunos estudios se ha mostrado tiene igual o mayor sensibilidad que el mielocultivo (58 vs 54%), y que en el caso de la tuberculosis diseminada, tiende a ser mayor la positividad del mismo, por la notable mycobacteremia derivada de la grave inmunosupresión,²⁹ en contraste con la baja proporción de pacientes a los cuales se les tomaron baciloscopias de expectoración, por tener manifestaciones respiratorias y hallazgos radiográficos sugerentes de afección pulmonar, en los cuales sólo existió correlación de manifestaciones clínicas, hallazgos radiográficos y estudios bacteriológicos en dos pacientes en los que se encontraron infiltrados basales y parahiliares con baciloscopias positivas, y en otro paciente en el que no hubo alteraciones radiográficas, pero que tenia historia de tos con expectoración crónica.

En relación a las linfadenopatías, se encontró que se presentan en una proporción alta en el paciente con tuberculosis diseminada (80% en esta serie), y por lo asequible de las mismas para una fácil toma de muestra (debido al predominio de su localización cervical), representaron la clave para un rápido diagnóstico y tratamiento oportuno de tuberculosis, siendo llevados a estudio histopatológico y cultivo especímenes de 10 pacientes (50%), con resultados positivos, tanto para la tinción de la muestra con técnica de Ziehl Nielsen como en el cultivo, sin embargo no se encontraron lesiones características en todos los estudios histopatológico, esto debido a que en los pacientes con inmunosupresión severa y cuentas de linfocitos CD4+ < 100 células/ no se desarrollan granulomas.

Cabe mencionar que no se encontraron reportes de sensibilidades a los antifímicos, lo cual es muy necesario debido al aumento de la multidrogoresistencia.

Las localizaciones profundas (mediastino y retro peritoneo) fueron un importante medio de orientación en el estudio debido a su fácil identificación por medio de estudio de TAC (Tomografía Axial Computada), sin embargo, su obtención, representan un riesgo debido a los métodos invasivos para su obtención y que en este estudio se obtuvieron en localización retroperitoneal sin complicaciones peri operatorias en el paciente.

No se encontró reportado estudio tomográfico en todos los casos descritos, principalmente en los casos más antiguos, pero los realizados mostraron involucro de ganglios profundos lo cual es característico de la forma diseminada de la tuberculosis.²

Debe mencionarse la importancia de la PCR y ADA en el estudio de los líquidos biológicos obtenidos ya que permitieron el diagnóstico de focos a nivel de los líquidos cefalorraquídeo y pericárdico.

A la totalidad de los pacientes consignados en ésta serie se les brindó tratamiento antituberculoso adecuado durante la hospitalización y se logró su alta para continuar tratamiento en su domicilio, a pesar de la profunda inmunosupresión en la que se encontraban.

Aunque se reportan una gran variedad de comorbilidades asociadas a TBD y VIH/SIDA no se llegó a una conclusión diagnóstica definitiva de la presencia de *P. jirovecii*, por lo cual pensamos esta patología se sobre diagnosticó.

CONCLUSIÓN

Debe mejorarse el registro epidemiológico dentro del hospital, ya que no se tuvo oportunidad de establecer datos estadísticos básicos.

Así mismo debe fomentarse la cultura de la necropsia, ya que permite establecer el comportamiento de las enfermedades y retroalimenta al personal para establecer un diagnóstico certero y un rápido inicio del tratamiento en los pacientes.

La pérdida ponderal, fiebre, linfadenopatías y la tos fueron los hallazgos más constantes.

Los focos de afección más frecuentes se encontraron a nivel pulmonar, ganglionar y médula ósea.

El análisis bacteriológico de médula ósea es trascendental para el estudio de TBD.

Existen similitudes clínicas con otras poblaciones con niveles de CD4+ menores de 50 cel/mm³, en las que los principales focos se encuentran a nivel pulmonar y ganglionar.

El infiltrado miliar fue el patrón radiográfico predominante.

BIBLIOGRAFIA.

1. Reid A, Scano F, Getahun H, Williams B, Dye D, Nunn P, De Cock M, Hankins C, Miller B, Castro K, Raviglione M. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration *Lancet Infect Dis* 2006; 6:483–95.
2. K. Sharma, A. Mohan, T. Kadiravan; HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis and management, *Indian J Med Res*, Abril 2005, pp 550-567
3. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, *Principles of internal medicine* 17a. Ed, Edit Macgrawhill, vol I pp 1068-1069.
4. Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqqee R, et al. Clinical characteristics of 110. Miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8: 493-9.
5. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection, *New England Journal of Medicine* 1999; 340, No.5: 367-73.
6. Khan F, Minion J, Royce S, Burman W, Harries AD, Menzies D. Treatment of active tuberculosis in HIV coinfecting patients. A systematic review and meta-analysis, *Clinical infectious diseases* 2010,50 (9): 1288-1299.
7. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Sumathi CH, Rajasekaran S, Amerandran VA, Deivanayagam CN. Miliary Tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients not on antiretroviral therapy: Clinical profile and response to short course chemotherapy, *Journal of Postgraduate Medicine* 2007; 53: 228-31.
8. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary Tuberculosis: New insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 415-30.
9. Smith M, Boyars M, Veasey S, Woods G. Generalized tuberculosis in the acquired immune deficiency syndrome, *Arch Pathol lab Med* 2000; 124: 1267-74
10. Jagirdar J, Zagzag D. Pathology and insights into pathogenesis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 323–44.

- 11.. Sharma SK, Mohan A. Disseminated/miliary tuberculosis. In:Sharma SK, Mohan A, eds. Tuberculosis. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2001: 348–61
- 12.Shafer, RW, Kim, DS, Weiss, JP, Quale, JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:384.
- 13.Myers J, et all. *Milliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis, Dis Mon* 2007; 53: 22-31.
- 14.Chapman, CB, Whorton, CM. Acute generalized miliary tuberculosis in adults. A clinicalpathological study based on sixty-three cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med* 1946; 235:239.
- 15.Murray, Nadels. *Tuberculosis, textbook of respiratory medicine 2005, 4^a ed, pp 22-25*
- 16.Andres S, Tan-Alora A. *A case series on disseminated tuberculosis, Phil J Microbiol Infect Dis* 2001; 30: 29-35.
- 17.Mohar A, Romo J, Salido F, Jessurun J, Ponce de Leon S, Reyes E, Volkow P, Larraza O, Peredo MA, Cano C, Gomez G, Sepulveda J, Mueller N: *The spectrum of clinical and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of autopsied patients in Mexico. AIDS* 1992, 6:467-473
- 18.Mofredj A, Guerin J, Leibinger F, Masmoudi R. Adult respiratory distress syndrome and pancytopenia associated with miliary tuberculosis in a HIV-infected patient. *Eur. Resp. Journal* 1996, 9, 2685–2687
- 19.Jesse T, Jacob D, Mehta A, Michael K, Leonard M, *Acute forms of tuberculosis in adults. The American Journal of Medicine. Elsevier, 2009, 122-17*
- 20.Sinha K.N.P, Krishnamurti S, Chatter I. *Disseminated tuberculosis and abnormal haemopoietic responses, Indian J Med Res* 2005; 24:109-15.
- 21.Lado Lado, FL, Barrio Gomez, E, Carballo Arceo, E, Cabarcos Ortiz, de Barron A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:387.
- 22.Mandell, Douglas, Bennett.Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, Elsevier 2009, pp 1350-58.

23. Meintjes G, Stephen D, Scan F, Maartens G, French M, Worodria W, Elliott J. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. 2008, 8:516-23.

24. Sharma S.K, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis, *Indian J Med Res* 2004; 120:316-53

25. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 65-9.

27. Candice K. Kwan, Joel D Ernst; HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic, *Clinical Microbiology Reviews*, April 2011, Vol. 24, No. 2 p. 351-376.

28. Kinoshita M, Ichikawa Y, Koga H, Sumita S, Oizumi K, Re-evaluation of bone marrow aspiration in the diagnosis of military tuberculosis, *Chest* 1994; 106; 690-92

29. Crump J, Reller B, Two Decades of Disseminated Tuberculosis at a University Medical Center: The Expanding Role of Mycobacterial Blood Culture. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37:1037-43

30. Sharma S, Kadiravan T, Banga A, Goyal T. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India. *BMC Infectious Diseases*, Noviembre 2004, 4:52

31. S. K. Hira, H. L. Dupont, D. N. Langewar, Y. N. Dholakia; Severe weight loss: The predominant clinical presentation of tuberculosis in patients with HIV infection in India, *The National Journal of India*, Vol 11, No. 6, 2006.

32. S. Rugina et al, Disseminated tuberculosis in HIV-infected patients from the Regional HIV/AIDS Center Constanța, Romania. *GERMS* 4(1), Marzo, 2014, page 16.

33. Ramachandra Kamath, Vikram Sharma et al; HIV-TB coinfection: Clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in Southern India, *Lung India*. 2013 Oct-Dic; 30(4): 302-306.

34. John A. Crump, Habib O. Ramadhani, et al; Bacteremic Disseminated Tuberculosis in Sub-Saharan Africa: A Prospective Cohort Study, *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(2):242-50

35. Szu-Min Hsieh, Chien-Ching Hung, et al; Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan, *AIDS* 1998, 12:1301–1307

36. Ajay Jaryal, Rajeev Raina, Malay Sarkar, and Ashok Sharma, Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count, *Lung India*. 2011 Oct-Dic; 28(4): 263–266.