

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**TUBERCULOSIS EN
PACIENTES INFECTADOS POR
EL VIH:**

**Aspectos Clínicos, Terapéuticos
y Pronósticos**

Tesis Doctoral

FEDERICO PULIDO ORTEGA

Madrid, 1996.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Federico Pulido Ortega ha realizado el trabajo de investigación titulado "Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: Aspectos clínicos, terapéuticos y pronósticos" bajo nuestra dirección. Consideramos que reúne los criterios formales y científicos para ser presentado como tesis doctoral.

V.º B.º
EL TUTOR (2)
y codirector

Fdo.: Angel del Palacio
(fecha y firma)
D.N.I.: 50.651.511

12/1/96

El Director de la Tesis

Fdo.: José María Peña Sánchez
(fecha y firma)
D.N.I.: 2.185.376

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. RAFAEL ENRIQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. FEDERICO PULIDO ORTEGA, titulado: "TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH: ASPECTOS CLINICOS, TERAPEUTICOS Y PRONOSTICOS", dirigido por el Prof. Dr. José María Peña Sánchez de Rivera y tutelado por el Prof. Dr. Angel del Palacio Pérez-Medel, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

15-12-1995



El Director del Departamento

Fdo.: R. Enríquez de Salamanca
(fecha y firma)
1-2-1996

DEDICATORIA:

A Asun, María y Fernando, pues suyo era el tiempo dedicado a este trabajo.

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS:

A los directores de esta tesis: al profesor Dr. José María Peña, al que debo, además de su consejo y apoyo, la recogida de la información de los pacientes diagnosticados en el hospital La Paz; al profesor Dr. Angel del Palacio, por su estímulo y enseñanzas.

A los doctores Rafael Rubio y José Ramón Costa, con quienes comparto mi actividad diaria en el seguimiento de los pacientes con infección por VIH; a ellos les debo mi iniciación en el conocimiento de esta enfermedad, su amistad y su apoyo incondicional.

A los doctores Juan González del hospital La Paz, y Carlos Guijarro del hospital 12 de Octubre, por su inestimable ayuda en la recolección de la información y el planteamiento del estudio.

Al Dr. Santiago Moreno, del Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del hospital Morales Messeguer de Murcia, por sus enseñanzas sobre la tuberculosis. Sus opiniones han sido cruciales a la hora de analizar los resultados y obtener conclusiones válidas.

A las doctoras **Elia Palenque**, del Servicio de Microbiología del hospital 12 de Octubre, y **Alicia González**, del Servicio de Microbiología del hospital La Paz, por la información de los estudios de detección de micobacterias realizados en sus respectivos laboratorios durante el tiempo de realización del estudio.

A los doctores **Virgilio Castilla**, del hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares) y **Juan Carlos Alberdi**, del Servicio de Epidemiología de la Conserjería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid, por su ayuda en el análisis estadístico de los resultados.

A los doctores **Fernando Dronda**, del hospital General Penitenciario; **Fernando Laguna** y **Vicente Soriano**, del Centro de Investigación Clínica del Instituto de Salud Carlos III; **Antonio Antela**, del hospital Ramón y Cajal; **Dulce López-Gay**, del Servicio de Epidemiología de la Conserjería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid; todos ellos aportaron información del seguimiento de pacientes incluidos en el estudio.

A la Dra. **Consuelo Fernández Miranda** y al Dr. **Santiago Prieto**, por su amistad y sus enseñanzas durante mi periodo de formación en medicina interna.

A la Dra. **Asunción Hernando**, mi mujer, sin cuyo apoyo hubiese sido absolutamente imposible completar este trabajo.

"El Señor os herirá con tisis, con fiebre, y con inflamación... y ellas os perseguirán hasta que perezcáis." (Deuteronomio 28:22)

*"La degeneración tuberculosa es muy común, muy peligrosa y de muy fácil reconocimiento. Puede ser observada en la mayoría de las personas que mueren de esta enfermedad crónica y no existe casi ningún órgano que pueda quedar indemne." (Matthew Baillie: *The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body*; 1793).*

*"A mediados del siglo XX, la tuberculosis se conocía comúnmente como la "plaga blanca", y era sin duda el enemigo más espantoso de la humanidad desde cualquier aspecto. Tanto si se valora por su prevalencia, coste, consecuencias sociales o cualquier otro criterio, creo que cualquier observador de la época consideraría al bacilo de la tuberculosis como el enemigo número uno de la humanidad. Ninguno de nosotros, incluido yo mismo, creíamos que su control se podría conseguir por medios médicos en el siglo XX." (H. Corwin Hinshaw, investigador del primer estudio en humanos con estreptomina: *Conquest of a plague*).*

*"El mundo entero estaba encarando una nueva y temible amenaza de la tuberculosis. Y por extraños caminos, estaba ligada a la epidemia de sida. Resultaba increíble descubrir que el nuevo virus del sida estaba llegando junto con este igualmente peligroso y más anciano enemigo, en la más siniestra alianza imaginable" (F. Ryan: *The forgotten plague*, 1995).*

INDICE GENERAL

	Pag
I. INTRODUCCION: Tuberculosis e infección por VIH.....	13
1. Epidemiología.....	15
1.1 Prevalencia e incidencia.....	15
1.2 Factores de riesgo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH.....	18
1.3 Definición de caso sida y tuberculosis como marcador pronóstico en la infección por VIH.....	20
1.4 Transmisión de la tuberculosis.....	23
1.4.1 Transmisión nosocomial.....	23
1.4.2 Prevalencia de la enfermedad de transmisión reciente.....	25
1.4.3 Transmisibilidad de la tuberculosis de los pacientes con infección VIH....	27
2. Patogenia.....	29
2.1 Infección primaria por <i>M. tuberculosis</i>	29
2.2 Inmunidad celular y desarrollo de tuberculosis.....	30
2.3 Influencia de la tuberculosis sobre la infección por el VIH.....	32

3.	Clínica.....	33
3.1	Sintomatología.....	33
3.2	Localizaciones de la tuberculosis.....	34
3.2.1	Tuberculosis pulmonar.....	36
3.2.2	Tuberculosis extrapulmonar.....	37
3.2.2.1	Tuberculosis diseminada.....	37
3.2.2.2	Linfadenitis tuberculosa.....	38
3.2.2.3	Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.....	38
3.2.2.4	Bacteriemia tuberculosa.....	39
3.2.2.5	Abscesos tuberculosos.....	40
3.2.2.6	Tuberculosis pleural y pericárdica.....	40
3.2.2.7	Tuberculosis renal y urinaria....	41
3.2.2.8	Tuberculosis intraabdominal y de aparato digestivo.....	42
3.2.2.9	Tuberculosis ocular.....	43
3.2.2.10	Tuberculosis cutánea y musculoesquelética.....	43

4.	Diagnóstico.....	44
4.1	Diagnóstico microbiológico.....	44
4.1.1	Tinción y visualización.....	45
4.1.2	Cultivo.....	45
4.1.3	Identificación de especies.....	46
4.1.4	Detección de DNA.....	47
4.1.5	Diagnóstico serológico.....	49
4.1.6	Muestras.....	49
4.2	Diagnóstico histológico.....	51
4.3	Diagnóstico por imagen.....	52
4.4	Reacción cutánea a la tuberculina (PPD)...	54
5.	Tratamiento.....	55
6.	Prevención.....	59
6.1	Prevención de la reactivación.....	59
6.2	Control de la infección.....	61
II.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	62
III.	OBJETIVOS.....	67

IV. PACIENTES Y METODOS.....	69
1. Pacientes y ámbito del estudio.....	70
2. Evaluación de los pacientes.....	71
3. Tratamiento.....	75
4. Definición de las variables dependientes.....	75
5. Análisis estadístico.....	77
V. RESULTADOS.....	79
1. Características demográficas de la población estudiada.....	80
2. Diagnóstico de sida y prevalencia de tuberculosis.....	81
3. Características clínicas.....	83
3.1 Historia previa de tuberculosis.....	83
3.2 Otros antecedentes y enfermedades simultáneas.....	83
3.3 Sintomatología general y demora diagnóstica.....	84
3.4 Localizaciones.....	85
3.4.1 Tuberculosis pulmonar.....	86
3.4.2 Tuberculosis extrapulmonar.....	87

3.4.2.1	Tuberculosis diseminada.....	88
3.4.2.2	Linfadenitis tuberculosa.....	88
3.4.2.3	Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.....	89
3.4.2.4	Bacteriemia y afectación de médula ósea.....	91
3.4.2.5	Tuberculosis pleural y pericárdica.....	92
3.4.2.6	Tuberculosis genitourinaria.....	93
3.4.2.7	Tuberculosis intraabdominal y de aparato digestivo.....	94
3.2.2.8	Otras localizaciones.....	95
4.	Aspectos diagnósticos.....	96
4.1	Diagnóstico microbiológico.....	96
4.2	Diagnóstico histológico.....	97
4.3	Diagnóstico por imagen.....	98
4.4	Reacción cutánea a la tuberculina (PPD)...	99
5.	Respuesta al tratamiento y seguimiento.....	100
6.	Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos.....	105
7.	Abandono de tratamiento. Factores de riesgo.....	106
8.	Incidencia de recaídas y factores de riesgo para la aparición de recaídas.....	108

9.	Análisis de la supervivencia.....	110
9.1	Supervivencia global.....	110
9.2	Supervivencia global tras tratamiento.....	112
9.3	Mortalidad relacionada con la tuberculosis.....	113
VI.	TABLAS.....	114
VII.	FIGURAS.....	144
VIII.	DISCUSIÓN.....	173
1.	Aspectos epidemiológicos.....	174
2.	Aspectos clínicos.....	177
3.	Aspectos diagnósticos.....	182
4.	Aspectos terapéuticos.....	186
5.	Aspectos pronósticos.....	195
IX.	CONCLUSIONES.....	200
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	204
XI.	ABREVIATURAS.....	290

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION: TUBERCULOSIS E INFECCION POR VIH.

La primera publicación en la que se asociaba la tuberculosis y el sida apareció en 1983, poco después del inicio de la epidemia [408]. Hacía referencia a la presencia de tuberculosis activa en 6 de 10 inmigrantes haitianos en Estados Unidos con sida. Poco después, un estudio con mayor casuística realizado entre inmigrantes haitianos con sida confirmó la asociación de sida y tuberculosis [323]. No fue casualidad el que se evidenciara primero esta asociación en esta población concreta, pues a diferencia de los enfermos de sida estadounidenses, procedían de un país en el que la tuberculosis es endémica.

Tal y como ha expresado March Ayuela, la tuberculosis y el sida tienen una etiología y unas vías de transmisión dispares, pero una patogenia similar y el infortunio tiende a reunirlos especialmente en este país [254].

La imbricación entre ambas enfermedades se pone de manifiesto con dos trabajos recientes donde se demuestra que un tercio de los casos de tuberculosis activa diagnosticados en Madrid entre 1993 y 1994 correspondieron a sujetos VIH positivos [183], y un 45% de los pacientes VIH positivos desarrollan una tuberculosis en algún momento de su enfermedad [409].

En nuestro país, donde se estima que un tercio de la población adulta está infectada de tuberculosis [253], ha provocado el aumento del número de enfermos tuberculosos, [254] con tasas de incidencia que oscilan entre 27 y 83 nuevos casos de tuberculosis por 100.000 habitantes [172, 341, 364] y se ha establecido una fuerte relación entre ambas enfermedades.

La tuberculosis extrapulmonar es por sí sola la enfermedad diagnóstica de sida más frecuente en nuestro país (29%), y la frecuencia de tuberculosis como enfermedad indicadora de sida tiende a aumentar (45%) al incluirse desde 1994 en las declaraciones también la tuberculosis pulmonar [68].

Pero no sólo la frecuencia de tuberculosis se ha visto alterada por la coexistencia del sida, sino que también se han modificado otros muchos factores de la tuberculosis, tanto epidemiológicos, patogénicos o clínicos, como las medidas terapéuticas y preventivas. A continuación comentaremos algunos de estos aspectos relevantes relacionados con la coinfección tuberculosis/VIH.

1.- EPIDEMIOLOGÍA

1.1 Prevalencia e incidencia

Al inicio de la década de los ochenta, la Organización Mundial de la Salud estimaba que un tercio de la población mundial se encontraba infectada de tuberculosis [224], y cada año, de 8 a 10 millones de personas desarrollaban enfermedad activa y 3 millones morían de tuberculosis, siendo esta enfermedad responsable del 26% de las muertes evitables en los países subdesarrollados [224, 338]. Según estimaciones de este organismo, entre 1990 y 1999 se producirán en el mundo 8 millones de casos de tuberculosis y 2,9 millones de muertes por tuberculosis atribuibles a la infección VIH [132, 427].

El futuro parece sombrío, pues se ha calculado que la incidencia anual de nuevos casos de tuberculosis en el mundo, se incrementará a lo largo de la década de los 90 desde 143 casos por 100.000 habitantes en 1990 (7,8 millones de casos) a 163 por 100.000 habitantes (10,2 millones) en el año 2000 [91, 132].

El impacto que tiene la coinfección tuberculosis/VIH es, no obstante, muy variable y depende de la prevalencia relativa de ambas infecciones en una comunidad dada. Por ejemplo, en San Francisco (EEUU), con una alta prevalencia de infección VIH pero baja prevalencia de infección tuberculosa, sólo un 2% de los

casos de sida diagnosticados hasta 1988 habían presentado tuberculosis [375], aunque un 30-50% de las tuberculosis correspondían a pacientes con infección VIH [396]. En otras zonas de EEUU la seroprevalencia de VIH entre tuberculosos es muy variada, y oscila entre el 0 y el 46% [300].

Diversos estudios de seroprevalencia de VIH entre tuberculosos en España, han mostrado cifras entre un 12 y un 59% [230, 254]. En otras zonas de Europa esta seroprevalencia es también desigual: en Inglaterra y Gales es sólo de un 6% [415] y en Escocia del 1,6% [237]; en París es del 12%, mientras que en otras zonas de Francia se sitúa en el 1% [337].

En el Africa subsahariana, donde la prevalencia de infección tuberculosa es superior al 50% en los adultos, y en algunas zonas urbanas la prevalencia de infección VIH es de hasta un 10-30% de la población, también las cifras de seroprevalencia de VIH en tuberculosos varían según las características de la región y población estudiada: 5,3% en Lagos, Nigeria [197]; 18,3% en Uganda [271]; 26,5% en Nairobi, Kenia [296]. En estos estudios, las seroprevalencias más altas se encuentran en áreas urbanas y en pacientes atendidos en servicios médicos de urgencia. Estudios prospectivos han mostrado que la incidencia de tuberculosis clínica en adultos africanos infectados por VIH es de 2,5 a 7,6 por año, y que desarrollan tuberculosis con una frecuencia 25 veces mayor que los controles VIH negativos [7]. En series necrópsicas, la tuberculosis está presente en el 50% de los

pacientes con sida fallecidos en algunas ciudades africanas [244, 246].

Antes de la aparición del sida, la erradicación de la tuberculosis en los países desarrollados se consideraba un objetivo alcanzable [83, 102]. La irrupción del sida ha revertido muchos de los logros alcanzados en esta lucha. En EEUU, desde 1953 hasta 1984, venía disminuyendo invariablemente el número anual de casos de tuberculosis, bajando las tasas de 53 a 9,4 por 100,000 habitantes. Esta tendencia se quiebra, y a partir de esa fecha se observó un incremento de incidencia que llegó al 100% en algunas áreas [63, 368], coincidiendo con aquellas de mayor incidencia de sida, y notificándose un incremento del 362% en el número y en la tasa de muertos por tuberculosis entre los 20 y 49 años (de 0,61 a 2,82 por 100.000 entre 1982 y 1990) [49]. Este fenómeno ha sido también observado en Europa [90], aunque en algunos países, el incremento de la tuberculosis sigue restringido a la población de riesgo para VIH. Así, en Holanda, donde la prevalencia global de tuberculosis es baja, se ha apreciado un claro aumento de incidencia de tuberculosis en los varones con edades entre 25 a 49 años de Amsterdam (de 16 por 100.000 en 1984 a 35 por 100.000 en 1990), mientras que la incidencia de tuberculosis en varones de otras zonas de Holanda con menor prevalencia de infección VIH e incluso la incidencia entre varones de Amsterdam en otros grupos etarios con menor impacto de infección VIH, las tasas de tuberculosis permanecieron estables [403]. Este fenómeno podría explicarse probablemente,

por la baja frecuencia de adictos a drogas entre los pacientes holandeses con sida (menos del 9%), y refleja la importancia de este colectivo para la transmisión de la infección entre la población general.

1.2 Factores de riesgo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH

La tuberculosis es la infección más frecuente entre los pacientes con infección VIH, siendo la propia infección por VIH el mayor factor de riesgo de reactivación de una infección tuberculosa latente [30, 341, 401].

Se ha estimado que en la población general, el riesgo de reactivación en una persona infectada por tuberculosis es del 10% a lo largo de su vida. Sin embargo, en los pacientes VIH positivos con PPD positivo el riesgo de desarrollar tuberculosis es del 10% cada año [283, 362].

En los sujetos con PPD negativo, el riesgo de tuberculosis se asocia fundamentalmente a la presencia de anergia (tabla 1). Los pacientes anérgicos presentan tasas de tuberculosis muy similares a las encontradas en pacientes con PPD positivo (las discordancias entre estudios podrían deberse a diferencias en el riesgo individual de contacto con sujetos tuberculosos en las distintas poblaciones estudiadas, y al distinto grado de

inmunodeficiencia [130]. En los pacientes con PPD negativo no-anérgicos, el riesgo de tuberculosis es claramente inferior y corresponde preferentemente a los pacientes cuya reacción al PPD se positivizó durante el seguimiento [17].

Tabla 1. Tasas de Tuberculosis en pacientes VIH positivos en función de la reactividad del PPD y la presencia de anergia [362, 283, 185 ,17]. Tasas de tuberculosis por 100 pacientes-año de seguimiento (número de sujetos evaluados).

	Selwyn	Moreno	Guelar	Antonucci
PPD +	9.7 (25)	10.4 (108)	16.2 (26)	5.4* (197)
PPD - Anérgicos	6.6 (68)	12.4 (112)	2.4 (733)	3 (1649)
PPD - No-anérgicos	0 (27)	5.4 (154)	0 (87)	0.45 (849)

* 34 pacientes recibieron quimioprofilaxis.

En un análisis multivariante de los factores de riesgo de desarrollo de tuberculosis en pacientes VIH positivos, los factores asociados con un mayor riesgo fueron: positividad del PPD (Riesgo Relativo: 9,9; Intervalo de Confianza del 95% 4-26); anergia (RR: 3,3; IC95% 1,4-8), recuento de linfocitos CD4 < 200/ μ l (RR: 4,9 IC95% 2,3-10) o CD4 200 y 350/ μ l (RR:2,3 IC95% 1,1-5) [17]. Por otro lado, otros estudios han señalado el uso de drogas intravenosas como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de tuberculosis [55, 374]. En sendos estudios epidemiológicos, Castilla y Braun han encontrado una importante asociación entre el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y la adicción a drogas intravenosas o la heterosexualidad como forma de adquisición del sida [47, 69].

1.3 Definición de caso-sida y tuberculosis como marcador pronóstico en el contexto de la infección VIH.

En las primeras definiciones de sida [80] no se incluyó la tuberculosis. Estas definiciones, utilizadas en el momento en que la serología para VIH no estaba universalmente disponible, tenían la función de excluir falsos positivos en el diagnóstico, y se limitaban a señalar la presencia de infecciones oportunistas o tumores que se producían sólo en sujetos muy inmunodeprimidos.

Tabla 2: Condiciones incluidas en la definición de caso de sida según las definiciones de los CDC en 1987 y 1993 [81, 88].

1. **Candidiasis** esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Enfermedad por *citomegalovirus* (CMV) de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos en un paciente con edad superior a un mes.
3. **Coccidioidomicosis** diseminada o extrapulmonar.
4. **Criptococosis** extrapulmonar.
5. **Criptosporidiasis** intestinal crónica (más de un mes).
6. **Encefalopatía VIH**.
7. **Herpes simple** que cause una úlcera mucocutánea que dure más de un mes, o bien una bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración.
8. **Histoplasmosis** diseminada o extrapulmonar.
9. **Isosporidiasis** intestinal crónica (más de un mes).
10. **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**.
11. **Linfoma cerebral primario**.
12. **Linfoma no Hodgkin** de fenotipo B o indeterminado, de células pequeñas no hendidas o inmunoblástico.
13. Enfermedad por *Mycobacterium avium complex*, por *M. Kansasii* u otras especies, extrapulmonar o diseminada (una localización aparte o además del pulmón, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
14. Neumonía por *Pneumocystis Carinii*.
15. **Sarcoma de Kaposi**.
16. Septicemia recurrente por *Salmonella*.
17. **Síndrome consuntivo** ("wasting syndrome").
18. **Toxoplasmosis cerebral**.
19. **Tuberculosis extrapulmonar**.

En la definición de los CDC-1993 se añaden además:

20. **Carcinoma de cérvix invasivo**.
 21. **Neumonía recurrente** (2 ó más episodios en un año).
 22. **Tuberculosis pulmonar**.
-

En 1987, disponiéndose ya de un test de diagnóstico serológico fiable, se amplió esta definición, aceptándose la tuberculosis extrapulmonar como enfermedad definitoria de sida [81]. Sólo se incluyeron las formas extrapulmonares por considerarse que únicamente estas estaban asociadas a la inmunosupresión.

En 1993, ante la evidencia de que los pacientes con infección VIH con tuberculosis pulmonar presentan habitualmente una situación de inmunodeficiencia avanzada [120, 316, 326] y una supervivencia similar a la de los pacientes con sida [326, 387], y de que el riesgo de presentar tuberculosis pulmonar es mayor en personas con infección por VIH [48, 361, 362], los CDC ampliaron la definición de caso-sida incluyendo la tuberculosis pulmonar [88, 313] (tabla 2). En Europa, este nuevo criterio se aceptó a efectos de declaración y seguimiento, y sin carácter retroactivo, desde enero de 1994 [428].

Esta decisión elimina las diferencias artificiales que en cuanto al pronóstico y relación con la infección VIH establecía la diferenciación entre tuberculosis pulmonares y extrapulmonares [326]. Sin embargo, en áreas de alta endemia tuberculosa como España o Africa puede originar confusión al equiparar en pronóstico a pacientes con infección VIH en estados evolutivos muy diversos [68, 287]. En este sentido, Cayla y colaboradores [74] han intentado establecer factores que identifiquen a aquellos pacientes con infección VIH y tuberculosis pulmonar con

peor pronóstico (entendido como riesgo de presentar una enfermedad diagnóstica de sida distinta de la tuberculosis), sugiriendo restringir el diagnóstico de sida para aquellos con PPD negativo y/o bajo cociente CD4/CD8, especialmente en pacientes de edad más avanzada y con patrón radiográfico sin cavitación [75].

1.4 Transmisión de la tuberculosis

1.4.1 Transmisión nosocomial.

Los estudios ya mencionados que relacionan el riesgo de desarrollo de tuberculosis con la presencia de infección previa indicada por la positividad de la reacción al PPD, apoyan el concepto ampliamente aceptado de que la tuberculosis asociada al sida es debida a la reactivación, en el seno de un deterioro de la inmunidad celular, de una infección latente previa. Este concepto se empieza a cuestionar al demostrarse que la tuberculosis en pacientes con infección VIH puede representar también una infección reciente. El primer estudio que lo evidencia [128] describe una epidemia de tuberculosis entre pacientes con infección VIH en Italia, que fueron atendidos en un centro para pacientes VIH positivos. El caso índice tenía fiebre y tos, radiografía de tórax normal y baciloscopia de esputo negativa, aunque en el cultivo del esputo creció *M. tuberculosis*. Otros 7 de los 18 ingresados (39%), desarrollaron

tuberculosis activa en los 60 días siguientes. El patrón de sensibilidad a fármacos de los aislados fue superponible, sugiriendo una infección reciente y de adquisición nosocomial más que una reactivación de infecciones latentes previas. Además, 4 de 6 cuidadores que presentaban previamente PPD negativo pasaron a presentarlo positivo.

Recientemente, Daley y colaboradores [118], utilizando técnicas de biología molecular ("DNA fingerprinting" mediante "Restriction Fragment Length Polimorfism" o RFLP) confirmaron la naturaleza nosocomial de un brote de tuberculosis en una residencia para infectados por VIH en San Francisco. En aquella ocasión, desarrollaron tuberculosis rápidamente progresiva 11 de 30 pacientes (37%) que convivieron con un paciente al que se había diagnosticado tuberculosis tras 3 semanas de síntomas. El análisis mediante RFLP demostró un patrón único responsable de todos los casos. También en este brote, en 6 de 28 cuidadores el PPD se positivizó tras el episodio.

Posteriormente se han recogido múltiples comunicaciones haciendo referencia a la aparición de brotes nosocomiales de tuberculosis [135, 322], generalmente asociados a la presencia de cepas con resistencia múltiple a fármacos antituberculosos [36, 89, 85, 143, 156, 157, 400].

1.4.2 Prevalencia de la enfermedad de transmisión reciente.

Con objeto de valorar si esta "nueva" forma de transmisión de tuberculosis correspondía a casos anecdóticos o representaba una situación frecuente en la población, se realizaron simultáneamente en Nueva York y en San Francisco, dos estudios epidemiológicos que utilizaban tanto métodos convencionales como el análisis de las cepas mediante RFLP [5, 376]. En ambos estudios, los resultados son totalmente concordantes, identificando que un 40% de las cepas tenían patrones de DNA iguales a los de al menos otro caso, formando grupos ("clusters") de pacientes infectados por la misma cepa. Esta asociación no se identificaba, sin embargo, con los métodos epidemiológicos convencionales. Los autores interpretaban estos casos genotípicamente agrupados como tuberculosis originadas en pacientes recientemente infectados. Estas conclusiones deben ser valoradas con reserva y probablemente han sobrevalorado la importancia de este mecanismo, pues el hecho de que en un estudio poblacional amplio dos personas sin relación epidemiológica conocida estén infectadas por micobacterias con un mismo patrón por RFLP pudiera deberse simplemente al azar o a la reactivación de una infección latente de 2 personas infectadas años atrás por una cepa con alta prevalencia poblacional en aquel momento. Por otra parte, no está claramente establecido el número de bandas de fragmentos iguales de DNA que debe ser tenido en cuenta a la hora de identificar 2 cepas como la misma, pudiendo en muchos casos carecer de especificidad el criterio utilizado. También,

se ha descrito recientemente que cepas clasificadas como aparentemente idénticas tras el análisis de la secuencia de DNA habitualmente estudiada (IS6110), pudieron revelarse como genotípicamente distintas analizando otras secuencias como el plásmido TBN12 [98].

En estos estudios, los factores que se relacionaron de forma independiente con el hecho de desarrollar una tuberculosis de reciente transmisión fueron: la presencia de coinfección por VIH (Odds Ratio (OR): 4,3), la infección con una cepa multirresistente (OR: 4,5), una edad menor (OR: 1,6) y la residencia en zonas económicamente desfavorecidas (OR: 3,2) [5].

Otro fenómeno recientemente planteado, es la posibilidad de reinfección, pudiendo una persona con tuberculosis reinfectarse posteriormente con otra cepa distinta. Esto se ha demostrado mediante análisis con RFLP en 5 pacientes en los que se aislaron cepas de micobacterias con distinto patrón de resistencia a los fármacos antituberculosos que el encontrado en las cepas aisladas inicialmente de esos mismos enfermos [377].

Las evidencias comentadas han favorecido que actualmente se acepte que los pacientes infectados por VIH tienen más riesgo tanto de reactivación de una infección tuberculosa latente, como de adquirir una nueva infección tuberculosa del entorno; así mismo, se acepta también que la progresión a enfermedad activa tras la primoinfección es más rápida y puede originar con

frecuencia formas fulminantes; por último, no hay duda de que estos pacientes pueden transmitir la tuberculosis a personas sin infección VIH, pero aunque parece que la frecuencia con la que la tuberculosis se disemina a otros pacientes VIH positivos debe estar aumentada, no hay todavía una demostración fehaciente de este hecho.

1.4.3 Transmisibilidad de la tuberculosis de los pacientes con infección VIH.

Existe controversia acerca de la mayor o menor capacidad infectante de los pacientes tuberculosos infectados por VIH. Se sabe que el principal indicador de riesgo de contagio de la tuberculosis es la presencia de *M tuberculosis* en las tinciones de esputo [10, 36], y que esta es mayor cuando existen lesiones cavitadas en pulmón. En la mayoría de estudios, los pacientes VIH positivos presentan una menor frecuencia de baciloscopias positivas y de lesiones cavitadas que los sujetos con tuberculosis no infectados por VIH, y esta frecuencia es menor cuanto más inmunodeprimido está el paciente [27, 53]. Esto sugeriría una menor capacidad infectante de los pacientes VIH positivos con tuberculosis.

Di Pierri y colaboradores, compararon las tasas de tuberculosis activa en el personal sanitario que atiende a tuberculosos con o sin sida, encontrando una frecuencia 44 veces

mayor en los primeros [129]. Este estudio fue criticado por su metodología [71] y sus resultados no se han confirmado en estudios posteriores. Tanto Klausner [222] como Nunn y cols. [297] encontraron la misma tasa de positivización de la reacción al PPD entre los contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar con o sin infección por VIH. Este último autor, sin embargo, sí comunica un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis cuando el sujeto expuesto era VIH positivo (OR: 4,1). Por el contrario, un estudio realizado en Zambia [145], encontró una tasa de positivización del PPD significativamente menor en los contactos de pacientes VIH positivos que en los contactos de los pacientes VIH negativos.

Podemos concluir, por tanto, que tanto los hallazgos microbiológicos y radiológicos, como las evidencias epidemiológicas sugieren que, aunque los pacientes VIH positivos con tuberculosis pulmonar pueden transmitir la tuberculosis, su capacidad contagiante es igual o menor que la de los tuberculosos seronegativos.

2.- PATOGENIA.

2.1 Infección primaria por *M. tuberculosis*

El bacilo de la tuberculosis (*M. tuberculosis*) se adquiere a través de la inhalación de partículas infecciosas transportadas por el aire, de tamaño suficientemente pequeño (1-5 micras de diámetro) como para alcanzar los espacios alveolares. La probabilidad de infección se relaciona con la intensidad de exposición y la eficacia de los sistemas de inmunidad natural del huésped [229, 347, 383]. Los macrófagos alveolares de algunos individuos parecen tener un alto grado de capacidad micobactericida innata, y en ellos, los bacilos son destruidos probablemente antes de que se puedan diseminar por el organismo [229, 383]. En otros individuos, las micobacterias inhaladas sobreviven a la fagocitosis, se replican y se diseminan a los ganglios linfáticos regionales y a todo el organismo.

Se han descrito defectos funcionales en los macrófagos de los sujetos con infección por VIH, como son una secreción anormal de citocinas, una disminución de la fagocitosis y una disminución de la capacidad presentadora de antígenos [151, 229, 269, 333, 347]. No se conoce, sin embargo, si las personas con infección por VIH son más susceptibles que las seronegativas a la infección por *M. tuberculosis* tras la exposición. Los brotes epidémicos nosocomiales comentados previamente, han afectado de forma

preferente, pero no exclusiva, a los sujetos infectados por VIH [118, 128, 201].

2.2 Inmunidad celular y desarrollo de tuberculosis

La respuesta inmune mediada por células frente a *M. tuberculosis* se caracteriza por una red de complejas interacciones entre los diferentes subtipos de linfocitos y células del sistema monocito-macrofágico [125, 229, 302]. Los macrófagos, después de fagocitar las micobacterias, sensibilizan a los linfocitos T secretando interleucina-1 y presentándoles antígenos bacterianos procesados. Los linfocitos estimulados, proliferan y secretan gran variedad de linfocinas que atraen a los monocitos circulantes e inducen su maduración a macrófagos con una mayor actividad fagocitaria y bactericida.

El reclutamiento y proliferación de macrófagos activados y linfocitos T antígeno-específicos originan la formación de granulomas en los que se destruye a las micobacterias mediante sucesivos ciclos de fagocitosis, citolisis y exposición a sustancias bactericidas. Esta respuesta inmunológica generalmente no es esterilizante, y se sigue habitualmente de un estado de infección latente en la que persisten bacilos vivos aunque inactivos. La enfermedad tuberculosa se produce cuando la replicación micobacteriana inicial no es controlada (tuberculosis primaria) o cuando los microorganismos latentes superan el

control inmunológico (tuberculosis de reactivación). Un 5% de las personas inmunocompetentes desarrollan tuberculosis primaria o enfermedad tuberculosa en los primeros 2 años tras la infección con *M. tuberculosis*. En otro 5%, la tuberculosis se reactiva a lo largo de su vida [125, 342]. Clásicamente se han considerado factores de riesgo para la reactivación de una tuberculosis latente la intensidad de la infección inicial, las edades extremas de la vida, las enfermedades crónicas y las pulmonares, y la disfunción de linfocitos y/o macrófagos [126, 342].

Los linfocitos T CD4+ están involucrados en muchos aspectos de la respuesta inmune ante el bacilo tuberculoso, incluyendo la unión al antígeno procesado, la secreción de citocinas, la destrucción de las células infectadas por micobacterias, y la memoria celular específica de antígeno [302, 347]. La disminución progresiva de linfocitos T CD4+ originada por el VIH conduce a una respuesta defectuosa frente a *M. tuberculosis* y a un incremento del riesgo de tuberculosis activa [82, 161, 343, 370]. Así, la tuberculosis suele aparecer cuando los linfocitos T CD4+ descienden a cifras entre 300 y 100/ μ l, aunque puede producirse con cifras superiores de CD4 o mucho menores [139, 208, 287, 291, 329, 387].

Se ha argumentado que la tuberculosis en pacientes con valores normales de CD4 podría reflejar una disfunción linfocitaria y la predilección del VIH para infectar células memoria [368]. Para justificar las tuberculosis que aparecen

durante las fases más avanzadas de la inmunodepresión, se ha sugerido la posibilidad de que la infección sea de adquisición reciente u originada por organismos menos virulentos [368].

2.3 Influencia de la tuberculosis sobre la infección por el VIH.

La interacción entre tuberculosis y VIH podría ser bidireccional, sugiriéndose que la infección tuberculosa acelera la evolución de la infección por VIH [108, 234, 421]. Esta hipótesis se basa en que la tuberculosis produciría una activación inmunológica, que al estimular la proliferación de linfocitos T y de macrófagos conllevaría también un aumento de replicación de los virus que infectan estas células. Aunque esta hipótesis no está demostrada, Wallis y colaboradores han comunicado que los pacientes VIH positivos con tuberculosis pulmonar tienen una producción de factor de necrosis tumoral (α -TNF) 3 a 10 veces mayor que los tuberculosos seronegativos y que los pacientes VIH positivos sin tuberculosis [413]. El α -TNF induciría la expresión de VIH en células infectadas. También se ha observado que los niveles séricos de β 2-microglobulina (una proteína indicadora de activación inmunológica) son significativamente mayores en pacientes VIH positivos con tuberculosis que en los controles seronegativos con tuberculosis y que en los pacientes seropositivos sin tuberculosis. Estos niveles disminuyen de forma significativa tras dos meses de tratamiento antituberculoso [413].

3.- CLINICA

Además de la elevada frecuencia con que un paciente infectado por el VIH desarrolla enfermedad tuberculosa, la tuberculosis puede presentar características clínicas diferenciadoras cuando se produce en estos pacientes.

3.1 Sintomatología

Múltiples estudios han comparado la sintomatología y manifestaciones de la tuberculosis en grupos de pacientes infectados o no por el VIH [1, 33, 144, 153, 367, 396], comunicando una mayor frecuencia de formas extrapulmonares o diseminadas, un aumento en el número e intensidad de los síntomas, y una rápida progresión a muerte si no se instaura tratamiento. Estas diferencias son más acentuadas cuanto mayor es el grado de inmunodeficiencia de los pacientes infectados por el VIH [1, 33, 367].

La fiebre y otros síntomas generales como la pérdida de peso, son habituales y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes VIH positivos. Batungwanayo describe que la fiebre se presenta acompañando a la tuberculosis pulmonar en el 97% de los pacientes con sida, en el 55% de los infectados por VIH sin sida y en el 36% de los pacientes VIH negativos [33]. En el caso de las tuberculosis extrapulmonares, Shafer encuentra fiebre en el

95% de los pacientes seropositivos para el VIH frente al 66% en los seronegativos [367]. Similares conclusiones han sido alcanzadas por Knobel y colaboradores en nuestro país [223], confirmando la asociación entre fiebre y enfermedad diseminada.

La pérdida de peso puede ser intensa si el diagnóstico se retrasa, siendo la tuberculosis un factor importante en el desarrollo de caquexia en pacientes con sida. Una serie necrópsica africana encuentra tuberculosis en el 50% de los fallecidos con un síndrome consuntivo intenso (slim disease) [245].

También se han descrito cuadros fulminantes en el seno de un shock séptico [399], o cuadros de distrés respiratorio [167].

La prevalencia de otros síntomas depende de la localización de la tuberculosis, pero habitualmente la frecuencia e intensidad de los mismos es mayor en pacientes con infección VIH que en los controles VIH negativos [367].

3.2 Localizaciones de la tuberculosis

De forma característica, las formas diseminadas predominan sobre las localizadas, aunque la proporción de ambas en las distintas series publicadas depende de diversos factores, como el origen de la población estudiada, el grado de inmunosupresión

de los pacientes de la muestra y la exhaustividad alcanzada en la búsqueda de *M tuberculosis* en otros órganos distintos del de el diagnóstico primario. En la **tabla 3** se muestran las proporciones de tuberculosis según su localización (pulmonar, extrapulmonar o ambas) en diversos estudios.

Tabla 3. Localización de la tuberculosis en pacientes VIH positivos. [1, 16, 65, 139, 142, 144, 291].

	Pulmonar (%)	Extrapulmonar (%)	Ambas (%)
Ackah (n=247)	73*	27	-
Antonucci (n=306)	28	54	18
Carcaba (n=132)	33	28	39
Dupon (n=123)	43	29	28
Echevarría (n=100)	65*	35	-
Elliot (n=182)	40	34	26
Navarro (n=215)	50	35	15

* En estas dos series, se incluyen dentro del grupo de pulmonares tanto las formas exclusivamente pulmonares como las que además asociaban extrapulmonares.

Aunque globalmente predominan las formas extrapulmonares sobre las formas con afectación exclusiva pulmonar, cabe destacar que la afectación pulmonar (única o asociada) es la localización más frecuente de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.

3.2.1 Tuberculosis pulmonar.

La afectación pulmonar está presente en un 44-88% del total de tuberculosis en los pacientes con infección VIH, y un 25-61% de las tuberculosis con afectación extrapulmonar tienen también afectación pulmonar [1, 16, 65, 139, 142, 144, 153, 291, 367].

Radiológicamente puede encontrarse cualquier patrón, pero en comparación con los hallazgos en la tuberculosis pulmonar de la población general, son menos frecuentes las formas cavitadas y los infiltrados de lóbulos superiores, y más frecuentes los infiltrados difusos miliares o no, la presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas y el derrame pleural [34, 241, 367].

Aunque en un estudio se encontró un menor número de bacilos tuberculosos en el esputo de los pacientes VIH positivos, las diferencias no pueden considerarse como clínicamente relevantes [53]. No parece haber diferencias tampoco, en la positividad de los esputos entre las diversas formas radiológicas de tuberculosis [241], e incluso no es infrecuente que en pacientes con radiología normal se puedan detectar *M. tuberculosis* en los esputos.

Se han descrito varios casos de afectación endobronquial [96, 179, 414] y aunque esta forma se ha considerado infrecuente entre los pacientes con infección por VIH, Calpe y colaboradores han comunicado recientemente el hallazgo de afectación endobronquial en el 24% de los pacientes diagnosticados de tuberculosis mediante la realización de broncoscopia [60].

3.2.2 Tuberculosis extrapulmonar.

Al igual que en inmunocompetentes, prácticamente cualquier órgano puede afectarse por la tuberculosis. En pacientes con sida, las formas más frecuentes son las diseminadas (afectación de más de 2 órganos no contiguos, patrón miliar, o hallazgo de *M. tuberculosis* en sangre, médula ósea o hígado) y las ganglionares [64, 65, 291, 367].

3.2.2.1 Tuberculosis diseminada.

Clínicamente, Hill y colaboradores no encuentran diferencias entre las tuberculosis diseminadas cuando estas se producen en sujetos infectados o no por el VIH [192], sin embargo, en las muestras histológicas analizadas, se aprecia menos necrosis, granulomas menos formados y un mayor número de bacilos.

3.2.2.2 Linfadenitis tuberculosa.

La localización más frecuente de la linfadenitis periférica son las cadenas cervicales, supraclaviculares y axilares. En estas localizaciones, la punción-aspiración con aguja fina tiene un alto rendimiento diagnóstico, tanto citológico [239, 257, 308] como microbiológico [324, 371].

La presencia de adenopatías intratorácicas o abdominales es también un hallazgo frecuente [367], y su tendencia a la caseificación explica la alta frecuencia de complicaciones relacionadas con la afectación de órganos contiguos, originando abscesos [247, 280], fístulas (broncoesofágicas o esofagomediastínicas) [6, 115, 350, 367] o localizaciones atípicas.

3.2.2.3 Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.

La **meningitis tuberculosa** se presenta en el 10% de los pacientes VIH positivos con tuberculosis mientras que sólo supone un 2% de las tuberculosis en la población general [37]. Aunque se han descrito casos con formas clínicas atípicas, con líquido cefalorraquídeo normal o simulando una meningitis piógena [116, 233, 242, 397], la infección por VIH no parece modificar ni la clínica ni el pronóstico de estos cuadros [37, 138, 335].

Las manifestaciones clínicas pueden deberse a la localización de la propia lesión inflamatoria o de granulomas [249], pero también pueden ser consecuencia de una complicación ulterior, como la obstrucción al flujo de líquido cefalorraquídeo que origina hidrocefalia, las alteraciones focales originadas por el daño producido en las raíces nerviosas a consecuencia de la aracnoiditis, o los infartos isquémicos relacionados con la aparición de vasculitis [285].

3.2.2.4 Bacteriemia tuberculosa

La bacteriemia tuberculosa, que se consideraba rara en pacientes sin infección VIH, se encuentra en el 20-40% de los pacientes VIH positivos con tuberculosis [23, 45, 137, 278]. La frecuencia de bacteriemia tuberculosa está en relación inversa con el número de linfocitos CD4+. Jones y colaboradores la encuentran en el 49% de los tuberculosos con CD4+ menores de 100/ μ l, 20% cuando los CD4+ estaban entre 100 y 200/ μ l, 7% entre 200 y 300/ μ l y en ninguno de los tuberculosos con infección por VIH y CD4+ por encima de 300/ μ l [208].

3.2.2.5 Abscesos tuberculosos.

Se han descrito la aparición de abscesos tuberculosos en múltiples localizaciones, tales como hígado [220, 247, 260], bazo [19, 166, 180, 186, 351, 430], testículo [126], sistema nervioso central [123, 405], tejido subcutáneo [268], páncreas [204, 247], próstata, psoas, mediastino o pared abdominal [4, 247]. Salvo en el caso de los abscesos esplénicos, se trata de comunicaciones aisladas, sin evidencia de que los pacientes tuberculosos con infección por VIH tengan más riesgo de estas presentaciones. González-López, en una serie de 20 pacientes con abscesos esplénicos tuberculosos, no ha encontrado diferencias clínicas y evolutivas al compararlos con otros pacientes VIH positivos y tuberculosis de otras localizaciones [180].

3.2.2.6 Tuberculosis pleural y pericárdica.

La tuberculosis fue responsable del 86% de los derrames pleurales vistos en un hospital africano [34], correspondiendo el 83% de ellas a pacientes con infección por VIH. Su frecuencia está en relación con el grado de inmunosupresión, así, Jones et al. comunican una frecuencia de derrame pleural del 10% en pacientes con menos de 200 CD4+ y de un 28% en pacientes con CD4+ por encima de 200/ μ l [208]. En comparación con las tuberculosis

pleurales de pacientes VIH negativos, en los pacientes infectados por VIH se encuentra una prevalencia mayor de afectación simultánea de parénquima pulmonar [211], se identifican con mayor frecuencia bacilos tuberculosos en el líquido pleural [144] o en la biopsia (69 frente 21%) y es más frecuente también la positividad de los cultivos de esputo (53 vs.23%) [340], aunque las características del líquido pleural no difieren sustancialmente.

La pericarditis es una complicación posible de la tuberculosis, y se ha descrito también asociada a la infección VIH. Con frecuencia se acompaña de taponamiento pericárdico y suele requerir la realización de una ventana pericárdica para su resolución. [77, 122, 190, 309, 367, 389, 392].

3.2.2.7 Tuberculosis renal y urinaria.

El hallazgo de *M. tuberculosis* en orina, es frecuente en el seno de una tuberculosis diseminada, pero rara vez se presenta como afectación aislada o con afectación parenquimatosa renal [232].

3.2.2.8 Tuberculosis intraabdominal y de aparato digestivo.

La tuberculosis intraabdominal en los pacientes con infección por VIH se presenta generalmente como linfadenopatías, y menos frecuentemente como afectación difusa peritoneal [3, 26, 152, 231, 294, 348, 367]. En estos pacientes, su aparición va asociada casi invariablemente (93%) a la presencia de una tuberculosis diseminada, y su pronóstico es malo, con una mortalidad del 23% [152] Su forma de presentación puede estar marcada por la afectación de estructuras vecinas, originando por ejemplo una ictericia obstructiva [381], pancreatitis [149] o perforación gastrointestinal [367], pero habitualmente se manifiesta como fiebre y dolor abdominal, que pueden ser intenso simulando un cuadro de abdomen agudo [127] o pasar desapercibido y ser un hallazgo en la necropsia.

La tuberculosis intestinal afecta preferentemente a la región ileocecal, pero se ha encontrado también en otras localizaciones como duodeno e incluso estómago [24, 56, 261].

3.2.2.9 Tuberculosis ocular

Aunque se puede encontrar afectación ocular cuando se busca activamente hasta en el 18% de los pacientes con tuberculosis, rara vez esta afectación es sintomática [46]. La forma de presentación más frecuente es la coroiditis, que en nada se diferencia de la descrita en la población general ni su frecuencia es mayor [46, 163, 314].

3.2.2.10 Tuberculosis cutánea y musculoesquelética

Las lesiones cutáneas de tuberculosis pueden corresponder tanto a la afectación por contigüidad, generalmente desde adenopatías subcutáneas [18], o ser la manifestación de una diseminación sanguínea miliar [32, 42, 198, 345, 382].

La afectación ósteo-articular no es más frecuente que en la población general [367], pero sí lo son algunas localizaciones, como la pared costal [103, 154, 262] o la aparición de lesiones múltiples [196, 380] o de localización atípica como la tibia [103, 386]. Radiológicamente se manifiestan como lesiones líticas. La localización vertebral es infrecuente [168].

4.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de tuberculosis es, con elevada frecuencia, en estos enfermos, un auténtico reto para el clínico. Prueba de esta dificultad es el elevado porcentaje de pacientes diagnosticados postmortem (que suele cifrarse en un 10%, llegando en ocasiones hasta el 40%) [159, 227, 289] y el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, que en una serie española de pacientes con infección VIH y tuberculosis extrapulmonar fue de 46 días de media [64]. Incluso en un país como el nuestro, donde existe un alto índice de sospecha diagnóstica, la tuberculosis sigue siendo la principal etiología responsable de fiebre de origen desconocido en pacientes con infección VIH [22, 275]. Pero no basta con obtener un diagnóstico fiable de tuberculosis, sino que este debe de ser lo suficientemente rápido como para disminuir la transmisión de la infección a la población general y al personal sanitario.

4.1 Diagnóstico Microbiológico

Todo diagnóstico de certeza de tuberculosis pasa por la identificación de *M. tuberculosis*. Esto se consigue habitualmente con la visualización y posterior cultivo de los bacilos, pero ambos procesos distan mucho de tener la sensibilidad deseada por lo que la búsqueda de nuevos métodos diagnósticos sigue siendo una prioridad en la lucha contra la tuberculosis.

4.1.1 Tinción y visualización.

Se utiliza clásicamente la tinción de Ziehl-Neelsen, apareciendo los bacilos como ácido-alcohol resistentes. Su positividad requiere una concentración mayor de 5000-10000 bacilos por mililitro de muestra. Se recomienda una observación al microscopio de al menos 15 minutos antes de calificar la muestra como negativa [395]. Por este motivo, en centros con un elevado número de muestras se utilizan tinciones fluorocromáticas, como la tinción auramina-rodamina, que mediante la utilización de un microscopio de fluorescencia aumentan la rapidez de la valoración.

Continúa siendo esta la forma más rápida y barata de diagnóstico de tuberculosis, pero tiene como principales inconvenientes su baja sensibilidad y la posibilidad de falsos positivos originados por otras micobacterias u otros microorganismos ácido-alcohol resistentes.

4.1.2. Cultivo.

El cultivo es actualmente la única forma de llegar al diagnóstico de certeza, y se considera la prueba patrón para la validación de otras aproximaciones diagnósticas. Su positividad requiere una menor concentración bacilífera que la tinción (entre 10 y 100 bacilos por mililitro) [236]. A pesar de ello no está

exento de problemas. De una parte, los métodos tradicionales de cultivo en medio sólido (Lowestein-Jensen) son excesivamente lentos (requieren de 4 a 8 semanas) y no puede ser utilizado como apoyo a una decisión terapéutica inicial. Por otro lado, su sensibilidad dista mucho de ser óptima, por lo que su negatividad ante un cuadro clínico sugerente de tuberculosis no excluye el diagnóstico.

El problema de la lentitud ha sido parcialmente mejorado por la aparición de los métodos de cultivo radiométricos (BACTEC). Estos medios contienen un sustrato marcado con carbono-14, que se libera en forma de $^{14}\text{CO}_2$ cuando hay replicación de micobacterias. Con este medio, se consigue adelantar en 1 o 2 semanas el resultado del cultivo. Otra ventaja del sistema BACTEC es su utilidad para el cultivo de sangre, utilizando un agente que lisa los macrófagos, liberando las micobacterias al medio [236]. A pesar de estas ventajas, muchos expertos recomiendan la utilización conjunta de ambos medios con objeto de poder detectar infecciones micobacterianas mixtas.

4.1.3. Identificación de especies.

Actualmente se dispone de sondas de DNA específicas para *M. tuberculosis complex*, *M. Avium*, y otras especies, que mediante técnicas de hibridación pueden identificar la especie de micobacteria en 24 horas, sustituyendo a los test bioquímicos

clásicamente utilizados [147, 318]. Para identificar distintas subespecies de *M. tuberculosis* (como *M. bovis*), siguen siendo necesarias las pruebas bioquímicas.

4.1.4 Detección de DNA.

El desarrollo de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de tuberculosis ha suscitado gran interés tanto por su rapidez [221] (se pueden obtener diagnósticos en 24 horas) como por su sensibilidad (es capaz de demostrar la presencia de 10 organismos/ml de muestra). El principal problema para su estandarización y generalización de su uso clínico es la posibilidad de falsos positivos (que Schluger y colaboradores cifran en un 30% [357]) y que podrían estar en relación con una tuberculosis previamente tratada o una infección asintomática. Sin embargo, en un amplio estudio en el que se realizó PCR, cultivo y tinción de 535 muestras respiratorias, los resultados por cultivo y PCR fueron congruentes (56 y 58% de positivos) y mejores que los de la tinción (22%) [101]. En este estudio sólo un 0,8% de las muestras de pacientes sin criterios clínicos de tuberculosis activa mostraron una PCR positiva, y no hubo ninguna positividad entre los pacientes con infección tuberculosa detectada por la prueba de PPD.

La sensibilidad podría ser incluso superior a la del cultivo. Folgueira et al. comunicaron una positividad de PCR para *M. tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo en 9 de 11 muestras de pacientes VIH positivos con un diagnóstico clínico de tuberculosis meníngea, comparado con sólo 5 muestras con cultivo positivo y 1 con tinción positiva [160]. Una utilidad de este método podría ser la de detectar micobacterias en muestras fácilmente accesibles, como la sangre. En este sentido, un estudio demostró la positividad por PCR de muestras de sangre de pacientes con tuberculosis pulmonar, pero no en la de los controles, algunos de los cuales tenían PPD positivo [358]. Estos resultados, sin embargo, han sido criticados [226], y no han podido ser reproducidos [339].

En la actualidad no se recomienda aún su inclusión dentro de las técnicas a utilizar en la práctica clínica rutinaria. [248].

Otro uso prometedor de estas técnicas es el de poder detectar de una forma precoz determinadas mutaciones asociadas a la aparición de resistencia a fármacos antituberculosos, como el gen de la catalasa-peroxidasa en el caso de la isoniazida [433], o el de la RNA-polimerasa en el caso de la rifampicina [393, 422].

4.1.5. Diagnóstico serológico.

Se han desarrollado gran número de pruebas encaminadas a detectar anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos de *M. tuberculosis*, pero ninguna de ellas ha conseguido una sensibilidad y especificidad suficiente como para tener alguna utilidad diagnóstica. Además la validez de las diversas pruebas es aún menor en los pacientes inmunodeprimidos [25, 31, 119, 155, 258, 265, 402, 406].

4.1.6. Muestras.

A pesar de la baja frecuencia de lesiones pulmonares cavitadas en estos pacientes, el esputo sigue siendo la principal muestra para alcanzar el diagnóstico de tuberculosis. Globalmente, el cultivo de esputo es positivo en el 75-95% de los pacientes, y la sensibilidad de la detección microscópica oscila entre un 40 y un 89% [139, 146, 218, 232, 240, 241, 259, 316, 343, 367, 375]. El número de muestras recogidas en diferentes días no debe ser inferior a tres para alcanzar la máxima rentabilidad diagnóstica. En el caso de sospechar una tuberculosis y no obtenerse esputos, son de utilidad la inducción del mismo mediante inhalación de suero salino hipertónico (observando las precauciones adecuadas para evitar la transmisión nosocomial[84]), o la obtención de aspirado gástrico.

La rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia es menor, tanto cuando se procesan muestras de lavado broncoalveolar, como de biopsia transbronquial, aunque esta aparente paradoja puede deberse al hecho de que sólo se suele realizar en los pacientes sin diagnóstico tras examen de esputo. En estos casos, la sensibilidad de la microscopía es menor del 30% y la de los cultivos entre el 50 y el 90% [2, 28, 76, 107, 218, 276, 353, 390].

Las muestras de ganglio linfático, obtenidas mediante punción-aspiración o por biopsia, tienen en los pacientes con infección por VIH un gran valor diagnóstico de tuberculosis, con sensibilidad cercana al 90% para la tinción y hasta un 95% para el cultivo [232, 240, 367, 375]. Según un estudio de Moreno y colaboradores, el ganglio linfático es la muestra más rentable en pacientes VIH positivos, para llegar al diagnóstico de una tuberculosis cuando se presenta como infiltrado pulmonar difuso [284]. En otro estudio, la punción de adenopatías palpables condujo al diagnóstico de tuberculosis en 20 de 28 pacientes con tuberculosis pulmonar y esputo positivo [324].

En la sangre, como ya se ha comentado, los cultivos en medios radiométricos muestran con frecuencia la presencia de *M. tuberculosis* [23, 45, 137, 366], con una sensibilidad del 25 al 60%. Esta sensibilidad podría aumentarse mediante el cultivo en medios sólidos tras lisis-centrifugación de la muestra [264].

Los cultivos de **orina**, son positivos en un 45-77% de las tuberculosis extrapulmonares, pero la positividad de la microscopía no sobrepasa el 20%, por lo que se debería indicar el cultivo de esta muestra [232, 367, 375].

Otras muestras con alta rentabilidad diagnóstica en el caso de tuberculosis diseminada son la **médula ósea**: 18-52% para la microscopía y 25-67% para el cultivo [232, 240, 292, 367], y la **biopsia hepática**: 78% de sensibilidad para la tinción y el cultivo [316, 367].

La sensibilidad de la tinción para micobacterias en líquido **cefalorraquídeo** no llega al 25% [37, 138, 367]. El líquido **pleural** rara vez (3-6%) muestra bacilos tuberculosos en la tinción y visualización, aunque la realización de biopsia pleural mejora estos resultados, con positivities de un 50% aproximadamente [34, 367].

4.2 Diagnóstico histológico.

La expresividad histopatológica de la tuberculosis depende fundamentalmente de la capacidad de respuesta del organismo para reaccionar frente al bacilo tuberculoso. En pacientes con infección por VIH en fases iniciales y por ello sin importante deterioro inmunológico, el hallazgo característico de la tuberculosis son los granulomas epitelioides [292, 370], no

diferenciables histológicamente de los causados por otras etiologías, salvo si se observan bacilos, que suelen ser escasos [411]. En pacientes con sida, sin embargo, lo habitual es la escasez de infiltración celular, con granulomas poco formados o inexistentes, necrosis y múltiples bacilos [192]. Este patrón histopatológico se corresponde con lo que clásicamente se ha denominado como "tuberculosis no reactiva" o "tifobacilosis de Landouzy".

La citología puede mostrar patrones característicos, altamente sugestivos de tuberculosis y que justificarían un inicio precoz y empírico del tratamiento, como son, en el caso de los ganglios linfáticos la linfadenitis granulomatosa o necrotizante [239, 257, 308].

4.3 Diagnóstico por imagen.

En la radiografía de tórax de los pacientes VIH positivos con tuberculosis, a diferencia de lo observado en la población general, rara vez aparecen los clásicos infiltrados fibrocavitarios en lóbulos pulmonares superiores [94, 228, 241]. Este patrón es más frecuente en los pacientes con una situación inmunológica aún no muy deteriorada [241, 396]. Es habitual por el contrario, encontrar patrones atípicos, como los infiltrados basales, intersticiales difusos o miliares y la presencia de adenopatías mediastínicas (acompañadas o no de infiltrado

parenquimatoso) [94, 228, 241, 349]. La radiografía de tórax puede también ser normal, incluso en pacientes en los que se detectan bacilos tuberculosos en el esputo [310]. En diversos estudios, la frecuencia de radiografías normales entre pacientes con infección por VIH y tuberculosis pulmonar oscila entre el 10 y el 23% [153, 177, 241, 291].

La **tomografía computadorizada (TC)**, además de identificar adenopatías intratorácicas o intraabdominales, puede sugerir su etiología si se aprecian la existencia de hipodensidad central o captación periférica de contraste. Este hallazgo se corresponde con la presencia de caseosis y necrosis central y es infrecuente en adenopatías no tuberculosas (por *M. avium* o linfomatosas) [306, 312, 332].

También es útil la TC en el diagnóstico de la afectación parenquimatosa intraabdominal [331] y en la confirmación de la diseminación miliar [267, 301].

En el diagnóstico de la afectación del sistema nervioso central, la tomografía computadorizada es menos sensible que la **resonancia magnética nuclear**. La hidrocefalia es el hallazgo más habitual tanto en VIH positivos como en negativos (42% frente a 44%), pero la presencia de lesiones cerebrales captadoras o no de contraste y la de captación meníngea, es mayor en los pacientes con infección VIH [37, 138, 285, 412]. Los abscesos cerebrales tuberculosos o la cerebritis focal son hallazgos más

raros [123, 206].

La ultrasonografía abdominal aporta menos información, pero es útil en la detección y seguimiento de lesiones hepatoesplénicas [19, 420].

La gammagrafía con Galio-67 presenta un aceptable valor predictivo para tuberculosis (73%), y un alto valor predictivo negativo (93%) [355]. Además puede ser de utilidad en localizaciones que, como la pericárdica, supongan una dificultad añadida para su diagnóstico por su difícil acceso [40, 359, 407].

4.4 Reacción cutánea a la tuberculina (PPD)

La utilidad en el diagnóstico de tuberculosis de la reacción al PPD en pacientes con infección por VIH es escasa, debido a que su sensibilidad disminuye rápidamente al progresar la inmunodeficiencia. Así, sólo un 40-70% de pacientes tuberculosos infectados por VIH pero no diagnosticados previamente de sida presentan una prueba positiva, y este porcentaje se reduce al 10-30% en los pacientes con sida [144, 207, 208, 259, 367, 375].

5.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis en la población general está actualmente bien establecido, y desde 1986 se recomienda la utilización de pautas de tratamiento con una duración total de 6 meses, consistentes en la asociación de 3 o 4 fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida con o sin etambutol o estreptomina) durante los primeros dos meses y la prolongación del tratamiento con isoniazida y rifampicina hasta completar los seis meses establecidos [9, 6, 54, 62, 92, 184, 303].

Los pacientes coinfectados por el VIH presentan sin embargo numerosas peculiaridades que deben ser tenidas en cuenta al recomendar una pauta de tratamiento, y que no permiten la extrapolación indiscriminada de la información obtenida en otro tipo de poblaciones:

1. La ausencia de un sistema inmunológico eficaz que colabore con la actividad bactericida de los fármacos podría empeorar la capacidad de estos para eliminar las micobacterias. Esto ha llevado a algunos autores a sugerir que sería necesario, al igual que en la mayoría de las infecciones en pacientes infectados por VIH, el mantenimiento indefinido del tratamiento [174, 199, 303]. A pesar de ello, no existen recomendaciones a este respecto.

2. También en estos pacientes es habitual una **mayor incidencia de reacciones medicamentosas** tóxicas o alérgicas que obligan a modificar el tratamiento y a utilizar asociaciones medicamentosas de menor eficacia [182, 217, 325, 375].

3. La **biodisponibilidad** de los fármacos puede verse **alterada** por la existencia de malabsorción [40, 307, 311] o interacción con alguno de los múltiples fármacos prescritos concomitantemente [12, 15, 136].

4. Además, las peculiaridades sociales de algunos grupos de esta población les hace presentar una **elevada proporción de incumplimiento** del tratamiento [173, 293]. La única forma actualmente aceptada para solucionar este problema es la implantación de programas de tratamiento con observación directa (TOD) [200, 417]. El uso de estos programas se facilita mediante la utilización de regímenes intermitentes de administración de los fármacos 2 o 3 veces por semana, que han demostrado ser igualmente eficaces a las pautas de administración diaria tanto en la población general [67, 104, 109, 378], como en pacientes con infección por VIH [8]. Los costes que suponen crear la infraestructura necesaria para realizar un tratamiento supervisado, quedarían claramente amortizados por el ahorro que supone disminuir el número de fracasos terapéuticos y recidivas y los casos que se producirían a consecuencia de su diseminación [200]. Debido a la dificultad para predecir que pacientes podrían abandonar el tratamiento [113], algunos autores

recomiendan que el tratamiento supervisado se realice en todos los pacientes tuberculosos [368]

5. A todos estos problemas se ha añadido la aparición de brotes epidémicos de tuberculosis producida por **microorganismos resistentes a múltiples fármacos**, que se producen de forma preferente en pacientes inmunodeprimidos [36, 89, 85, 143, 156, 157, 183, 400].

Algunos estudios han mostrado que la tasa de curaciones es similar a la que se logra al tratar pacientes sin infección por VIH [1, 315, 375] aunque actualmente no existen conclusiones definitivas respecto a la duración adecuada del tratamiento.

Las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH se basan fundamentalmente en consideraciones especulativas, apoyadas en estudios realizados con un número pequeño de pacientes y con un seguimiento corto tras la finalización del tratamiento [8, 209, 316, 360, 375]. Esto ha llevado a recomendaciones contradictorias de las diversas instituciones y grupos de expertos. Así, por ejemplo, las directrices más recientes de la Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax (ATS) aconsejan no variar la duración del tratamiento ni las pautas utilizadas en función de la serología VIH, considerando adecuada en estos enfermos una duración del tratamiento de 6 meses [11]. El grupo de expertos reunido por los

CDC, habían recomendado un año antes, mantener el tratamiento un mínimo de 9 meses en los pacientes VIH positivos [92]. Esta misma opinión es compartida por el Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis que elaboró un consenso nacional para el control de la tuberculosis [184] y más recientemente por el Consejo asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA [274].

Mayor acuerdo existe en aconsejar la asociación de 3 fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) cuando la tasa de resistencia a isoniazida en una población es menor del 4%, y la adición de un cuarto fármaco en caso contrario [9, 11, 92, 274].

6.- PREVENCIÓN

6.1 Prevención de la reactivación

El riesgo de reactivación de una infección tuberculosa está muy aumentado en los pacientes coinfectados por el VIH, estimándose alrededor de un 10% al año [17, 185, 283, 362]. Este riesgo puede ser eficazmente disminuido mediante el uso de isoniazida durante 12 meses [185, 281, 346, 354, 362].

El problema se plantea, sin embargo, por el hecho de que la única forma disponible para identificar esta infección (la reacción cutánea tras la administración de tuberculina) queda inutilizada en una importante proporción de pacientes VIH positivos a consecuencia de la existencia de anergia [181]. Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar tuberculosis entre pacientes con infección por VIH y anérgicos de zonas con alta prevalencia de infección tuberculosa puede ser similar al de los pacientes con PPD positivo [17, 283, 362]. Por ello, en las recomendaciones respecto al uso de profilaxis en pacientes anérgicos se considera que deberían recibirla (tras excluir la posibilidad de una tuberculosis activa) todos aquellos con unos antecedentes sugestivos de contacto con el bacilo tuberculoso (familiares o convivientes de tuberculosos activos; pacientes con estancia previa en comunidades de deshabitación a drogas, casas

de acogida de pacientes con sida o prisión; positividad de la reacción al PPD en alguna ocasión anterior; patrón radiológico compatible con una tuberculosis previa que no recibió tratamiento). En regiones o en colectivos con prevalencia de infección tuberculosa superior al 10%, probablemente esta recomendación se debería extender a todos los pacientes con anergia cutánea [11, 93, 274, 282, 328].

La única pauta de quimioprofilaxis que actualmente ha demostrado ser eficaz para prevenir el desarrollo de tuberculosis en pacientes VIH positivos con infección tuberculosa, es la administración diaria de 300 mg de isoniazida durante 12 meses, considerándose como experimental cualquier otra pauta hasta que sea comparada satisfactoriamente con ésta [305, 362].

Se desconoce si la prevención conseguida se mantiene a lo largo del tiempo. Aunque algunos autores sugieren un nuevo aumento del riesgo tras finalizar la profilaxis [121, 130, 185, 298], un estudio reciente con un seguimiento prolongado tras la administración de isoniazida durante un año a pacientes VIH positivos con positividad al PPD, ha encontrado que la tasa de tuberculosis sigue siendo muy baja a lo largo del seguimiento [281].

6.2 Prevención y control de la infección

El control de la infección en la comunidad podría verse escasamente afectado por la presencia de la infección por VIH, debido a la amplia distribución de la infección tuberculosa en la población española y la baja prevalencia de infección VIH en la población general [253].

Mayor preocupación existe con el elevado riesgo de transmisión nosocomial, tanto a otros pacientes inmunodeprimidos como al personal sanitario, que se ha puesto de manifiesto por las múltiples brotes epidémicos comunicados [36, 85, 89, 135, 143, 156, 157, 322, 400].

Se han establecido diversas intervenciones que pueden reducir el peligro de transmisión nosocomial [85, 86, 87, 426, 425] y que consisten básicamente en el rápido diagnóstico e instauración de tratamiento en pacientes con tuberculosis activa y en el adecuado aislamiento de los pacientes con sospecha de tuberculosis [44, 250, 363].

II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

La confluencia entre la tuberculosis y el sida es un problema de primera magnitud en España, donde se encuentran las tasas de incidencia más altas de Europa tanto de sida (117,5 nuevos casos por millón de habitantes en 1994 [429]) y de tuberculosis (27 a 83 nuevos casos de tuberculosis por 100.000 habitantes [172, 364]).

Dentro de España, Madrid es la comunidad autónoma con mayor incidencia de sida, triplicando las cifras medias nacionales (330 nuevos casos por millón de habitantes y año en 1994 [95], y presenta también una de las tasas más altas de tuberculosis (hasta 68 nuevos casos por 100.000 habitantes y año [364]).

El efecto de la coexistencia en tiempo y espacio de ambas infecciones ha tenido una gran repercusión clínica y epidemiológica. De una parte, un tercio de las tuberculosis diagnosticadas en Madrid se producen en sujetos infectados por VIH [183], por lo que las formas de presentación de tuberculosis asociadas a este tipo de pacientes (por ejemplo, las formas diseminadas), han cambiado el espectro clínico de la tuberculosis en nuestro entorno. Por otro lado, la tuberculosis es la infección más frecuente en los pacientes con infección VIH, tanto como primera enfermedad diagnóstica de sida como a lo largo de su evolución [410]. Aproximadamente, un 40% de los pacientes con

sida presentan tuberculosis en algún momento de su vida. Esto hace de la tuberculosis el principal diagnóstico diferencial ante múltiples situaciones clínicas, y su tratamiento y manejo consumen una gran parte del tiempo que ocupan los médicos que tratan a estos pacientes.

Debido a esto, consideramos prioritarios aquellos estudios que intenten responder las múltiples interrogantes que sobre el tratamiento de estos pacientes se suscitan en la actividad clínica diaria y que, o bien no han sido aún aclaradas en la literatura internacional, o bien requieren resolverse teniendo en cuenta las particularidades de este problema en nuestro entorno concreto.

Así por ejemplo, es práctica habitual la indicación de tratamientos de mantenimiento tras un episodio de la gran mayoría de las infecciones oportunistas relacionadas con el sida al haberse demostrado una alta tasa de recidivas en la evolución ulterior [93, 124, 214, 215, 327, 398]. ¿Es la tuberculosis una excepción? ¿Cuál es la tasa de recidiva de tuberculosis tras tratamiento? ¿Estaría justificado mantenerlo? y en caso afirmativo ¿por cuánto tiempo se debería mantener?.

Desde enero de 1994, en Europa se ha aceptado el criterio propuesto por las autoridades sanitarias americanas para diagnosticar como caso de sida a todo paciente que presente una tuberculosis sea cual sea su localización [88]. Además de cambios

en la declaración regional de casos, esto comporta cambios en la actitud clínica y terapéutica en estos pacientes. ¿Es siempre la tuberculosis un marcador de mal pronóstico, de situación avanzada de la infección por VIH? ¿Se debe instaurar tratamiento antirretroviral y profilaxis anti-pneumocistis a todo paciente con infección VIH tras el diagnóstico de tuberculosis, tal y como se recomienda actualmente para los pacientes con sida? ¿O debe ser esto cierto solamente para los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, como inicialmente se había sugerido? [81]. Por otro lado, ¿podrían ser otros los factores que determinan el pronóstico y por tanto la actitud a tomar con el paciente?.

Se conoce que con las pautas de tratamiento actuales se alcanza la curación de la tuberculosis en la gran mayoría de los casos [11, 352], pero ¿siguen realmente estos pacientes el tratamiento prescrito? ¿qué influencia tiene el abandono precoz del tratamiento en la aparición posterior de tuberculosis? ¿podemos predecir que pacientes lo abandonarán y hacer algo para prevenirlo?.

Este estudio se diseñó para intentar responder a estas interrogantes. Su carácter retrospectivo acaso no permita responder a algunas de ellas de forma directa, pero consideramos que aporta información especialmente valiosa y que difícilmente se hubiera conseguido con un estudio prospectivo, al poderse presentar un seguimiento muy prolongado que recoge la evolución completa hasta el fallecimiento de una gran parte de enfermos,

obviándose así, mediante una búsqueda exhaustiva de la información, el principal problema de los estudios prospectivos realizados con este tipo de pacientes: la pérdida de seguimiento de un 30 - 40% de los casos [175, 315, 328].

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

- 1.- Definir, en los pacientes infectados por el VIH que desarrollan tuberculosis, la tasa de recidivā de la misma tras completar el tratamiento antituberculoso. A partir de este dato se deducirá la conveniencia o no de realizar una profilaxis secundaria indefinida.
- 2.- Identificar los factores predictivos del riesgo de recidiva.
- 3.- Conocer la supervivencia de los pacientes con infección por VIH tras el episodio de tuberculosis, analizando los factores pronósticos de supervivencia a largo plazo. Con ello se podrían establecer subgrupos con diferente pronóstico (si los hubiera) y por ello la conveniencia de considerar o no todo episodio de tuberculosis en el paciente VIH positivo como enfermedad indicadora de sida.
- 4.- Precisar la tasa de abandono del tratamiento de tuberculosis y los factores asociados a un peor cumplimiento, con objeto de plantear posibles soluciones para este problema.
- 5.- Describir las características clínicas y epidemiológicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH.

IV. PACIENTES Y METODOS

IV. PACIENTES Y METODOS

1.- PACIENTES Y AMBITO DEL ESTUDIO.

Se incluye en el estudio a todos los pacientes adultos con infección por VIH y tuberculosis confirmada mediante cultivo, diagnosticados en el hospital "12 de Octubre" y en el hospital "La Paz" entre el 1 de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1992.

Para la selección de los pacientes se utilizaron los registros de los laboratorios de micobacteriología de ambos centros, cruzándolos con los registros de pacientes con infección por el VIH existentes en las consultas monográficas de los dos hospitales. Se revisaron también las historias clínicas de aquellos pacientes con tuberculosis que no constaban en el registro de pacientes con infección por VIH, con objeto de conocer su situación respecto a esta última infección.

La mayoría de los pacientes fueron controlados periódicamente en las unidades monográficas de seguimiento de la infección por VIH existentes en los dos hospitales en los que se realizó el estudio. Los hospitales "12 de Octubre" y "La Paz" son dos hospitales generales universitarios integrados en la red asistencial pública (Insalud) y que atienden en conjunto una población que sobrepasa un millón de personas, distribuida

respectivamente en el norte y el sur de la provincia y ciudad de Madrid. Las áreas atendidas por ambos se caracterizan por una alta prevalencia de infección por VIH y de tuberculosis [364]

Las características clínicas y microbiológicas se comparan con las de una población control compuesta por los 98 pacientes con tuberculosis y sin infección por VIH diagnosticados mediante cultivo en ambos centros durante los meses comprendidos entre octubre de 1993 y marzo de 1994.

Las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con infección VIH y tuberculosis, se comparan utilizando como controles a los 4180 pacientes de más de 15 años, diagnosticados de sida en la Comunidad Autónoma de Madrid hasta diciembre de 1992 [409].

2.- EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes tenían infección por VIH diagnosticada mediante la positividad de un test de ELISA y confirmada por Western-Blot.

El cultivo de micobacterias se realizó en el medio Lowestein-Jensen y/o mediante métodos radiométricos (Bactec®). Las especies se determinaron por métodos bioquímicos estandarizados y/o mediante la utilización de sondas de DNA.

Las historias clínicas de los pacientes se utilizaron como fuente primaria de información, obteniéndose de forma protocolizada la siguiente información:

- **Datos demográficos:** sexo; edad al diagnóstico de tuberculosis.

- **Historia de la infección por el VIH:** prácticas de riesgo; estadio de la infección; diagnósticos previos; incluyendo si había presentado criterios de sida con anterioridad (según los criterios marcados por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, en 1987 [81], vigentes para el período de estudio); determinación de anticuerpos anti-p24 y de antígeno p24; tratamiento previo o actual con zidovudina (AZT); profilaxis para *P. carinii*.

- **Situación inmunológica:** Recuento de linfocitos CD3+/CD4+, porcentaje respecto al total de linfocitos, recuento y porcentaje de linfocitos CD3+/CD8+ y cociente CD4/CD8 (si se disponía de una determinación realizada durante el mes previo o el posterior al diagnóstico de tuberculosis).

- **Antecedentes clínicos,** haciendo especial énfasis en: la existencia de un diagnóstico previo de tuberculosis, el tiempo transcurrido desde el mismo y la adhesión al tratamiento; la persistencia del consumo activo de drogas intravenosas; los antecedentes de alcoholismo y hepatopatía.

- **Determinaciones hematológicas y bioquímicas sanguíneas** en el diagnóstico de tuberculosis: Hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos totales, plaquetas, creatinina, bilirrubina total, amino-transferasas (GOT y GPT), lactato-deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina.

- **Características de la tuberculosis:** fecha de diagnóstico; tiempo de evolución de la sintomatología antes del diagnóstico; órganos afectados (según criterios clínicos o de imagen, microbiológicos o histológicos), los resultados de los cultivos para micobacterias, la sensibilidad de las cepas de micobacterias a los fármacos antituberculosos (cuando se había realizado antibiograma) y la respuesta a la intradermorreacción con el derivado proteico purificado de la tuberculina (PPD).

- **Tratamiento de la tuberculosis:** fármacos administrados; dosis; duración del tratamiento (los meses se calcularon dividiendo entre 30 el número de días transcurridos entre el inicio y la suspensión del tratamiento); cumplimiento del tratamiento a juicio del médico que valoró al paciente; causas de abandono de tratamiento en caso de no completarse; reacciones adversas debidas a la medicación.

- **Evolución de la tuberculosis:** respuesta clínica, radiológica y microbiológica; curación; recidiva y características de la misma si se producía.

- **Evolución del paciente:** evolución de la infección por VIH; situación vital del paciente; causa de muerte según criterio de los médicos que le atendieron y los resultados de la necropsia cuando se dispuso de ella. —

La información relativa al seguimiento y situación de aquellos pacientes que habían abandonado los controles médicos programados o los habían realizado en otro centro, se obtuvo mediante conversación telefónica con el paciente o sus familiares. Si el paciente había realizado seguimiento de su infección o había sido ingresado en otro centro durante el período de estudio, se obtuvo esta información mediante conversación directa con los médicos responsables del paciente en esos períodos y/o revisando la historia clínica del paciente existente en los otros hospitales.

La fecha, lugar y causa de muerte se obtuvo también utilizando el registro de sida la Conserjería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid y revisando las historias clínicas, los cultivos de micobacterias y los hallazgos necrópsicos de todos los hospitales de Madrid en los que estos pacientes fueron atendidos.

La mayor parte de la información se pudo obtener de más de una fuente distinta lo que hizo posible que fuera corroborada.

La información se recogió hasta el 31 de Septiembre de 1994.

3.- TRATAMIENTO

Para analizar la respuesta al tratamiento y la tasa de recidivas, los pacientes se consideraron evaluables si habían recibido al menos seis meses de tratamiento con una pauta terapéutica correcta. Se consideró como tal toda la que incluyera isoniazida y rifampicina durante seis o más meses, complementada con pirazinamida y/o etambutol y/o estreptomina durante los primeros dos meses.

La administración de los fármacos se realizó de forma diaria como es habitual en nuestro país.

El esquema terapéutico se modificó en su duración y composición cuando así lo requirieron la aparición de toxicidad relacionada con alguno de los fármacos empleados o la constatación de fracaso terapéutico (clínico y/o microbiológico).

4.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES.

Se definió **recidiva** como el hallazgo de un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* después de la resolución de las manifestaciones clínicas de tuberculosis y la negativización de todos los cultivos de las muestras disponibles durante el seguimiento en aquellos pacientes que habían completado al menos seis meses de tratamiento [274, 315, 375].

El **fracaso terapéutico** se definió como la persistencia de la positividad de los cultivos tras al menos dos meses de tratamiento correcto en pacientes sin mejoría de la sintomatología relacionada con la tuberculosis. —

Se definió la **reactivación** como el hallazgo de un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* después de la resolución de las manifestaciones clínicas de tuberculosis y la negativización de todos los cultivos de las muestras disponibles durante el seguimiento en aquellos pacientes que habían abandonado el tratamiento sin completar un mínimo de 6 meses.

Se consideró que el paciente había realizado un **buen cumplimiento** de la terapia cuando había acudido a todas las revisiones médicas programadas y no se registró ninguna interrupción de la medicación en su historia clínica. La información sobre el cumplimiento del tratamiento se recoge sistemáticamente por los médicos encargados del seguimiento en cada visita.

El fallecimiento de un paciente se atribuyó a tuberculosis cuando se encontró un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* de cualquiera de las muestras biológicas disponibles y se excluyeron razonablemente otras causas potencialmente letales, o bien mediante los hallazgos del estudio necrópsico.

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las diferencias entre grupos se analizan mediante los test de la t de Student, de la U de Mann Whitney, exacto de Fisher o de la ji al cuadrado según las características de las variables y de los grupos estudiados [133, 158]

La supervivencia libre de tuberculosis se compara entre grupos mediante el test de Mantel-Cox (log-rank) [251, 319, 320]. Para este análisis, la información de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento se trunca ("censored") en el momento de su fallecimiento. Los riesgos relativos de recidiva se estiman mediante los modelos de riesgo proporcional de Cox ajustando y sin ajustar por las variables que aportaban mayor verosimilitud a los modelos [21, 112, 212, 235].

La tasa de recidiva para cada grupo de pacientes se calcula dividiendo el número de eventos entre el número total de pacientes-año de seguimiento.

Para el estudio de la supervivencia global tras el diagnóstico de tuberculosis se utiliza el método de Kaplan-Meier [213]. Las curvas se comparan mediante el test de log-rank. Los riesgos relativos de muerte se calculan mediante la utilización de los modelos de Cox, ajustándose en el análisis multivariante para aquellos factores que se asocian con la supervivencia en el modelo univariante con una $p < 0,1$.

Para comparar la supervivencia de los pacientes tratados entre seis o nueve meses y la de los tratados nueve o más meses, se utiliza una generalización de la prueba de Wilcoxon (Test de Breslow) [50] tras ajustar el punto de partida en el noveno mes posttratamiento ("landmark"), con objeto de minimizar el sesgo originado por no haber sido asignados los pacientes a uno u otro grupo de forma aleatoria. La utilización del test de Breslow se justifica porque la supervivencia de los pacientes con sida es escasa a largo plazo, con independencia de la condición clínica previa y esta prueba asigna más importancia a los cambios precoces en la supervivencia, que en este caso son los que podrían ponerse en relación con una duración u otra del tratamiento.

Se considera estadísticamente significativo a todo valor bilateral de p inferior a 0.05.

Los cálculos estadísticos univariantes y bivariantes se realizan utilizando el programa RSIGMA (Horus Hardware S.A.). Para el análisis multivariante (modelos de regresión de Cox) se utiliza el módulo 2L del programa BMDP 1990 (University of California, Berkeley). Los riesgos relativos (RR) y las razones de probabilidades (OR) para tablas de 2x2, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, se calculan mediante la función STATCALC del programa EPI INFO 5 (CDC, Atlanta).

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1.- CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Durante el período de estudio se diagnosticaron en ambos hospitales un total de 276 pacientes infectados por el VIH y con tuberculosis confirmada mediante cultivo (137 en el hospital 12 de Octubre y 139 en La Paz).

Las características demográficas y su comparación con las de los pacientes tuberculosos sin infección por VIH quedan recogidas en la Tabla 4. Como se puede apreciar (figura 1), la media de edad es significativamente menor en los pacientes con infección por VIH (29 frente a 42 años; $p < 0.0001$), aunque la amplitud de los intervalos está prácticamente superpuesta (16 a 61 y 18 a 84). El predominio de la población masculina está también más acentuado entre los infectados por VIH (83% frente a 69%; $p < 0.01$) (figura 2).

No se encuentran diferencias en la distribución etaria ni en la proporción de varones con respecto a la totalidad de los pacientes diagnosticados de sida en Madrid durante el período de estudio (Tabla 5).

La distribución de los pacientes del estudio, conforme a las prácticas de riesgo para la adquisición de la infección por VIH

es distinta, sin embargo, de la encontrada para el total de casos de adultos con sida en Madrid (figura 3), con una mayor representación de los pacientes con el antecedente de adicción a drogas intravenosas (79% frente al 69%; $p < 0.001$) y de los pacientes infectados mediante relaciones heterosexuales (9% y 6%; $p < 0.05$).

Cuando la comparación se establece introduciendo en el análisis solamente a los 217 pacientes (79%) con tuberculosis que cumplían los criterios de sida aceptados en ese momento [81], los resultados no se modifican (Tabla 6).

2.- DIAGNOSTICO DE SIDA Y PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS.

Sólo 33 pacientes (12%) habían sido diagnosticados previamente de sida conforme a la definición de los CDC de 1987 [81] (figura 4). Las enfermedades por las que se diagnosticó sida, aparecen detalladas en la tabla 7. Los diagnósticos previos a la tuberculosis más frecuentes en este grupo de pacientes fueron la neumonía por *Pneumocystis carinii* (15 casos; 45%) y la candidiasis esofágica (10 casos; 30%). La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de sida y la aparición de tuberculosis en este grupo de pacientes fue de 7 meses (AIQ: 4-12 meses). Ciento ochenta y cuatro pacientes (67%) fueron considerados como casos de sida coincidiendo con la tuberculosis (137 por tuberculosis extrapulmonar, 10 por asociarse otra

enfermedad diagnóstica de sida y 37 por la coincidencia de ambas) (Tabla 8).

Si se incluyen los 59 pacientes (20%) con tuberculosis pulmonar y sin otra infección oportunista como casos de sida (de acuerdo con la clasificación actualmente en vigor) la tuberculosis fue la primera enfermedad relacionada con el sida en el 88% de los pacientes que la desarrollaron.

El número de personas diagnosticadas de sida (según la definición de los CDC de 1987 [81]) en ambos hospitales durante el período de estudio (hasta diciembre de 1992) fue de 908, lo que supone una prevalencia de tuberculosis de un 24%. La misma prevalencia se obtiene cuando se calcula por separado en cada uno de los dos hospitales (Tabla 9). Si se aplica de forma retrospectiva la definición de sida vigente desde 1994 [88] que incluye las tuberculosis pulmonares, el número de casos de sida hubiera sido de 967, con una prevalencia de tuberculosis del 29%. (Tabla 10).

3.- CARACTERISTICAS CLINICAS.

3.1 Historia previa de tuberculosis

En 24 pacientes (9%), existía el antecedente de otro episodio de tuberculosis activa. En 20 casos la tuberculosis previa fue exclusivamente pulmonar y en 4 casos diseminada. Estos episodios no fueron incluidos en el estudio por no disponer de confirmación microbiológica, bien fuera porque el diagnóstico se realizó en otro centro o porque nunca se confirmó mediante cultivo. La mediana de tiempo transcurrido entre ambos episodios fue de 17 meses (AIQ: 8-50 meses). Únicamente en 3 de los casos el tratamiento del episodio previo de tuberculosis se consideró correcto.

3.2 Otros antecedentes y enfermedades simultáneas.

Un total de 107 pacientes (39% del total y 49% de los que tenían el uso de drogas como práctica de riesgo para la infección por VIH) presentaban adicción activa a drogas intravenosas en el momento del diagnóstico. El antecedente de etilismo se observó en 37 pacientes (13%), hepatopatía crónica en 56 (20%) y otros antecedentes en 10 pacientes (Tabla 11).

Más de la mitad de los casos (141; 51% IC95 45-57), presentaban concomitantemente con el diagnóstico de tuberculosis una o más enfermedades relacionadas con el sida (Tabla 12). El diagnóstico simultáneo más frecuente fue la candidiasis oral, que estaba presente en 119 pacientes (43%), asociándose a candidiasis esofágica en 49 (41% de los pacientes con candidiasis oral y 18% del total de pacientes). En 65 pacientes (23%) la tuberculosis se acompañaba de otra enfermedad diagnóstica de sida (grupo C de la definición de los CDC de 1993 [88]) (Tabla 13).

3.3 Sintomatología general y demora diagnóstica

La mediana de tiempo transcurrido entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico de tuberculosis fue de 30 días (AIQ: 15 - 60 días).

El tiempo de duración de la sintomatología antes de alcanzarse el diagnóstico fue significativamente menor, no obstante, en los pacientes con tuberculosis pulmonar (mediana 21 días frente a 30 días en las tuberculosis diseminadas o extrapulmonares; $p=0,0001$, U de Mann-Whitney).

La fiebre fue el síntoma más común, objetivándose en 259 pacientes (93,8%; IC95% 90,1-96,3%). Aunque la frecuencia de fiebre es algo mayor en los pacientes con tuberculosis diseminada (96%; IC95% 92-98%), que en los que presentaban tuberculosis

pulmonar (90%; IC95% 82-95%), esta diferencia no alcanza significación estadística ($p=0,07$, test exacto de Fisher) (figura 5).

Más de la mitad de los pacientes (172; 62,3%; IC95% 56-68%) referían al diagnóstico un síndrome constitucional, con pérdida de peso y astenia o anorexia. Esta sintomatología se presenta con mayor frecuencia en las tuberculosis diseminadas que en las pulmonares (74% frente a 40%; $p<0,0001$; diferencia 34%; IC95% de la diferencia 20-47%).

Las características analíticas e inmunológicas en el momento del diagnóstico de tuberculosis quedan reflejadas en la tabla 14.

3.4 Localizaciones

La tuberculosis se localizó exclusivamente en el pulmón en 84 pacientes (30,4%; IC95% 25,1-36,3). En 133 (48,2%; IC95% 42,2-54,2%) existía afectación extrapulmonar y pulmonar concomitantes, y en 59 (21,4%; IC95% 16,8-26,8%) la localización era exclusivamente extrapulmonar, localizada (17; 29%; IC95% 18-42%) o diseminada (42; 71%; 58-82%) (tabla 15, figura 6).

Esta distribución es significativamente distinta de la encontrada en los pacientes con tuberculosis sin infección VIH (tabla 16, figura 6). En ellos, la tuberculosis exclusivamente

pulmonar fue la forma predominante (74 de 98; 75,5%); la afectación pulmonar y extrapulmonar concomitante se diagnosticó en 5 (5%); y la tuberculosis fue exclusivamente extrapulmonar en 19 (19,4%): localizada en 15 (79%) y diseminada en 4 (21%).

3.4.1 Tuberculosis pulmonar

La afectación pulmonar (sola o asociada a otras) fue la encontrada con más frecuencia en los pacientes estudiados (217 de 276; 78,6%; IC95% 73,2-83,2%). De ellos, tan sólo en 84 (38,7%) la tuberculosis fue exclusivamente pulmonar (figura 6).

La tuberculosis exclusivamente pulmonar se produjo por término medio, pero no únicamente, en pacientes con mejor situación inmunológica. Así la mediana de linfocitos CD4+ en ellos fue de 180/mm³ (AIQ: 53-374) frente a 105/mm³ (AIQ: 40-240) en las tuberculosis extrapulmonares (p=0,044; U de Mann-Whitney).

La afectación pulmonar fue confirmada mediante cultivo en 189 casos (87%). En 2 pacientes, la única muestra en la que se obtuvo crecimiento de *M. tuberculosis* fue la obtenida por biopsia transbronquial. En 27 pacientes (12%), con cultivo de esputo negativo, la afectación pulmonar se estableció por presentar un cuadro clínico y/o radiológico compatible asociado a otra u otras localizaciones de la tuberculosis confirmadas mediante cultivo.

En la radiografía de tórax no aparece un patrón predominante, siendo frecuentes tanto la afectación fibrocavitaria de lóbulos superiores como los patrones miliars e incluso las radiografías normales (véase apartado 4.3, diagnóstico por imagen).

No se apreciaron diferencias significativas al comparar la situación inmunológica de los pacientes con tuberculosis miliar con la de los otros pacientes con otros patrones radiológicos (mediana de 102 linfocitos CD4+/mm³ (AIQ 38-208) frente a 121/mm³ (AIQ 47-272); p=0,28). La tinción de esputo de los pacientes con patrón miliar fue positiva en 34 (55%), y el cultivo en 40 (65%).

3.4.2 Tuberculosis extrapulmonar

En la tabla 17 se recogen las localizaciones extrapulmonares por orden de frecuencia, siendo de destacar como la más frecuente la afectación ganglionar, seguida del tracto urinario, médula ósea y sistema nervioso central.

En 17 pacientes, la afectación extrapulmonar se consideró localizada (10 con tuberculosis ganglionar, 6 con afectación del sistema nervioso central y una paciente con anexitis).

3.4.2.1 Tuberculosis diseminada

Se consideró que la tuberculosis era diseminada en 175 pacientes (63,4%; IC95% 57,4-69%). El 76% de ellas (133) presentaban, entre otras localizaciones, afectación pulmonar.

Los motivos por los que se consideró diseminada, conforme a la definición expuesta en el apartado de métodos fueron: por afectación de 2 o más órganos no contiguos 155 (88,6%); por detección de *M. tuberculosis* en los hemocultivos 9 (5,1%), en el cultivo de médula ósea 29 (16,6%), en el cultivo de hígado 10 (5,7%); por presentar un patrón radiológico miliar 62 (35,4%). No obstante, la mayor parte de ellos cumplían más de un criterio de diseminación, y tan sólo en 17 se consideró la tuberculosis como diseminada por la presencia exclusiva de una de las localizaciones consideradas en la definición (2 por hemocultivo, 3 por cultivo de médula ósea, 1 por cultivo hepático y 11 tuberculosis miliares).

3.4.2.2 Linfadenitis tuberculosa

De los 192 pacientes con tuberculosis extrapulmonar (diseminada o no), 144 (75%; IC95% 68-81%) tenían afectación ganglionar. Solamente en 19 de ellos (13,2%; IC95% 8,3-20,1%), los ganglios linfáticos fueron la única localización de la tuberculosis. De los 19 casos con afectación exclusivamente

ganglionar, en 10 se consideró que la tuberculosis no estaba diseminada, al localizarse en una única cadena ganglionar.

La tuberculosis ganglionar se confirmó mediante cultivo en 93 pacientes (65%).

Las localizaciones más frecuentes de las adenopatías tuberculosas fueron las cadenas cervicales y el mediastino, seguidas de las regiones axilares (tabla 8).

No se apreciaron diferencias significativas en la situación inmunológica de los pacientes con afectación ganglionar (mediana de CD4+ 136/mm³; AIQ 62-254) al compararlos con los pacientes con afectación exclusivamente pulmonar (mediana de CD4+ 180/mm³; AIQ 53-374; p=0,2).

3.4.2.3 Afectación del Sistema Nervioso Central

Un total de 29 pacientes (10,5%; IC95% 7,3-14,9) fueron diagnosticados de tuberculosis del sistema nervios central. En 6 de ellos (21%) esta fue la única localización de la tuberculosis.

Cuando se compara con la frecuencia de afectación del sistema nervioso central en el grupo de control compuesto por tuberculosos sin infección por VIH (1 caso en 98 pacientes; 1%;

IC95% 0,05-6,4%), se observa un riesgo 10,3 veces mayor de presentar esta localización en los pacientes VIH positivos (RR 10,3; IC95% 1,4-74,6; $p=0,002$ test exacto de Fisher). Esta diferencia sigue siendo significativa si se contabilizan en el análisis únicamente los pacientes con cultivo para *M. tuberculosis* positivo en el líquido cefalorraquídeo (1% frente a 7,6%; $p=0,01$, test exacto de Fisher).

Los pacientes con afectación del sistema nervioso central tenían más frecuentemente el antecedente de una tuberculosis previa incorrectamente tratada que los que presentaban tuberculosis de otra localización (6 de 29; 20,7% frente a 18 de 247; 7,3%; OR 3,3 IC95% 1,1-10,6).

El diagnóstico se confirmó por cultivo en 21 casos (sólo 6 de ellos mostraron baciloscopia positiva), mediante baciloscopia en uno, en el estudio histológico (necrópsico) en 2, y en los 5 restantes al presentar un cuadro clínico compatible y diagnóstico simultáneo de tuberculosis en otra u tras localizaciones.

De los 2 pacientes con diagnóstico histológico obtenido en la necropsia, en uno se encontró un tuberculoma cerebral sin afectación meníngea, y en el otro afectación exclusivamente meníngea, sin alteraciones del parénquima cerebral.

El único paciente que no presentaba sintomatología relacionada con afectación del sistema nervioso central fue

diagnosticado en la necropsia tras fallecer por otra causa (hemorragia digestiva).

La mortalidad de los pacientes con afectación del sistema nervioso central fue alta, falleciendo 7 de ellos, 6 de los cuales lo hicieron a consecuencia de la tuberculosis (21%). En 4 no se llegó a iniciar tratamiento antituberculoso (2 diagnosticados en la necropsia y 2 con cuadros diseminados fulminantes). El riesgo de muerte por tuberculosis es 2,5 veces mayor que entre los pacientes sin afectación del sistema nervioso central (21% frente a 8%; $p=0,044$; RR 2,5; IC95% 1,1-5,7). Esto se traduce en una mayor mortalidad inicial, aunque la supervivencia global a medio plazo no se modifica ($p=0,7$, prueba de log-rank) (figura 7).

3.4.2.4 Bacteriemia y afectación de médula ósea

Se detectó *M. tuberculosis* en los hemocultivos de 9 pacientes. En 3 de ellos, el hemocultivo fue la única muestra que permitió el diagnóstico etiológico. Todos ellos presentaban fiebre, siendo esta la única sintomatología de 2 pacientes. Con excepción de un paciente que en el momento del diagnóstico tenía un recuento de linfocitos CD4+ de 494/mm³, la inmunodepresión era importante, con cifras de CD4+ por debajo de 100/mm³.

En 31 pacientes se pudo confirmar la afectación de la médula ósea; en 29 mediante cultivo y en otros 2 por los hallazgos histológicos (granulomas tuberculosos en médula ósea) junto con el aislamiento de *M. tuberculosis* en otra localización. En 8 pacientes, la médula ósea fue la única muestra positiva para tuberculosis, y en 3 de ellos la única sintomatología asociada fue la fiebre y la anemia.

3.4.2.5 Tuberculosis pleural y pericárdica

En 25 pacientes (9%; IC95% 6,1-13,4%) existía afectación pleural. Sólo 2 de ellos no presentaban afectación pulmonar concomitante. Se pudo obtener líquido pleural en 22 casos. La baciloscopia del líquido aportó el diagnóstico en tan solo 3 casos (13,6%); en 12 (54%) se pudo cultivar *M. tuberculosis* (4 en pleura y 8 en líquido pleural), pero en 6 casos, esta localización fue la única que permitió el diagnóstico etiológico. La afectación pleural se asoció con mayor frecuencia a las tuberculosis exclusivamente pulmonares (13 de 84; 15,5%) que a las que tenían afectación extrapulmonar (12 de 192; 6%; $p=0,021$; RR 2,5; IC95% 1,2-5,2).

La afectación pericárdica se diagnosticó en 6 casos (2,2%). Todos ellos presentaban manifestaciones clínicas relacionadas con esta localización (pericarditis o taponamiento) y en todos ellos se confirmó la presencia de derrame pericárdico en la

ecocardiografía, aunque solamente en uno se consiguió cultivar el bacilo tuberculoso en líquido pericárdico.

3.4.2.6 Tuberculosis genitourinaria

Un único paciente presentó tuberculosis renal, con manifestaciones clínicas y radiológicas de afectación parenquimatosa. En este paciente se cultivó *M. tuberculosis* en la orina y no existían síntomas ni signos de presentar otras localizaciones.

Se cultivó *M. tuberculosis* con en la orina de otros 33 pacientes, pero en ninguno de ellos existían síntomas de tuberculosis renal y todos ellos presentaban tuberculosis diseminada, con aislamiento de *M. tuberculosis* en al menos otra localización. En 15 (45%), la radiografía de tórax mostraba un patrón miliar. En otros 2 pacientes que fallecieron con tuberculosis diseminada, se cultivó *M. tuberculosis* en la muestra de riñón obtenida en la necropsia.

La única afectación genital correspondió a un cuadro de anexitis tuberculosa en una mujer de 25 años que hubo de ser intervenida quirúrgicamente por presentar peritonitis. Se cultivó el bacilo tuberculoso tanto en la trompa de Falopio como en el exudado peritoneal, sin evidencia de afectación tuberculosa en otras localizaciones.

3.4.2.7 Tuberculosis intraabdominal y de aparato digestivo

La localización intraabdominal de la tuberculosis se corresponde habitualmente con la presencia de adenopatías detectadas por técnicas de imagen (25 pacientes con adenopatías abdominales y 11 con adenopatías retroperitoneales).

Tan sólo en un paciente con tuberculosis diseminada se sospechó afectación del tubo digestivo y se apreció un patrón radiológico ileocecal compatible con ese diagnóstico.

Más frecuente que la localización intestinal es la afectación de órganos sólidos. En 4 de los 6 pacientes fallecidos de tuberculosis en los que se realizó estudio necrópsico, se pudo aislar *M. tuberculosis* en bazo. En otros 3 casos se consideró la existencia de abscesos esplénicos tuberculosos en función de las características observadas en ecografía y/o tomografía computadorizada; de ellos, en 2 se cultivó *M. tuberculosis* en otra localización, asumiéndose el diagnóstico radiológico; en el tercero se confirmó mediante punción esplénica, al no disponerse de un diagnóstico de certeza en otra localización.

Se consideró que había evidencia clínica de afectación hepática en 22 pacientes, aunque sólo se realizó biopsia en 12 de ellos. De los 10 pacientes con un diagnóstico histopatológico de tuberculosis, sólo en 8 se pudo confirmar la presencia de

micobacterias mediante cultivo. Otros 2 pacientes sin cambios histológicos mostraron sin embargo un cultivo positivo. La baciloscopia únicamente mostró la presencia de micobacterias en 6 de los 10 pacientes cuyo cultivo fue positivo. El hígado fue la única localización en la que se pudo confirmar el diagnóstico microbiológico en 2 pacientes, aunque uno de ellos presentaba granulomas tuberculosos también en médula ósea. La afectación hepática se manifestó en forma de abscesos en 3 de los 22 pacientes.

3.2.2.8 Otras localizaciones

En un paciente con tuberculosis diseminada (miliar) y sin sintomatología visual, se pudo apreciar en la exploración del fondo del ojo la presencia un nódulo coroideo que se interpretó como coroiditis tuberculosa, sin vitreitis ni iridociclititis acompañante.

Se apreció afectación osteoarticular en dos casos. Uno de ellos correspondía a un paciente con coxalgia, pancitopenia, febrícula y pérdida de peso de 2 meses de evolución. Las pruebas de imagen (radiografía y gammagrafía) mostraron la existencia de coxitis, cultivándose *M. tuberculosis* en el líquido sinovial, en la muestra biopsiada de tejido sinovial, y en la médula ósea. El otro paciente, presentaba espondilitis en L2 y L3 simultáneamente con una meningitis tuberculosa.

En un paciente con afectación ganglionar cervical se originó una fístula a piel de cuya secreción se aisló *M. tuberculosis*. En otros dos, el bacilo tuberculoso se cultivó en sendos abscesos cutáneos: de muñeca derecha y de fosa ilíaca derecha respectivamente.

Un paciente presentó disfonía y fiebre como síntomas principales, diagnosticándose una tuberculosis miliar con afectación laríngea (nódulo tuberculoso sobre cuerda vocal).

Por último, en una paciente con tuberculosis miliar y ganglionar, se produjo un absceso parafaríngeo que requirió la realización de traqueostomía.

4.- ASPECTOS DIAGNOSTICOS

4.1 Diagnóstico microbiológico

Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían, por definición, un cultivo positivo para *M. tuberculosis* de alguna localización, sin embargo, en 52 de ellos (18,8%; IC95% 14,5-24%) no se pudo obtener previamente una baciloscopia positiva de alguna muestra, lo que dió lugar a una mayor demora diagnóstica en este grupo (47 frente a 30 días; $p=0,037$, U de Mann-Whitney).

No obstante, la negatividad de todas las muestras estudiadas por tinción ocurrió con una frecuencia menor que en los controles VIH negativos (18,8% frente a 35%; $p=0,002$, test exacto de Fisher).

La sensibilidad de la tinción de las diversas muestras fue muy variable (tabla 19), alcanzándose la mayor sensibilidad en las tinciones de esputo y de ganglio linfático (82% y 86% respectivamente). No se apreciaron diferencias en la sensibilidad de la baciloscopia de las diversas muestras al compararla con la obtenida en los controles sin infección por VIH, aunque el escaso número de muestras obtenidas de localizaciones extrapulmonares en estos últimos dificulta la comparación (tabla 20).

4.2 Diagnóstico histológico

Se observaron granulomas tuberculosos en 112 muestras histológicas obtenidas de 91 pacientes (33% del total de pacientes). En 13 muestras obtenidas de otros 10 pacientes, se encontraron infiltrados inflamatorios inespecíficos con visualización de *M. tuberculosis*, sin granulomas. En la tabla 21 se muestran las localizaciones en las que se realizó el diagnóstico histológico de tuberculosis, correspondiendo más de la mitad de ellas a muestras de ganglio linfático.

4.3 Diagnóstico por imagen

Sólo 73 pacientes (33,6% de los pacientes con afectación pulmonar; IC95% 27,5-40,4%) presentaban un patrón radiológico "clásico" (fibrocavitario de lóbulos superiores); en 21 casos (12,5%) con cavitaciones. Un patrón miliar se vio en 62 pacientes (28,6%; IC95% 22,8-35,1%) y derrame pleural en 22 (10%; IC95% 6,4-14,4%). No se encontró ninguna alteración radiológica pulmonar en 47 pacientes de los 217 con afectación pulmonar (21%). Cuando se analizan únicamente los pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada mediante cultivo (n=187), la radiografía de tórax se consideró normal en 27 casos (14,4%; IC95% 10-20,5%), y en otros 8 sólo se apreciaron adenopatías hiliares o mediastínicas, sin alteración de los parénquimas (figura 8).

Por el contrario, en los 79 pacientes VIH negativos con afectación pulmonar por la tuberculosis, no se encontró ningún caso de radiografía normal y ningún caso de patrón miliar. Se observó derrame pleural en un único paciente (1,3% IC95% 0,1-7,8%; $p=0,003$ para la comparación con la frecuencia de derrame en VIH positivos) y cavernas en 12 (15,2%; IC95% 8,4-25,4%; diferencia no significativa al comparar con el 12,5% de pacientes VIH positivos con cavernas en la radiografía).

De los 29 pacientes con afectación del sistema nervioso central, la tomografía computadorizada cerebral fue anormal en

8 (28%; IC95 13,4-49,5%), siendo la hidrocefalia y la captación meníngea de contraste los hallazgos más frecuentes (4 y 3 pacientes respectivamente). No se observaron en esta serie abscesos cerebrales.

4.4 Reacción cutánea a la tuberculina (PPD)

Se dispuso de una prueba cutánea a la tuberculina en el momento del diagnóstico en 218 pacientes (81,6%). De ellos, sólo en 60 (28%; IC95% 21,8-34%) se apreció una respuesta positiva (induración mayor o igual a 5 milímetros).

Los pacientes con un diagnóstico de sida previo o simultáneo, conforme a la definición de los CDC de 1987 [81], presentaban una frecuencia significativamente menor de positividad al PPD (9,8% frente a 34%; $p < 0,0001$, test exacto de Fisher; OR 4,8; IC95% 1,9-14,4).

Los pacientes con PPD positivo tenían un menor deterioro inmunológico, valorado por la cifra de linfocitos CD4+ (mediana de CD4+/mm³ 291, AIQ: 184-608, frente a 84, AIQ: 37-187; $p < 0,0001$, U de Mann Whitney).

Al estratificar los pacientes en función del recuento de linfocitos CD4+, los porcentajes de pacientes con positividad al PPD disminuyen paralelamente al recuento de CD4+: 61% (IC95%

38,8-79,5%) de los pacientes con $CD4+ \geq 500/mm^3$; 47% (IC95% 31,9-62%) con $CD4+$ entre 200 y 500; 26% (IC95% 14,7-41,1%) con $CD4+$ entre 100 y 200; y 5,8% (IC95% 2,2-13,6%) en los pacientes con menos de 100 $CD4+/mm^3$ ($p < 0,0001$, Ji al cuadrado global) (figura 9).

5.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.

El número de pacientes valorables para analizar la respuesta al tratamiento, la tasa de recidiva y la supervivencia fue de 189 (68.5%) (figura 10). Los restantes 87 pacientes no pudieron ser evaluados para este propósito por las razones que se enumeran en la tabla 22.

Las causas de fallecimiento de los pacientes en los que no se instauró tratamiento por haber muerto antes de alcanzarse el diagnóstico fue: hemorragia digestiva alta en uno de ellos, sepsis bacteriana (estafilocócica) en otro, y la propia tuberculosis en los otros 4 pacientes.

De los 39 pacientes muertos mientras recibían tratamiento, sólo en 9 (23%) se atribuyó el fallecimiento a la tuberculosis. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y el fallecimiento en estos 9 pacientes fue variable: 4 pacientes fallecieron durante el primer mes, 1 durante el segundo mes, 1 durante el tercer mes y 3 después del sexto mes (meses 8,9 y 10).

La causa más frecuente de muerte entre los pacientes en tratamiento fueron las complicaciones relacionadas con la infección por el VIH (19 de 39 pacientes; 49%). Las causas fueron: 5 toxoplasmosis cerebrales, 3 encefalopatía por VIH, 3 neumonías por *P. carinii*, 2 infecciones diseminadas por *Mycobacterium avium*, 1 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1 criptosporidiosis y 1 síndrome consuntivo ("wasting syndrome"). En 3 de los pacientes coexistían dos procesos activos diferentes en el momento del fallecimiento.

En 11 pacientes (28%) el fallecimiento sobrevino por otros procesos no relacionados directamente con la tuberculosis ni con la infección por VIH: 4 por descompensación de una hepatopatía crónica preexistente (en uno de ellos se interpretó que el tratamiento antituberculoso fue la causa de esta descompensación), 2 por sepsis bacteriana, 3 por sobredosis de drogas ilegales, 1 suicidio y un 1 homicidio.

De los 189 pacientes evaluables, 148 (78%) recibieron al menos 9 meses (mediana 9.2 meses) de tratamiento antituberculoso, y 41 (22%) recibieron más de 6 y menos de 9 meses de tratamiento (mediana 6.4 meses). Las características comparativas de ambos grupos, se reflejan en la tabla 23.

Los motivos por los que 41 pacientes sólo completaron 6 meses de tratamiento se detallan a continuación: en 29 pacientes (70%), seis meses fue la duración del tratamiento prescrita por

los médicos que iniciaron el tratamiento de estos pacientes; 9 pacientes (22%) abandonaron el tratamiento por propia iniciativa tras completar de forma adecuada al menos 6 meses de tratamiento; en 3 pacientes el tratamiento se suspendió a consecuencia de la aparición de reacciones adversas, no instaurándose un tratamiento alternativo al existir evidencia clínica y microbiológica de curación en ese momento.

Los regímenes terapéuticos indicados siempre incluían isoniazida y rifampicina, pero la elección del tercer fármaco fue variable, así como la indicación de un cuarto fármaco antituberculoso (tabla 24). Se utilizaron inicialmente tres fármacos en 115 pacientes (61%). De ellos, 66 (57%) utilizaban la pirazinamida como tercer fármaco, 33 (29%) el etambutol y 16 la estreptomina. Una combinación de 4 fármacos se indicó en 70 pacientes (37%). Habitualmente (61 pacientes; 87%) la combinación seleccionada incluía isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, pero en 9 pacientes la estreptomina sustituyó a la pirazinamida o al etambutol.

El estudio de resistencias a los fármacos antituberculosos se empezó a realizar de forma rutinaria en uno de los dos hospitales (hospital 12 de Octubre) en enero de 1992. Desde esa fecha se diagnosticaron en ese centro 40 pacientes con tuberculosis e infección por VIH. De los 36 pacientes que no habían recibido con anterioridad fármacos antituberculoso, sólo en uno (2,8%; IC95: 0,15-16%) se aisló una cepa de *M.*

tuberculosis resistente a isoniazida (resistencia primaria). Esta cepa era también resistente a etambutol y estreptomycin.

Se pudo realizar también estudio de resistencia de las cepas aisladas de 91 de los 98 controles (pacientes sin infección por VIH). En 4 de los 82 pacientes que nunca habían recibido fármacos antituberculosos (4,8%, IC95% 1,6-12,7) se aislaron cepas con resistencia primaria a isoniazida (una resistente únicamente a isoniazida; 2 resistentes a isoniazida y estreptomycin; y 1 cepa resistente a isoniazida, rifampicina, estreptomycin y etambutol). La cepa multirresistente correspondía a un paciente de 62 años cuyo hijo estaba infectado por VIH y había fallecido de tuberculosis en un hospital en el que existía un brote de tuberculosis multirresistente.

Previamente a 1992, sólo se realizó estudio de resistencias a los fármacos antituberculosos en las cepas aisladas de 4 pacientes en los que se sospechó su existencia por falta de respuesta inicial al tratamiento. En 2 de ellas se pudo confirmar que existía resistencia a algún fármaco (isoniazida en un caso, e isoniazida y estreptomycin en otro).

Cuando se comparan los pacientes tratados menos o más de 9 meses (tabla 24), no se encuentran diferencias significativas en el número de fármacos elegidos (56% de los tratados menos de 9 meses frente a 62% de los tratados 9 o más meses utilizan 3 fármacos; $p=0,59$), ni con la frecuencia de inclusión de

pirazinamida en el régimen terapéutico (78% frente a 76%; $p=0,89$).

De los 189 pacientes valorables para el estudio del tratamiento, en 187 (99%) el seguimiento fue completo (se conoce su evolución hasta el momento de su fallecimiento, de la aparición de una recidiva de tuberculosis o hasta el momento de finalizar el estudio). Un total de 105 pacientes (56%) se siguieron hasta su muerte. En 31 de ellos se dispuso de autopsia, pudiéndose confirmar la causa de muerte. La mediana de seguimiento tras el diagnóstico de tuberculosis de los 189 pacientes valorables para el análisis de tratamiento fue de 31.5 meses (amplitud, 8 a 96 meses). No hubo diferencias significativas en la duración del seguimiento tras finalizar el tratamiento entre aquellos pacientes tratados durante 6 o 9 meses (mediana 22 y 19 meses respectivamente), con un total de 4668 pacientes-mes de observación tras la finalización de la terapia.

La respuesta inicial al tratamiento fue buena en la mayoría de los pacientes. Tan sólo 9 pacientes (4%; IC95%) de los 228 que inician tratamiento y no lo abandonan prematuramente mueren de tuberculosis. Además de estos, en otros 2 pacientes hubo de modificarse y prolongarse la duración del tratamiento (13 y 18 meses respectivamente) a consecuencia del retraso en conseguir una respuesta clínica y microbiológica adecuada.

6.- REACCIONES ADVERSAS A LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

Se registraron un total de 56 efectos adversos relacionados con la medicación antituberculosa, afectando a 47 (17%, IC95% 13-23%) de los 270 pacientes que comenzaron tratamiento (tabla 25).

Más de la mitad (30, 54% de los efectos adversos) tuvieron una intensidad leve-moderada (menor o igual al grado 2 de toxicidad según las tablas de la Organización Mundial de la Salud - OMS). En 26 casos el efecto adverso se consideró grave (mayor o igual al grado 3 de toxicidad de la OMS) y obligó a la suspensión del fármaco implicado. Un paciente falleció a consecuencia de una insuficiencia hepática que se puso en relación con el tratamiento antituberculoso (isoniazida y/o rifampicina), lo que supone un 0,4% de los pacientes tratados (IC95% 0,02-2,4%).

La toxicidad más frecuente fue la hepática, que se presentó en 27 pacientes (en 15 se consideró leve-moderada, en 11 grave y en 1 letal). Once pacientes presentaron una erupción cutánea (5 leve-moderada, 6 grave), 8 fiebre, 4 hiperuricemia (en 2 de ellos con artritis gotosa), 2 polineuropatía periférica, 1 vértigo vestibular, 1 neutropenia, 1 vómitos incoercibles y uno síndrome confusional.

El efecto adverso se atribuyó a isoniazida en 28 ocasiones (21 episodios de hepatotoxicidad, 2 de polineuropatía, 2 de

erupción cutánea, 2 de fiebre y uno de vómitos). La rifampicina fue el fármaco implicado en 24 ocasiones (10 episodios de hepatotoxicidad, 7 de erupciones cutáneas, 5 de fiebre, 1 de neutropenia y un síndrome confusional). A la piraziñamida se le atribuyeron 8 efectos adversos (2 hiperuricemias asintomáticas, 2 artritis gotosas, 2 episodios de fiebre y 2 de erupción cutánea). Un paciente presentó un cuadro de vértigo vestibular que se puso en relación con la administración de estreptomina (tabla 26).

7.- ABANDONO DEL TRATAMIENTO. FACTORES DE RIESGO.

De los 276 pacientes con tuberculosis e infección VIH, 51 (18%; IC95% 14,1-22,7%) no se pudieron incluir en el análisis de cumplimiento de tratamiento (los 6 pacientes fallecidos sin tratamiento, 6 perdidos durante el tratamiento sin información ulterior y los 39 pacientes muertos durante el tratamiento). De los 225 restantes, 189 (84%; IC95% 78-88%) completaron 6 o más meses de tratamiento y 36 (16%; IC95% 11,6-21,6%) abandonaron el tratamiento sin completar al menos 6 meses. El 50% de los pacientes que abandonaron el tratamiento lo hicieron durante los 2 primeros meses.

De los 36 pacientes que abandonaron el tratamiento, 28 (78%) fueron seguidos hasta su fallecimiento. La mediana del tiempo de

seguimiento desde el abandono del tratamiento para los pacientes vivos fue de 24 meses.

En 26 pacientes (72%; IC95% 55-85%), la tuberculosis se reactivó durante el seguimiento. De ellos, el 50% lo hizo en los 6 meses siguientes al abandono (figura 11). La incidencia de reactivación se estimó en 78,8 reactivaciones por 100 pacientes-año de seguimiento.

La mortalidad atribuible a tuberculosis fue elevada en estos pacientes (14 de 36; 39%; IC95% 23,6-56.5%), y significativamente superior a la mortalidad por tuberculosis de pacientes en tratamiento (39% frente a 4%; $p < 0,00001$, test exacto de Fisher; RR 9,8 IC95% 4,6-21).

No se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes que abandonó tratamiento y los que lo completaron en los siguientes factores: edad, sexo, situación inmunológica, localización de la tuberculosis, historia previa de sida, alcoholismo, o número de fármacos prescritos (3 o 4) (tabla 27).

El único factor asociado significativamente con el abandono del tratamiento fue el antecedente de uso de drogas ilícitas como forma de adquisición de la infección por VIH (20% de abandono en ADVP frente a 2% en no-ADVP; $p = 0.0009$, test exacto de Fisher, OR 12.2, IC95% 2-507) (figura 12).

Los pacientes que continuaban utilizando drogas intravenosas en el momento del diagnóstico de tuberculosis presentan un riesgo aún mayor de abandono del tratamiento (31% frente a 7%; $p < 0.0001$, test exacto de Fisher, OR 5.9, IC95% 2.2-8.6) (figura 12).

8.- INCIDENCIA DE RECIDIVA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE RECIDIVA.

De los 189 pacientes con tratamiento adecuado, se objetivó recidiva de la tuberculosis durante el seguimiento en 15 (7,9%; IC95% 4,7-13%), lo que supone una incidencia de 2,7 recidivas por 100 pacientes-año de seguimiento (figura 13).

En el análisis univariante no se apreció asociación entre la aparición de recidiva tras finalizar el tratamiento y los siguientes factores (tabla 28, figuras 14-27): edad, sexo, práctica de riesgo para la adquisición de la infección por VIH, duración de los síntomas antes del diagnóstico, extensión de la enfermedad, diagnóstico previo de sida, resultados de la prueba cutánea con PPD, positividad del antígeno p24 del VIH, recuento de linfocitos CD8+, ni con la utilización de un régimen terapéutico conteniendo 3 o 4 fármacos antituberculosos.

Los factores asociados en el análisis univariante (tabla 29) con un mayor riesgo de recidiva son: la duración del tratamiento

mayor o menor de 9 meses (Riesgo Relativo 9.2; IC95% 3.1 - 26.9), irregular cumplimiento del tratamiento (figura 27)(RR 3.3; IC95% 1.2 - 12.1), y un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100 células por milímetro cúbico (RR 3.4; IC95% 1.1 - 10.7) (figura 24).

Se produjo recidiva en 5 de los 148 pacientes (3.4%; IC95% 1,2-8,1%) que recibieron al menos 9 meses de tratamiento y en 10 de 41 pacientes (24%; IC95% 12,9-40,6%) que recibieron menos de 9 meses de tratamiento ($p < 0.0001$, test exacto de Fisher). La incidencia de recidiva fue significativamente menor en los pacientes que recibieron al menos 9 meses de tratamiento (1.7 episodios por 100 pacientes-año) que en los que recibieron entre 6 y 9 meses (10,9 episodios por 100 pacientes-año) ($p < 0.0001$, test de log-rank)(Figura 26).

El análisis multivariante, utilizando los modelos proporcionales de Cox, confirma que sólo la duración del tratamiento (RR 10,9; IC95% 3.5 - 36.3), y un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100 células por milímetro cúbico (RR 3,4; IC95% 1,1 - 11) se asocian con un mayor riesgo de recidiva (tabla 30).

La incidencia estimada de recidiva en función de la duración del tratamiento tras estratificar por el número de linfocitos CD4+ se muestra en la tabla 31.

9.- ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

9.1 Supervivencia global

La supervivencia global tras el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH queda reflejada en la figura 28. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis fue de 31 meses.

No se apreciaron diferencias en la supervivencia a largo plazo de los pacientes VIH positivos tras el diagnóstico de una tuberculosis diseminada, extrapulmonar o exclusivamente pulmonar (figura 29).

No se encontró tampoco relación entre la supervivencia y los siguientes factores: sexo, prácticas de riesgo para la adquisición de la infección VIH, duración previa de la sintomatología de tuberculosis, localización de la tuberculosis, diagnóstico previo de tuberculosis, positividad del antígeno p24, tratamiento previo con zidovudina, profilaxis para la neumonía por *P. carinii*, utilización de 3 o 4 fármacos antituberculosos, ni con los niveles al diagnóstico de creatinina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina o recuento de plaquetas (tabla 32; figuras 30-42).

Los factores asociados con la supervivencia en el análisis univariante fueron: el recuento de linfocitos CD4+, de linfocitos CD8+ y el cociente CD4+/CD8+; el recuento de linfocitos totales, de leucocitos y de neutrófilos; la positividad de la reacción cutánea al PPD; la determinación de hemoglobina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina séricas; el diagnóstico previo de sida y la edad (tabla 33; figuras 43-54).

Tras ajustar por la cifra de linfocitos CD4+, sólo los valores de hemoglobina y LDH, así como el diagnóstico previo de sida mantienen su asociación con la supervivencia (tabla 34).

Cuando se introduce también en el modelo la hemoglobinemia, ningún otro factor mantiene su asociación de forma independiente con la supervivencia (tabla 35).

Así pues, en el análisis multivariante, sólo el recuento de linfocitos CD4+ y la hemoglobinemia se asocian de forma independiente con la supervivencia, siendo esta mayor a mayores cifras de ambos en el momento del diagnóstico de tuberculosis (tabla 36).

En el modelo multivariante y utilizando como punto de corte del recuento de linfocitos CD4+ la cifra de 200/mm³, se obtiene un Riesgo Relativo de 2,3 (IC95% 1,6-3,4). Estableciendo el punto de corte para el valor de la hemoglobinemia en 13 g/dl (equivalente al percentil 75), el Riesgo Relativo es de 2 (IC95%

1,3-3,1). En las figuras 43 y 49 se muestran las curvas de supervivencia estratificadas por diversos valores de linfocitos CD4+ y de hemoglobina.

9.2 Supervivencia global tras tratamiento

La supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso durante un mínimo de 9 meses (mediana de supervivencia 41 meses; IC95% 35-49) que en los pacientes con una duración de tratamiento entre 6 y 9 meses, incluso cuando se eliminan del análisis los 2 pacientes de este último grupo que fallecen antes del noveno mes y se utiliza el noveno mes tras el diagnóstico como punto de partida ("landmark") para el análisis (mediana de supervivencia 31 meses; IC95% 21-38; $p=0,009$, test de Breslow) (figura 55).

Esta diferencia permanece tras ajustar el modelo por el recuento de linfocitos CD4+ (RR 1,74; IC95% 1,2 - 2,9), y tras ajustar por el uso de tratamiento antirretroviral y profilaxis de la neumocistosis (RR 2; IC95% 1,3-3,2).

9.3 Mortalidad relacionada con la tuberculosis

El total de muertes relacionadas con la tuberculosis fue de 27 (10%; IC95% 6,8-14,4) entre los 270 episodios^{iniciales} de tuberculosis que pudieron ser seguidos (4 pacientes diagnosticados tras el fallecimiento, 9 que murieron mientras recibían tratamiento antituberculoso, y 14 de entre los que abandonaron precozmente el tratamiento).

La probabilidad de morir de tuberculosis fue mayor tras una recidiva (4 of 15, 26.7%; IC95% 8,9-55,2) que tras el episodio inicial (Riesgo Relativo 2.67; IC95% 1.1 - 6.6). Esta diferencia es mayor, incluso, si se excluyen del análisis a los pacientes que abandonaron el tratamiento precozmente [13 de of 234 (5.6%; IC95% 3,1-9,5); RR 4.8; IC95% 1.8 - 12.9].

VI. TABLAS

Tabla 4: Características de los pacientes con infección por VIH y tuberculosis comparadas con las de los controles tuberculosos VIH negativos.

	VIH + n=276	VIH - n=98	p
Edad, años \pm DE (amplitud)	29 \pm 6 (16 - 61)	42 \pm 18 (18 - 84)	<0,001
Varones, n (%)	229 (83)	68 (69)	0,009
Linfocitos/ μ l \pm DE (amplitud)	1173 \pm 793 (170 - 6090)	1809 \pm 1314 (200 - 8600)	<0,001
TB previa, n (%)	24 (8,7)	11 (11,5)	>0,2
Localización, n (%)			
Pulmonar	84 (31)	74 (76)	<0,001
Extrapulmonar	17 (6)	15 (15)	
Diseminada	175 (63)	9 (9)	

Tabla 5: Características de los pacientes con infección por VIH y tuberculosis, comparadas con las de pacientes con sida diagnosticados en Madrid hasta 1992.

	Tuberculosis VIH + n = 276	Sida en Madrid n = 4180	p
Edad, mediana	28	30	>0,2
Varones, n (%)	229 (83)	3493 (84)	>0,2
Grupo de riesgo para VIH, n (%)			<0,0001 (global)
ADVP	218 (79)	2885 (69)	<0,0001
Homosexual	16 (6)	700 (16,5)	<0,0001
ADVP/Homosexual	1 (0,4)	75 (2)	<0,01
Heterosexual	26 (9,6)	242 (6)	<0,05
Otros	15 (5)	278 (6,5)	>0,2

Tabla 6: Características de los pacientes con tuberculosis y sida (según la definición de 1987 [81]), comparadas con las de pacientes con sida diagnosticados en Madrid hasta 1992.

	Tuberculosis y sida-87 n=217	Sida en Madrid n=4180	p
Edad, mediana	28	30	>0,2
Varones, n (%)	181 (83)	3493 (84)	>0,2
Grupo de riesgo para VIH, n (%)			<0,0001 (global)
ADVP	176 (81)	2885 (69)	<0,0001
Homosexual	10 (4,6)	700 (16,5)	<0,0001
ADVP/Homosexual	1 (0,4)	75 (2)	<0,01
Heterosexual	19 (9)	242 (6)	<0,05
Otros	11 (5)	278 (6,5)	>0,2

Tabla 7: Enfermedades diagnósticas de sida (según la definición de 1987 [81]) en los pacientes con un diagnóstico de sida previo a la aparición de tuberculosis.*

	n	% (IC95%)
Neumonía por <i>P. carinii</i>	15	45 (29-63)
Candidiasis Esofágica	10	30 (16-49)
Tuberculosis extrapulmonar	4	12 (4-29)
Toxoplasmosis cerebral	2	6 (1-22)
Enfermedad por CMV	2	6 (1-22)
Esofagitis herpética	1	3 (0,2-18)
Demencia asociada al sida	1	3 (0,2-18)
Síndrome consuntivo	1	3 (0,2-18)
Linfoma no hodgkiniano	1	3 (0,2-18)
Sarcoma de Kaposi	1	3 (0,2-18)

* 5 pacientes habían presentado más de una enfermedad diagnóstica de sida con anterioridad.

Tabla 8: Momento del diagnóstico de sida (según la definición de 1987 [81]) en relación con la aparición de la tuberculosis.

	n	% (IC95%)
Sida previo	33	12 (8-17)
Sida simultáneo	184	67 (61-72)
- por TB extrapulmonar	137	50 (44-56)
- por otra enfermedad diagnóstica	10	4 (2-7)
- por TB extrapul. y otra enfermedad	37	13 (10-18)
Sida posterior	59	21 (17-27)

Tabla 9: Prevalencia de sida en las áreas atendidas por los hospitales La Paz y 12 de Octubre, conforme a la definición de caso de sida propuesta por los CDC en 1987 [81].

	La Paz	12 de Octubre	Ambos
Pacientes con sida	476	432	908
Pacientes con sida y tuberculosis	114	103	217
Prevalencia de tuberculosis (IC95%)	24% (20-28)	24% (20-28)	24% (21-27)

Tabla 10: Prevalencia de sida en las áreas atendidas por los hospitales La Paz y 12 de Octubre, conforme a la definición de caso de sida propuesta por los CDC en 1993 [88].

	La Paz	12 de Octubre	Ambos
Pacientes con sida	501	466	967
Pacientes con sida y tuberculosis	139	137	276
Prevalencia de tuberculosis (IC95%)	28% (24-32)	29% (25-34)	29% (25-32)

Tabla 11. **Otros antecedentes** (se excluyen aquí la tuberculosis y las enfermedades diagnósticas de sida).

	n	% (IC95%)
ADVP Activa	107	39 (33-45)
Etilismo	37	13 (10-18)
Hepatopatía crónica	56	20 (16-26)
Otros	10	4 (2-7)
- Polineuropatía mixta	1	
- Sífilis	2	
- Enfermedad de Hodgkin	1	
- Carcinoma de cervix	1	
- Pancreatitis	1	
- Leishmaniasis visceral	1	
- Endocarditis	3	

Tabla 12. Enfermedades relacionadas con la infección VIH que se diagnosticaron simultáneamente con la tuberculosis. (Algunos pacientes presentaban más de un diagnóstico simultáneo).

	n	% (IC95%)
Candidiasis oral	119	43 (37-49)
Candidiasis Esofágica	49	18 (14-23)
Neumonía <i>P. carinii</i>	11	4 (2-7)
Infección diseminad por MAI	4	1,4 (0,5-4)
Herpes zóster	4	1,4 (0,5-4)
Toxoplasmosis cerebral	3	1 (0,3-3)
Leishmaniasis visceral	3	1 (0,3-3)
Salmonellosis	2	0,7 (0,1-3)
Criptococosis diseminada	2	0,7 (0,1-3)
Enfermedad por CMV	2	0,7 (0,1-3)
Sarcoma de Kaposi	2	0,7 (0,1-3)
Neuropatía periférica	2	0,7 (0,1-3)
Trombopenia	2	0,7 (0,1-3)
Leucoencefalopatía multifocal	1	0,4 (0-2)
Demencia asociada al sida	1	0,4 (0-2)
Linfoma no hodgkiniano	1	0,4 (0-2)

Tabla 13. Distribución de los pacientes en función de la presencia de enfermedades diagnosticadas simultáneamente a la tuberculosis utilizando las categorías clínicas de la clasificación propuesta por los CDC en 1993 [88], y en 1986 [327].

	n	% (IC95%)
Grupo B	75	27 (22-33)
- grupo IVC2	69	25 (20-31)
- grupo IVE	4	1,4 (0,5-4)
- grupo IVB	2	0,7 (0,1-3)
Grupos B y C	55	20 (15-25)
- IVC1 + IVC2	52	19 (14-24)
- IVC1 + IVC2 + IVB	1	0,4 (0-2)
- IVC1 + IVC2 + IVE	1	0,4 (0-2)
- IVC2 + IVD	1	0,4 (0-2)
Grupo C	11	4 (2-7)
- IVC1	9	3 (1,6-6)
- IVD	1	0,4 (0-2)
- IVC1 + IVD	1	0,4 (0-2)
Total de pacientes con al menos un diagnóstico simultáneo	141	51 (45-57)

Tabla 14. Determinaciones analíticas e inmunológicas en el momento del diagnóstico de la tuberculosis.

	n	Media	DE	Amplitud	Mediana	AIQ
Cr. (mg/dl)	269	0,89	0,2	0,2-2,2	0,9	0,8-1
Bilir. (mg/dl)	266	0,72	0,82	0,1-9,5	0,5	0,4-0,7
GOT/AST (U/l)	268	79	329	10-5376	41	26-70
GPT/ALT (U/l)	269	61	96	9-1142	35	25-60
LDH (U/l)	262	319	215	98-1393	248	177-415
F. Alc. (U/l)	262	224	253	25-1945	150	100-210
Hb (g/dl)	267	11,3	2,2	4,8-17,7	11,3	10-12,9
Leucocitos / μ l	271	5430	2800	530-16500	4600	3340-6950
Neutrófilos / μ l	264	3700	2270	62-14300	3130	2070-4792
Linfocitos / μ l	268	1170	793	160-6090	959	600-1510
Plaq. / μ l $\times 10^3$	249	217	110	13-640	204	140-277
CD4+ /mm ³	245	216	272	0-1730	120	44-268
% CD4+	245	15	12	0-63	12	7-21
CD8+ /mm ³	244	676	502	58-4263	565	355-857
CD4+ /CD8+	244	0,3	0,28	0-1,46	0,2	0,1-0,4

Cr: creatinina; Bilir: bilirrubina; F.Alc: fosfatasa alcalina; Plaq: plaquetas

Tabla 15. Localización de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH.

	n	%	IC95%
Pulmonar	84	30,4	25,1-36,3
Pulmonar y Extrapulmonar	133	48,2	42,2-54,2
Extrapulmonar	59	21,4	16,8-26,8
- Extrap. localizada	17	29	
- Extrap. diseminada	42	71	

Tabla 16. Localización de la tuberculosis en los controles sin infección por VIH.

	n	%	IC95%
Pulmonar	74	75,5	65,6-83,4
Pulmonar y Extrapulmonar	5	5,1	1,9-12,1
Extrapulmonar	19	19,4	12,4-28,9
- Extrap. localizada	15	79	
- Extrap. diseminada	4	21	

Tabla 17. Localizaciones extrapulmonares de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH.

	n	Proporción de extrapulmonares (n = 192)		Proporción del total de pacientes (n = 276)	
		%	IC95%	%	IC95%
Ganglio	144	75	68-81	52	46-58
Tracto urinario	36	18,7	13,6-25,1	13	9,4-17,7
Médula ósea	31	16,1	11,4-22,3	11,2	7,9-15,7
S. Nervioso Central	29	15,1	10,5-21,1	10,5	7,3-14,9
Pleura	25	13	8,8-18,8	9,1	6,1-13,2
Hígado	22	11,5	7,5-17	8	5,2-12
Sangre	9	4,7	2,3-9	3,3	1,6-6,3
Bazo	7	3,6	1,6-7,7	2,5	1,1-5,4
Pericardio	6	3,1	1,2-7	2,2	0,9-4,9
Otras:	9	4,7	2,3-9	3,3	1,6-6,3
- Subcutánea	2				
- Osteoarticular	2				
- Ap. genital	1				
- Intestinal	1				
- Ojo	1				
- Laringe	1				
- Parafaringe	1				

Tabla 18. Localizaciones de las adenopatías en la tuberculosis ganglionar.

	n	%	IC95%
Submandibular	5	3,5	1,3-8,3
Supraclavicular	35	24,3	17,7-32,3
Cervical	107	74,3	66,2-81
Mediastínica	96	66,7	58,3-74,2
Axilar	69	47,9	39,6-56,4
Abdominal	25	17,4	11,7-24,8
Retroperitoneal	11	7,6	4,1-13,6
Inguinal	6	4,2	1,7-9,2

Tabla 19. Sensibilidad de la baciloscopia en muestras con cultivo de *M. tuberculosis* positivo.

	Baciloscopia +	Cultivo +	Sensibilidad	
			%	IC95%
Espudo	134	163	82,2	75,3-87,6
BAL	19	32	59,4	40,8-75,8
Ganglio	80	93	86	76,9-92,1
LCR	6	21	28,6	12,2-52,3
Médula ósea	10	29	34,5	18,6-54,3
Líquido pleural	3	8	37,5	10,2-74,1
Pleura	2	4	50	92-90,8
Pericardio	0	1	0	-
Orina	11	33	33,3	18,6-51,9
Bazo	3	5	60	17-92,3
Higado	6	10	60	27,4-86,3
Otros	10	21	47,6	26,4-69,7

BAL: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 20. Comparación de la sensibilidad de la baciloscopia en muestras con cultivo de *M. tuberculosis* positivo obtenidas de pacientes VIH + y VIH -.

	Sensibilidad VIH +		Sensibilidad VIH -		p
	Baciloscopia + / cultivo +	%	Baciloscopia + / cultivo +	%	
Espuito	134/163	82,2	44/50	88	0,39
BAL	19/32	59,4	11/21	52,4	0,78
Ganglio	80/93	86	2/4	50	0,49
LCR	6/21	28,6	1/1	100	0,32
Líquido pleural	3/8	37,5	0/4	0	0,11
Orina	11/33	33,3	5/10	50	0,46
Otros	31/62	50	7/14	50	1

BAL: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 21. Localizaciones en las que se realizó un diagnóstico histológico (demostración de granulomas tuberculosos o cambios histológicos secundarios a tuberculosis).

	n	Proporción del total de pacientes con diagnósticos histológicos (n = 91)		Proporción del total de pacientes con afectación de cada localización	
		%	IC95%	%	IC95%
Pulmón	7	6,9	3,1-14,2	3,2	1,4-6,8
Pleura	4	4	1,3-10,4	16	5,2-36,9
Ganglio	75	74,3	64,4-82,2	52	43,6-60,4
Hígado	10	9,9	5,1-17,9	45,4	25,1-67,3
Médula ósea	22	21,8	14,4-31,3	71	51,8-85,1
Otra:	7	6,9	3,1-14,2		
- Riñón	1				
- Trompa Falopio	1				
- Bazo	2				
- Meninges	1				
- Cerebro	1				
- Sinovial	1				

Tabla 22. Motivos de exclusión de pacientes en el análisis de respuesta al tratamiento y de incidencia de recidiva.

CARACTERISTICAS	nº pacientes (%)	
Pacientes con tuberculosis	276	
Pacientes excluidos	87	(31.5)
Diagnóstico postmortem	6	
Fallecidos durante el tratamiento	39	
En relación con tuberculosis	9	
En relación con el VIH	19	
Otras causas	11	
Perdidos de seguimiento	6	
Abandonan tratamiento (antes del 6º mes)	36	
Pacientes evaluables	189	(68.5)

Tabla 23. Características de los pacientes en función de la duración del tratamiento recibido.

	Serie global (n=276)	Duración del tratamiento (meses)	
		≥ 9 (n=148)	≥ 6 y < 9 (n=41)
Edad, años (DE)	29 (6)	30 (7)	28 (5)
Varones, n (%)	229 (83)	128 (86)	37 (90)
Factor de riesgo para infección VIH, n (%)			
ADVP	219 (79)	105 (71)	36 (88)*
Homo/bisexual	16 (6)	12 (8)	2 (5)
Otros	41 (15)	31 (21)	3 (7)
Linf. CD4 + **, n (%)			
< 200 /mm ³	165 (67)	80 (59)	27 (71)
200-499 /mm ³	53 (22)	36 (26)	6 (16)
≥ 500 /mm ³	27 (11)	20 (15)	5 (13)
Sida previo, n (%)	33 (12)	15 (10)	5 (12)
Tuberculosis extrapulmonar, n (%)	193 (70)	103 (70)	30 (73)
Mediana de seguimiento (meses)	25	31	26

* p=0,03 para la comparación con pacientes tratados ≥ 9 meses.

** Se incluyen sólo los pacientes de los que se dispuso de recuento de linfocitos CD4+ (n=245, 136 y 38 respectivamente).

Tabla 24. Combinaciones de fármacos antituberculosos utilizadas en función de la duración del tratamiento recibido.

	Pacientes con tratamiento completo (n = 189)	Duración del tratamiento (meses)	
		≥ 9 (n = 148)	≥ 6 y < 9 (n = 41)
INH + RIF	4 (2,1)	4 (3)	0
INH + RIF + PZ	66 (34,9)	53 (36)	13 (31,7)
INH + RIF + ETM	33 (17,4)	25 (17)	8 (19,5)
INH + RIF + ST	16 (8,5)	14 (9,5)	2 (4,9)
INH + RIF + PZ + ETM	61 (32,3)	49 (33)	12 (29,3)
INH + RIF + ST + ETM/PZ	9 (4,8)	3 (2)	6 (14,6)
2 Fármacos	4 (2,1)	4 (3)	0
3 Fármacos	115 (60,9)	92 (62)	23 (56,1)
4 Fármacos	70 (37)	52 (35)	18 (43,9)

Tabla 25. Intensidad de los efectos adversos relacionados con el tratamiento antituberculoso.

	Leve- moderada	Grave	Letal	Total
Global (pacientes)	26	20	1	47*
Alteración hepática	15	11	1	27
Rash	5	6	-	11
Fiebre	8	-	-	8
Hiperuricemia	2	2	-	4
Polineuropatía	1	1	-	2
Vómitos	-	1	-	1
Neutropenia	-	1	-	1
Síndrome confusional	-	1	-	1
Vértigo vestibular	1	-	-	1

* Algunos pacientes presentan más de un efecto adverso.

Tabla 26. Fármacos antituberculosos asociados con la aparición de efectos adversos.

	INH	RIF	PZ	ST	Total
Global	28	24	8	1	56*
Alteración hepática	21	10	-	-	27
Rash	2	7	2	-	11
Fiebre	2	5	2	-	8
Hiperuricemia	-	-	4	-	4
Polineuropatía	2	-	-	-	2
Vómitos	1	-	-	-	1
Neutropenia	-	1	-	-	1
Síndrome confusional	-	1	-	-	1
Vértigo vestibular	-	-	-	1	1

* 5 efectos adversos se consideran asociados a RIF + INH.

Tabla 27. Factores asociados con el abandono precoz del tratamiento.

	Abandono antes del 6° mes n=36	Tratamiento 6 o más meses n=189	p
Edad (media)	27	29	0,13
Varones, n (%)	27 (75)	165 (87)	0,11
CD4 + /mm ³ , mediana (AIQ)	140 (66-214)	133 (54-312)	0,42
TB pulmonar, n (%)	12 (33)	56 (30)	0,66
TB diseminada, n(%)	24 (67)	118 (62)	0,62
Sida previo, n (%)	4 (11)	20 (11)	0,93
Alcoholismo, n(%)	3 (8)	20 (11)	0,66
Antecedente ADVP, n (%)	35 (97)	140 (74)	<0,0001
ADVP activo, n (%)	26 (72)	58 (31)	<0,0001

Tabla 28. Análisis univariante de la asociación entre diversos factores y la aparición de recidiva de la tuberculosis tras tratamiento.

	Cox univariante*			Log rank	
	β	EE	p	Punto de corte	p
Edad (Años)	-0,05	0,05	0,35	> 30	0,49
Sexo	0,02	0,76	0,98	-	0,93
G. Riesgo	-0,08	0,24	0,75	ADVP Homo Otros	0,90
Demora dca (días)	-0,004	0,008	0,63	> 30	0,19
TB Extrapulmonar	- 0,26	0,58	0,66	Pulmonar Extrapul. Disemin.	0,85
PPD	0,27	0,60	0,66	+	0,60
Sida previo	-0,45	0,76	0,55		0,51
3-4 fármacos	-0,04	0,23	0,87		0,64
Ag p24	-0,49	0,77	0,52	+	0,48
CD4 + /mm ³	-0,49	0,28	0,08	> 100	0,022
CD8 + /mm ³	-0,001	0,001	0,2	> 500	0,17
T° de Tratamiento	-0,69	0,16	<0,001	≥ 9	<0,0001
Cumplimiento	0,65	0,21	0,003	Bueno	0,014

Tabla 29. Factores asociados en el análisis univariante con un mayor riesgo de recidiva de tuberculosis tras tratamiento.

	RR	IC95%	p
Tiempo de Tratamiento < 9 meses	9,2	3,1-26,9	<0,00001
Mal cumplimiento	3,3	1,2-12,1	0,03
CD4 + < 100 mm ³	3,4	1,1-10,7	0,03

Tabla 30. Factores asociados en el análisis multivariante con un mayor riesgo de recidiva de tuberculosis tras tratamiento.

	RR	IC95%	p global
Tiempo de Tratamiento < 9 meses	10,9	3,5-36,3	<0,00001
CD4 + < 100 mm ³	3,4	1,1-11	

Tabla 31. Incidencia estimada de recidiva de tuberculosis tras tratamiento estratificando por duración del tratamiento y recuento de linfocitos CD4 +.

Duración del tratamiento	Linfocitos CD4 +	Recidivas x 100 pacientes-año	Valor de p
≥ 9 meses	≥ 100/mm ³	1.08	NS
≥ 9 meses	< 100/mm ³	2.38	
≥ 6 y < 9 meses	≥ 100/mm ³	7.96	0.05
≥ 6 y < 9 meses	< 100/mm ³	32.4	

NS: no significativo.

Tabla 32. Factores no asociados con la supervivencia tras tuberculosis en pacientes con infección por VIH.

	Cox univariante*			Log rank	
	β	EE	p	Corte	p
Sexo	0,19	0,20	0,35	-	0,38
G. Riesgo	-0,13	0,08	0,59	ADVP Homo	0,18
Demora dca (días)	-0,001	0,002	0,63	> 30	0,73
TB previa	-0,11	0,26	0,69	-	0,70
Ag p24	-0,26	0,23	0,26	+	0,23
Uso de AZT	0,09	0,09	0,28	Si	0,26
Uso de profilaxis anti-pneumocistis	-0,18	0,17	0,27	Si	0,36
3-4 fármacos	-0,07	0,07	0,3	-	0,83
Creatinina	0,37	0,36	0,3	> 1	0,98
GOT/AST	-0,015	0,01	0,15	> 45	0,16
GPT/ALT	-0,001	0,001	0,14	> 45	0,47
Fosfatasa Alc.	0,0003	0,0003	0,3	> 200	0,05
Plaquetas	-0,001	0,0007	0,16	> 150000	0,77
TB Extrapulmonar	- 0,17	0,16	0,27	Pulmonar Extrapul. Disemin.	0,85

* Las variables cuantitativas se analizan como variables continuas.

Tabla 33. Factores asociados con la supervivencia tras tuberculosis en pacientes con infección por VIH (análisis univariante).

	Cox univariante*			Log rank	
	β	EE	p	Corte	p
CD4 +	-0,002	0,0004	<0,00001	> 200	<0,00001
CD8 +	-0,001	0,0002	0,00002	> 500	<0,00001
CD4 +/CD8	-1,33	0,33	0,00006	> 0,2	0,007
Linfocitos	-0,0007	0,0001	<0,00001	> 1000	<0,00001
Leucocitos	-0,0003	0,0001	0,00004	> 4000	0,006
Neutrófilos	0,0001	0,0001	0,008	> 2000	0,008
Hemoglobina	-0,16	0,04	0,00002	> 13	<0,00001
PPD	0,83	0,21	0,00009	+	0,00006
LDH	0,001	0,0004	0,002	> 250	0,009
Bilirrubina	0,26	0,08	0,0009	> 1	0,26
Sida previo	-0,55	0,21	0,01	Si	0,01
Edad	0,02	0,009	0,009	> 30	0,0007

* Las variables cuantitativas se analizan como variables continuas.

Tabla 34. Coeficientes y probabilidades, tras ajustar por la cifra de CD4 + , de los factores asociados con la supervivencia tras tuberculosis en el análisis univariante.

	β	EE	p
CD8 +	-0,0003	0,0002	0,17
CD4 + /CD8	0,519	0,455	0,25
Linfocitos	-0,00025	0,0002	0,15
Leucocitos	-0,00003	0,00004	0,22
Neutrófilos	0,000003	0,00004	0,51
Hemoglobina	-0,12	0,04	0,003
PPD	0,29	0,24	0,22
LDH	0,001	0,0005	0,042
Bilirrubina	0,17	0,09	0,06
Sida previo	-0,46	0,22	0,04
Edad	0,01	0,01	0,39

* Las variables cuantitativas se analizan como variables continuas.

Tabla 35. Coeficientes y probabilidades, tras ajustar por la cifra de CD4+ y de hemoglobina, de los factores asociados con la supervivencia ($p < 0,1$) tras tuberculosis en el análisis bivariante.

	β	EE	p
LDH	0,14	0,11	0,2
Bilirrubina	0,0007	0,0005	0,19
Sida previo	-0,33	0,39	0,4

Tabla 36. Factores asociados en el análisis multivariante con una mayor supervivencia.

	RR	IC95%	p global
CD4+ ≥ 200 /mm ³	2,3	1,6-3,4	<0,00001
Hemoglobina ≥ 13 g/dl	2	1,3-3,1	

VII. FIGURAS

Figura 1. Distribución etaria de los pacientes con tuberculosis.

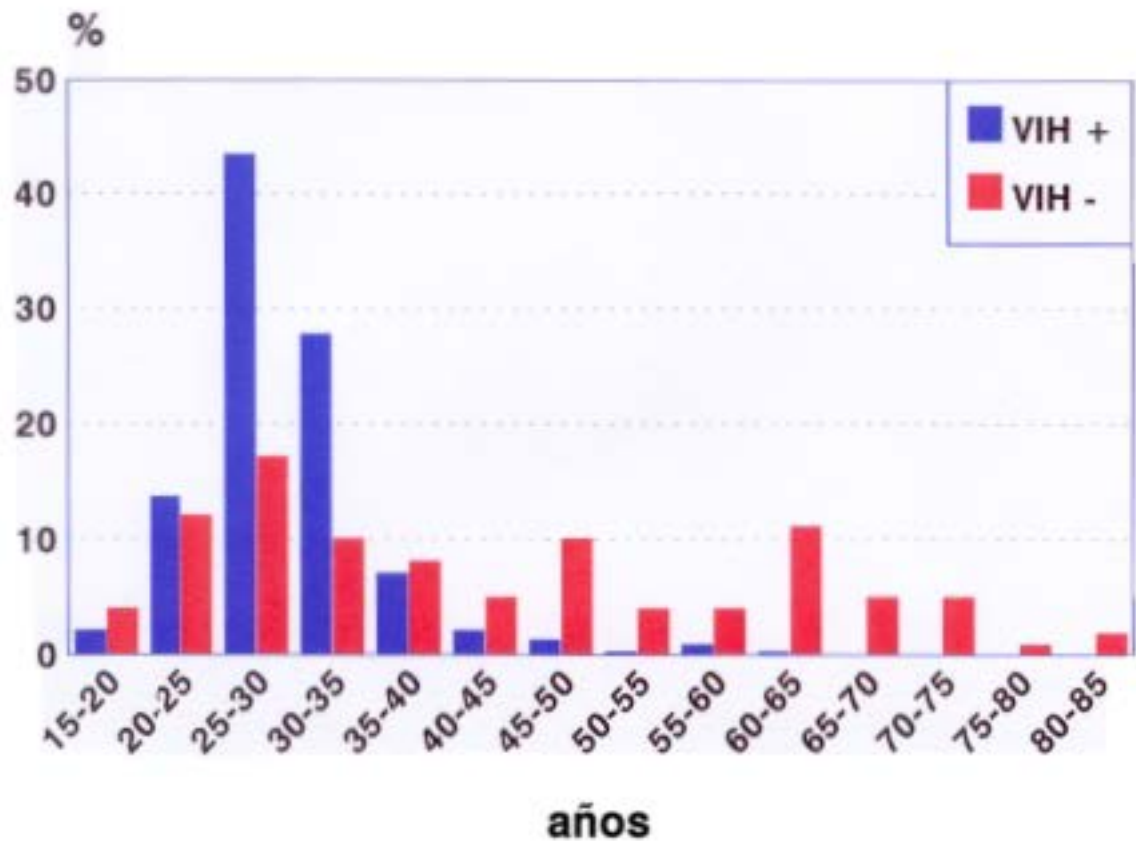


Figura 2. Distribución por sexo de los pacientes con tuberculosis.

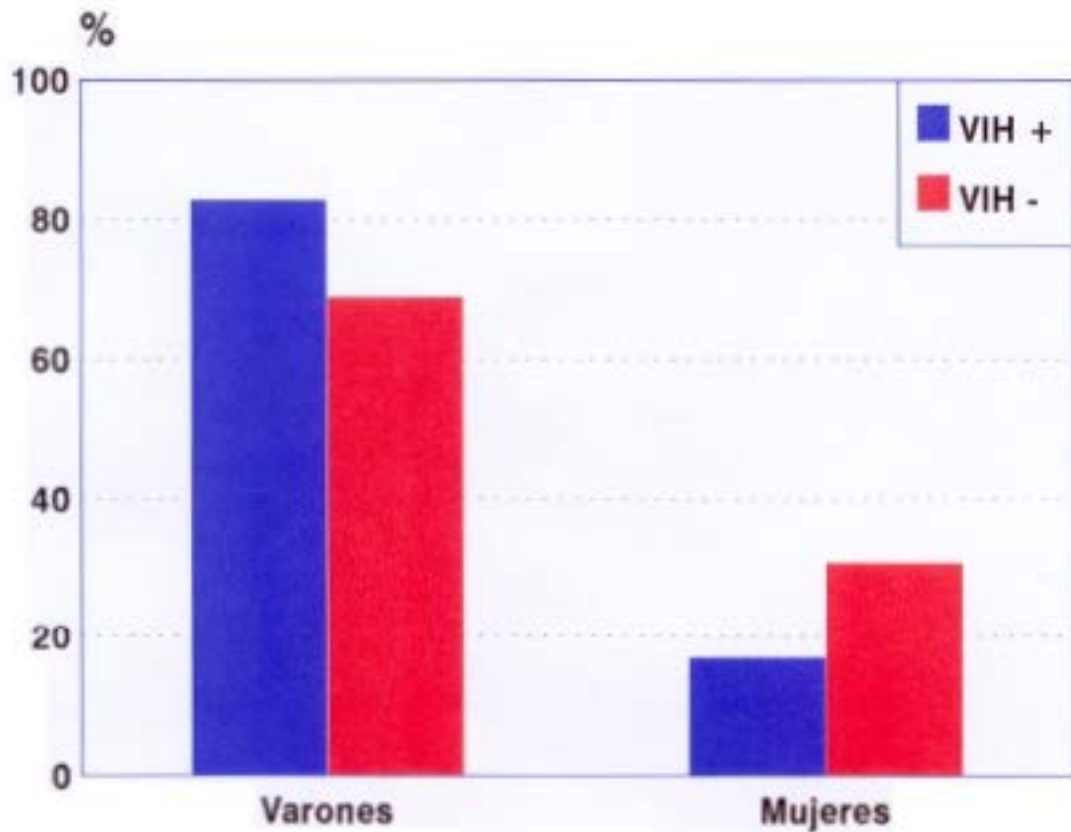
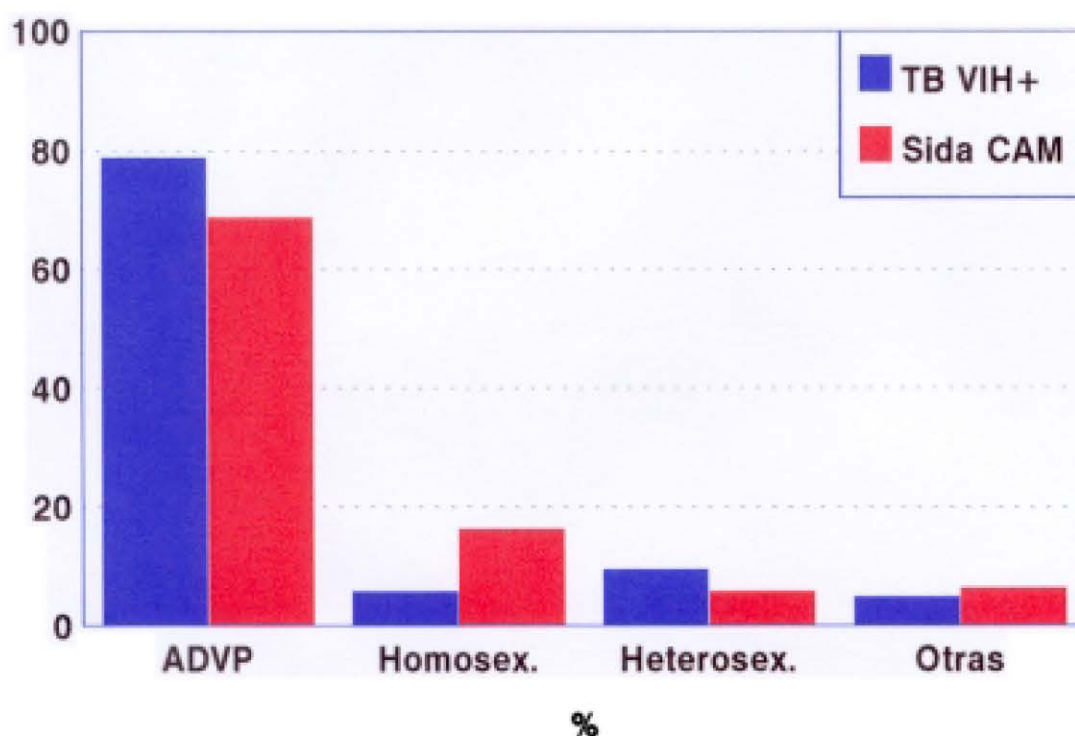


Figura 3. Distribución según prácticas de riesgo para la infección por VIH.



TB VIH+: Pacientes con tuberculosis e infección por VIH. (n=276)
 Sida CAM: Casos de sida de la Comunidad de Madrid (n=4180)

Figura 4. Distribución de los pacientes respecto al diagnóstico de sida (CDC-87)

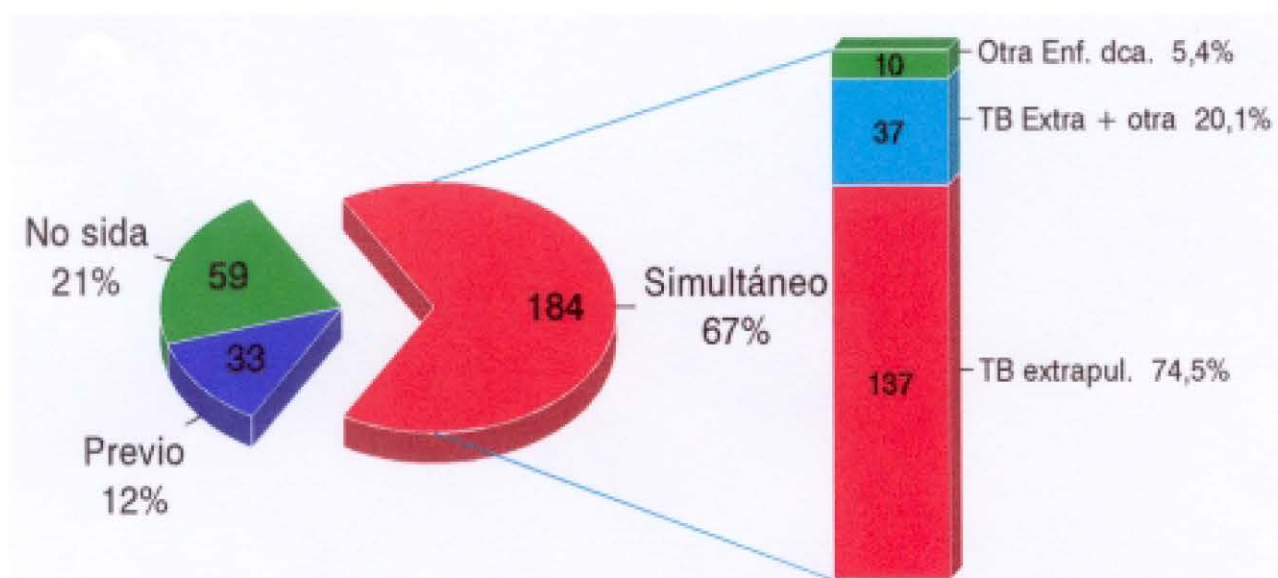
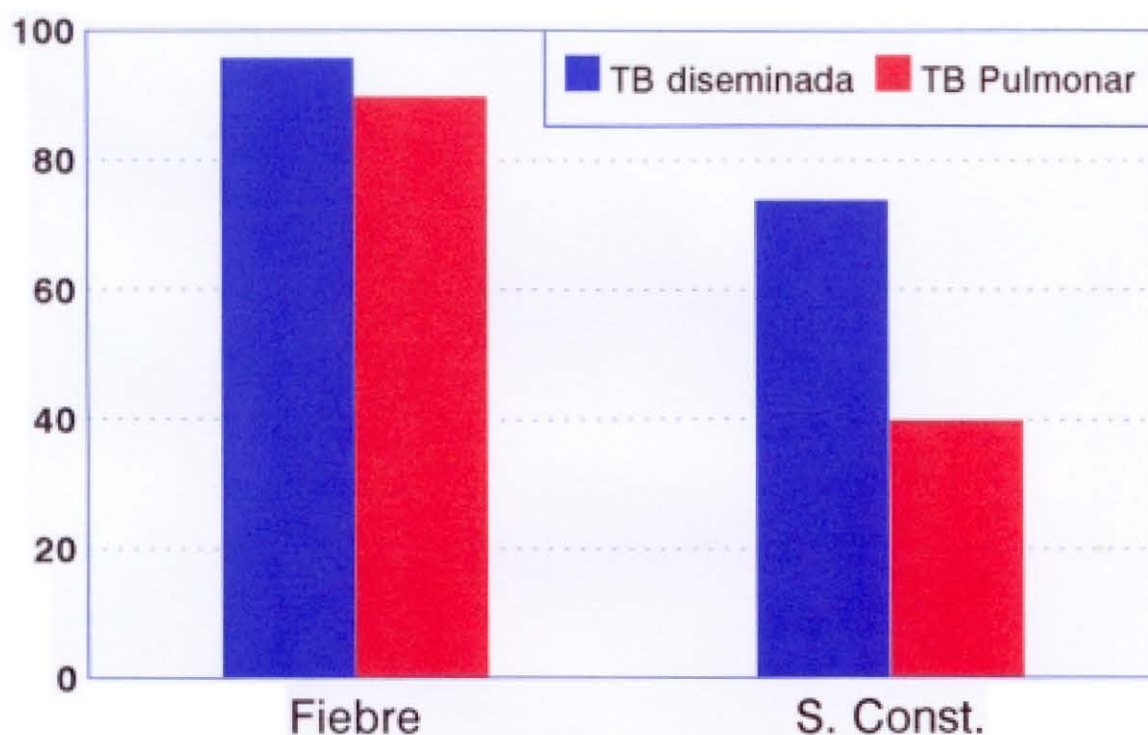
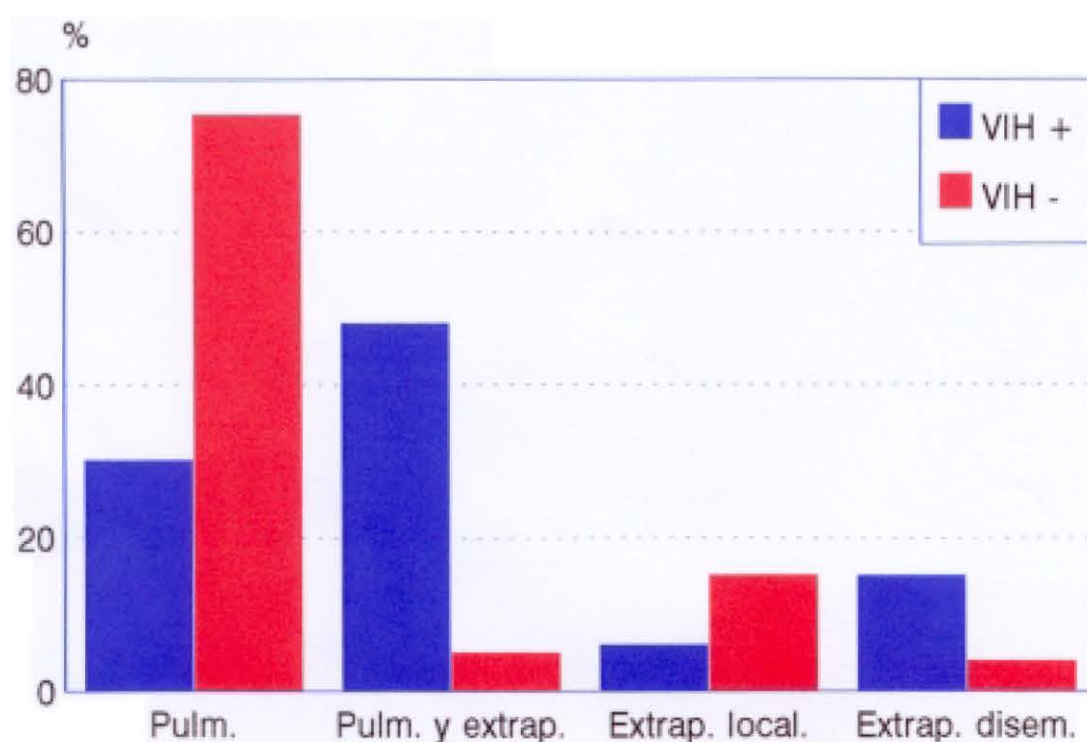


Figura 5. Sintomatología general



S. Const.: Síndrome constitucional (pérdida de peso, astenia o anorexia)

Figura 6. Localización de la tuberculosis en los pacientes VIH + y en los controles seronegativos.



Pulm: sólo pulmonar; Extrap: extrapulmonar; local: localizada; disem: diseminada

Figura 7. Supervivencia de los pacientes con o sin afectación del sistema nervioso central

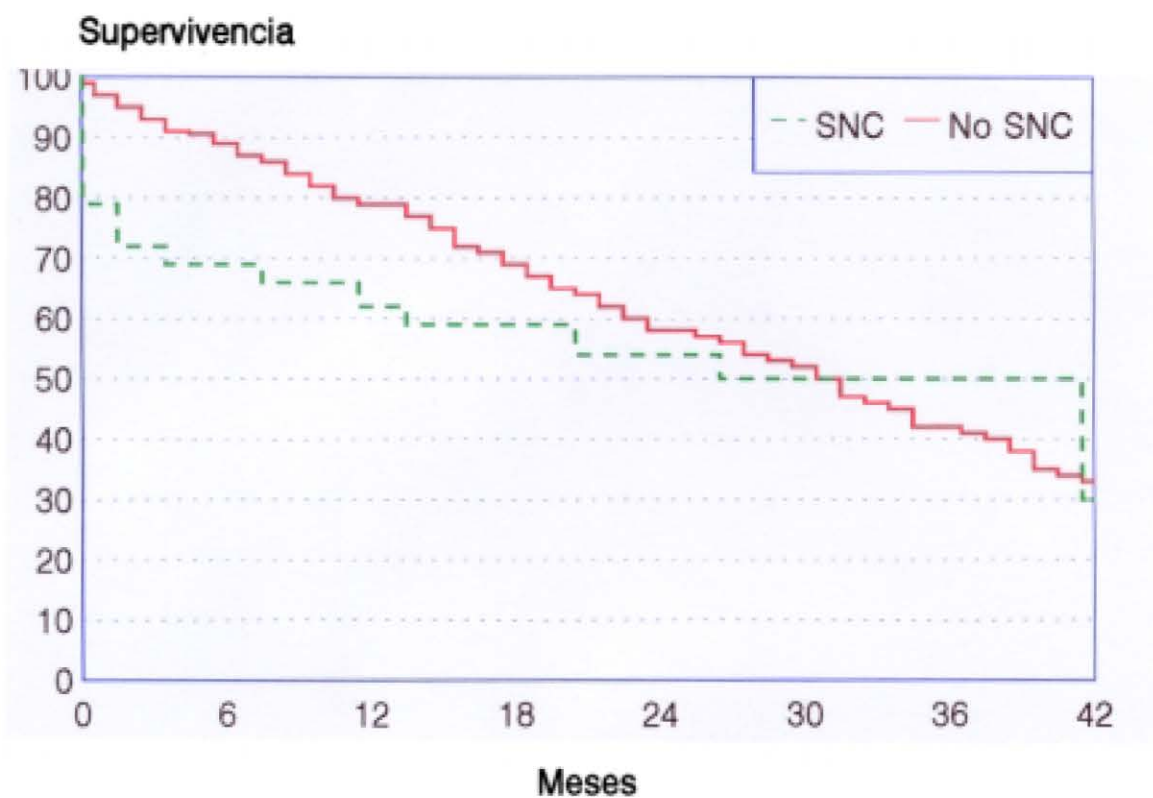


Figura 8. Patrones radiológicos

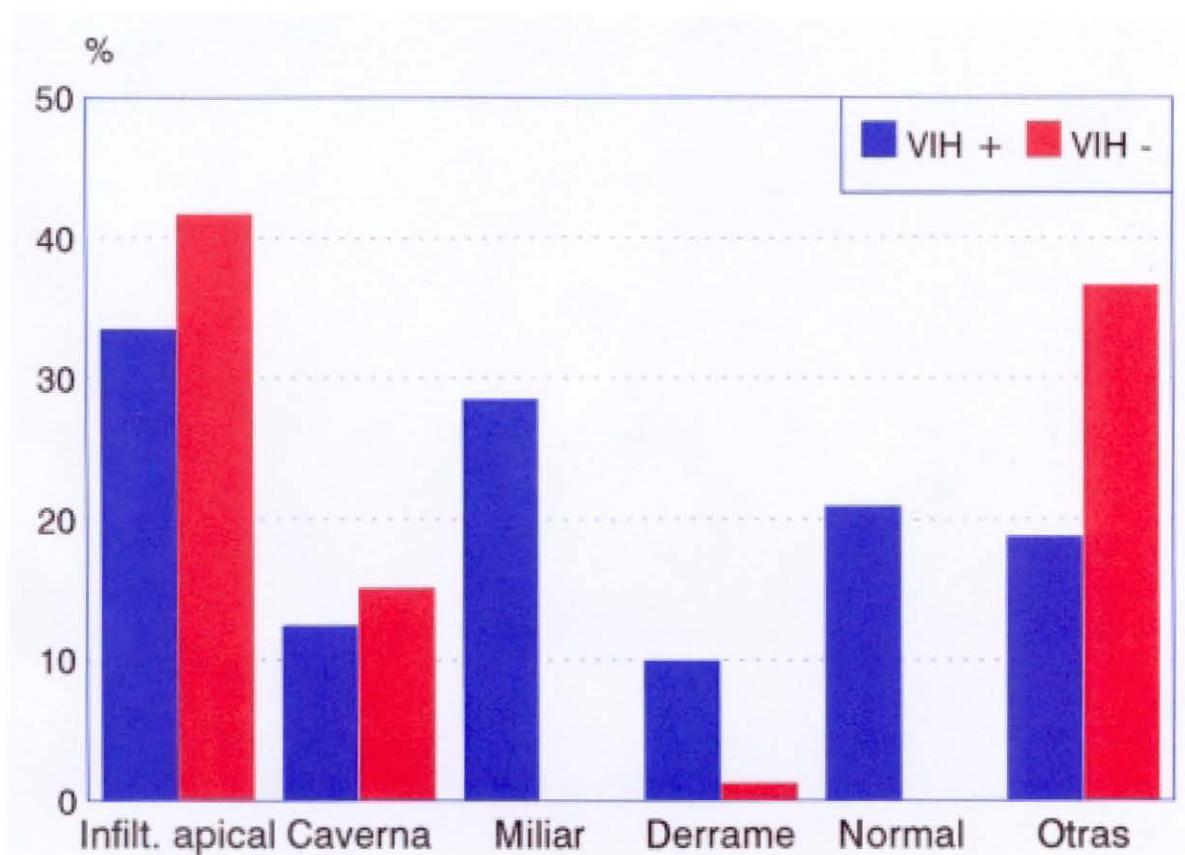
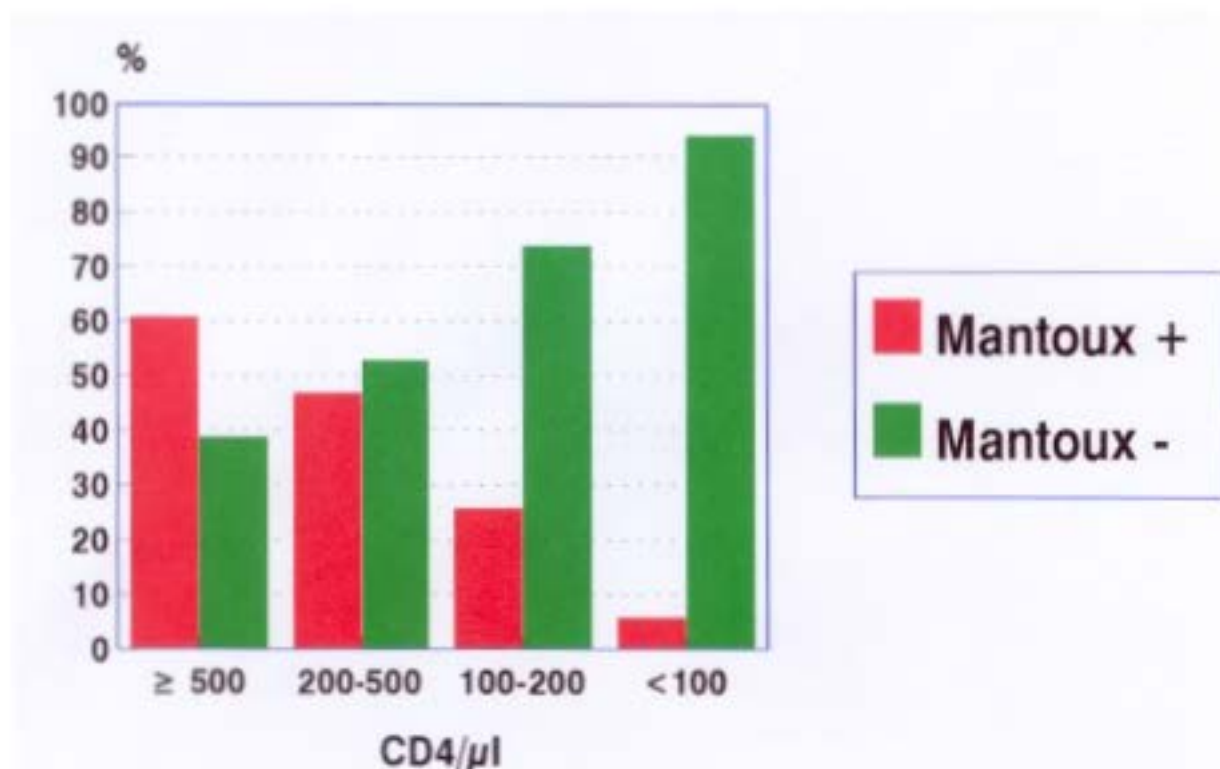


Figura 9. Resultado de la reacción al PPD en relación con el número de CD4+ al diagnóstico.

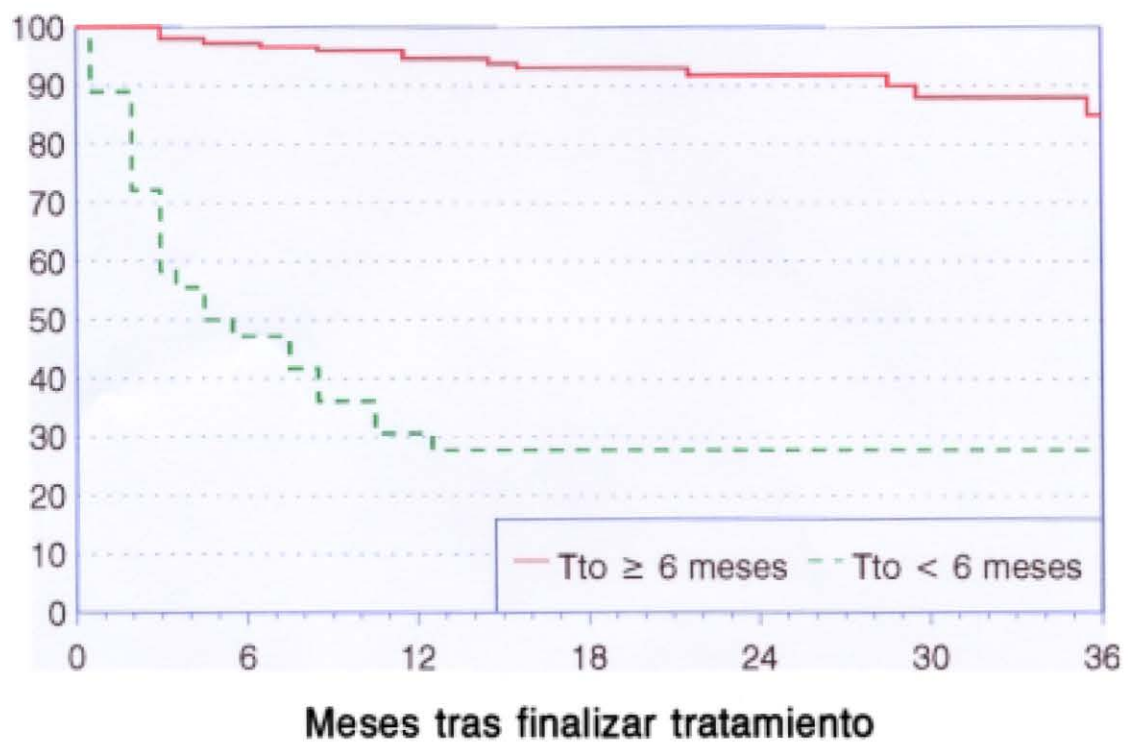


$p < 0,0001$ Chi2

Figura 10. Distribución de los pacientes en relación con el tratamiento realizado.

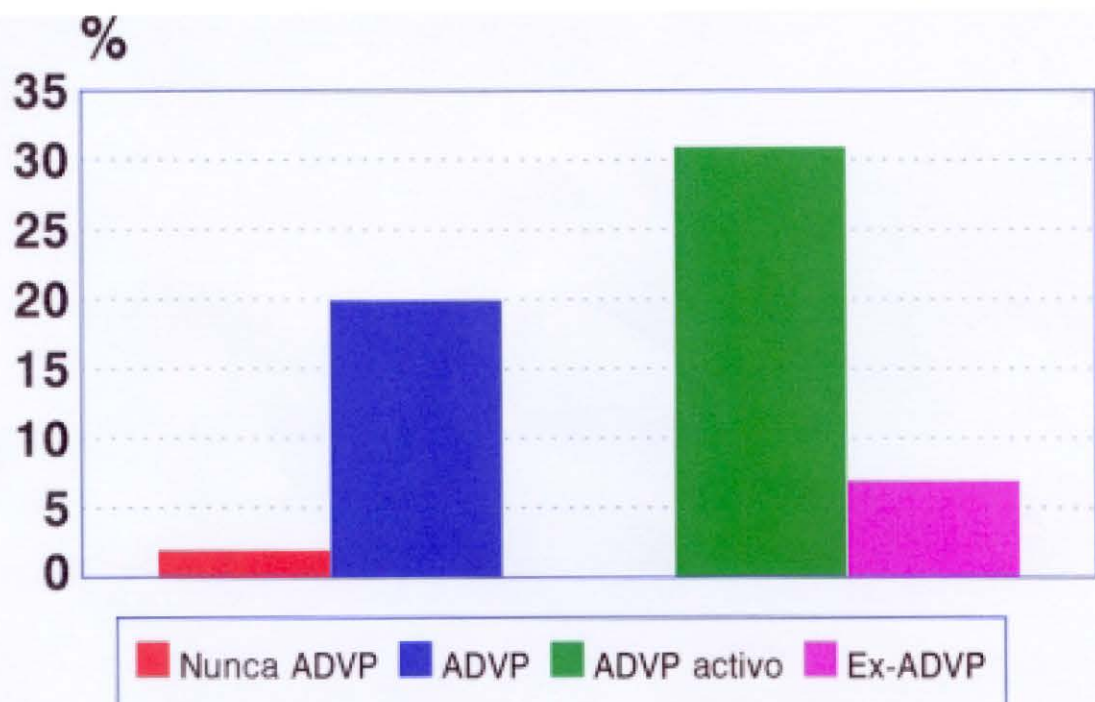


Figura 11. Probabilidad de permanecer libre de tuberculosis en pacientes que completan o no 6 meses de tratamiento.



Log rank $p < 0,00001$

Figura 12. Frecuencia de abandonos de tratamiento antes del 6º mes, en función de los antecedentes de ADVP o la presencia de adicción activa a drogas intravenosas



$p = 0,0009$ ADVP vs nunca ADVP; $p < 0,0001$ ADVP activo vs ex-ADVP.

Figura 13. Probabilidad de permanecer libre de recidiva de tuberculosis tras completar tratamiento.

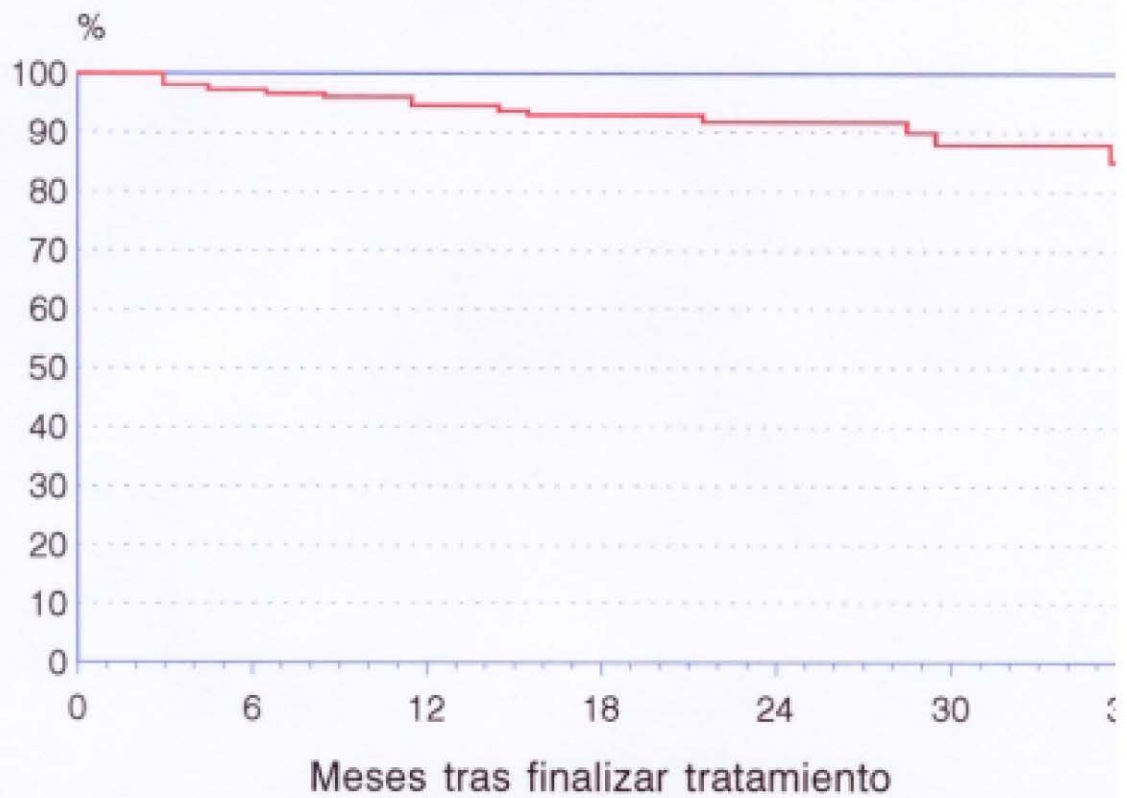
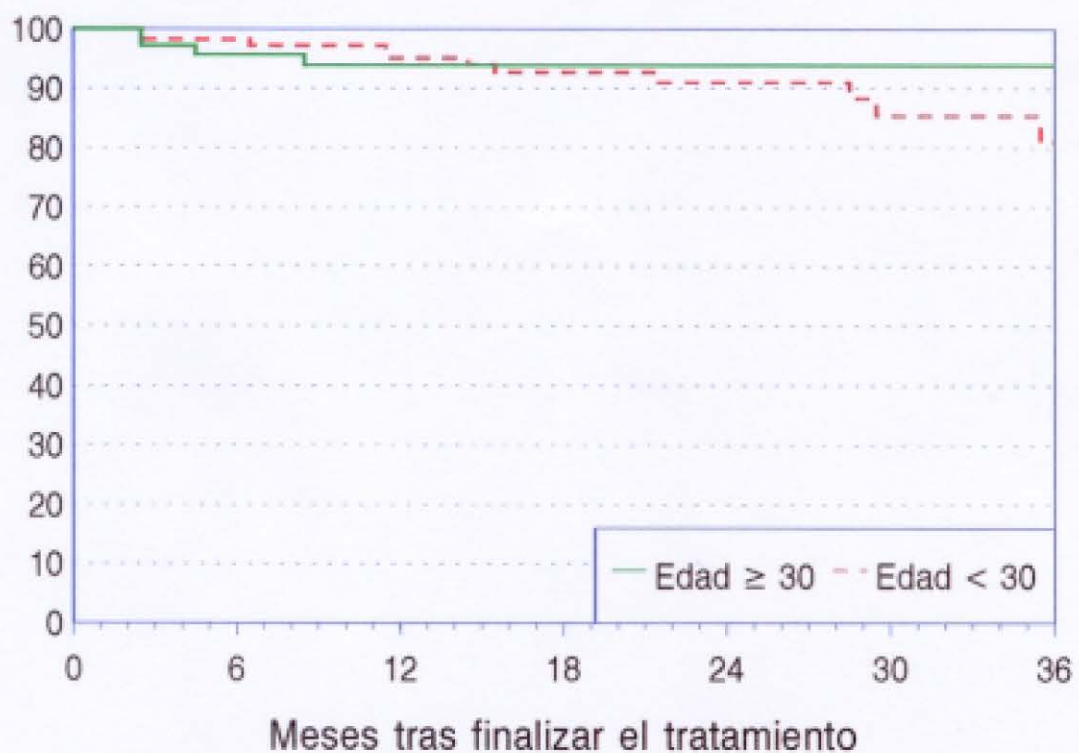
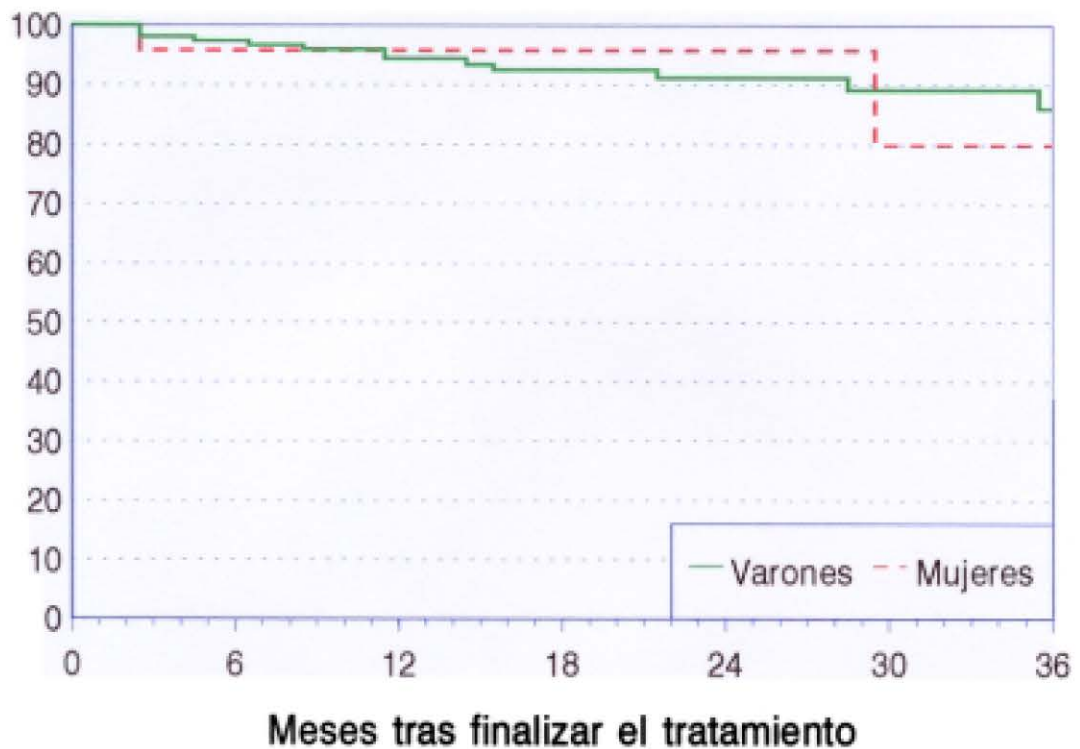


Figura 14. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculos en relación con la edad.



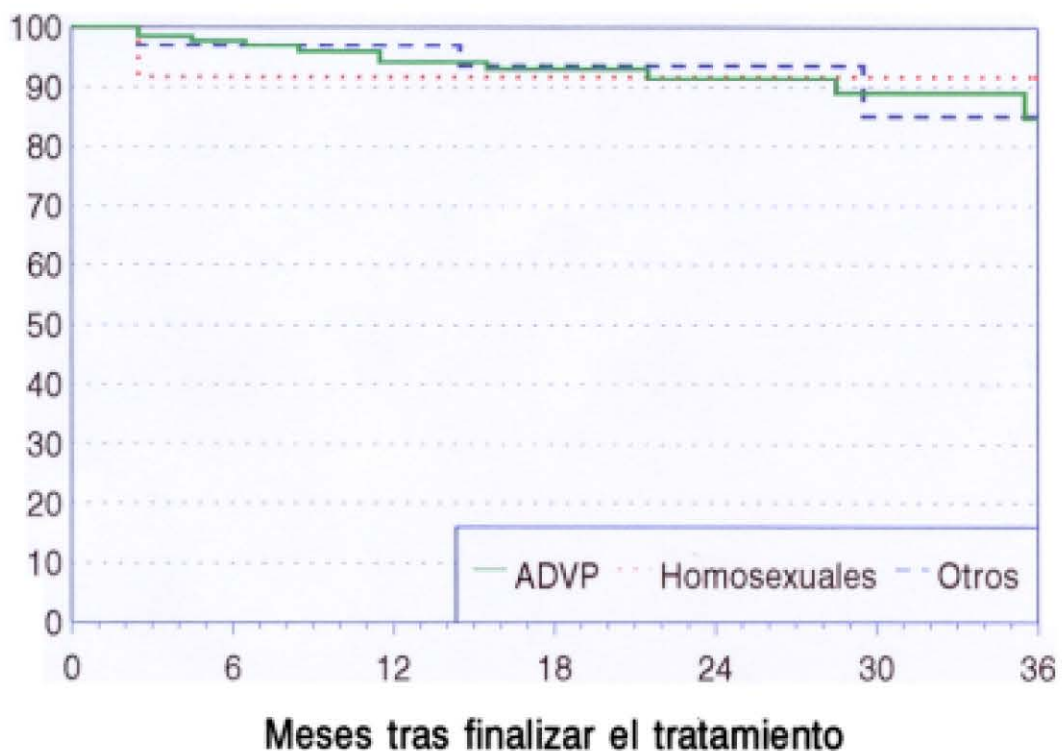
Log rank, $p=0,49$.

Figura 15. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis por sexos.



Log rank, $p=0,93$.

Figura 16. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según prácticas de riesgo.



Log rank, $p=0,90$.

Figura 17. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la demora diagnóstica



Log rank, $p=0,19$.

Figura 18. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la localización



Log rank, $p=0,85$.

Figura 19. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la respuesta al PPD



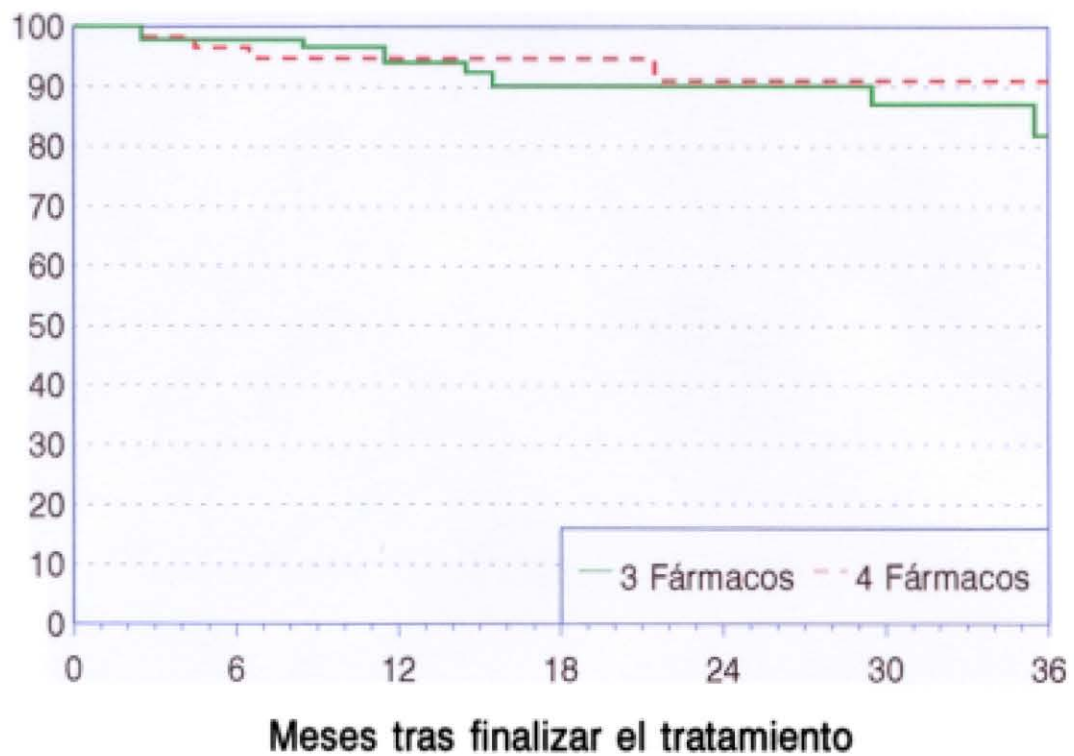
Log rank, $p=0,6$.

Figura 20. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la historia de sida



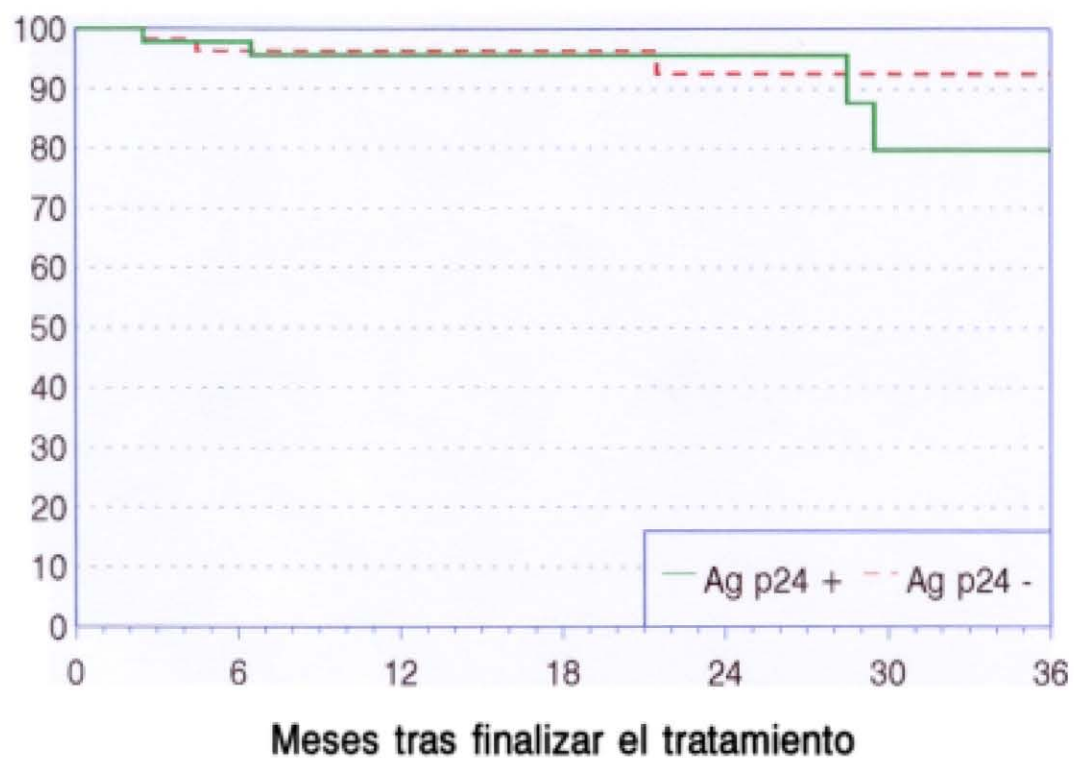
Log rank, $p=0,51$.

Figura 21. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según el número de fármacos



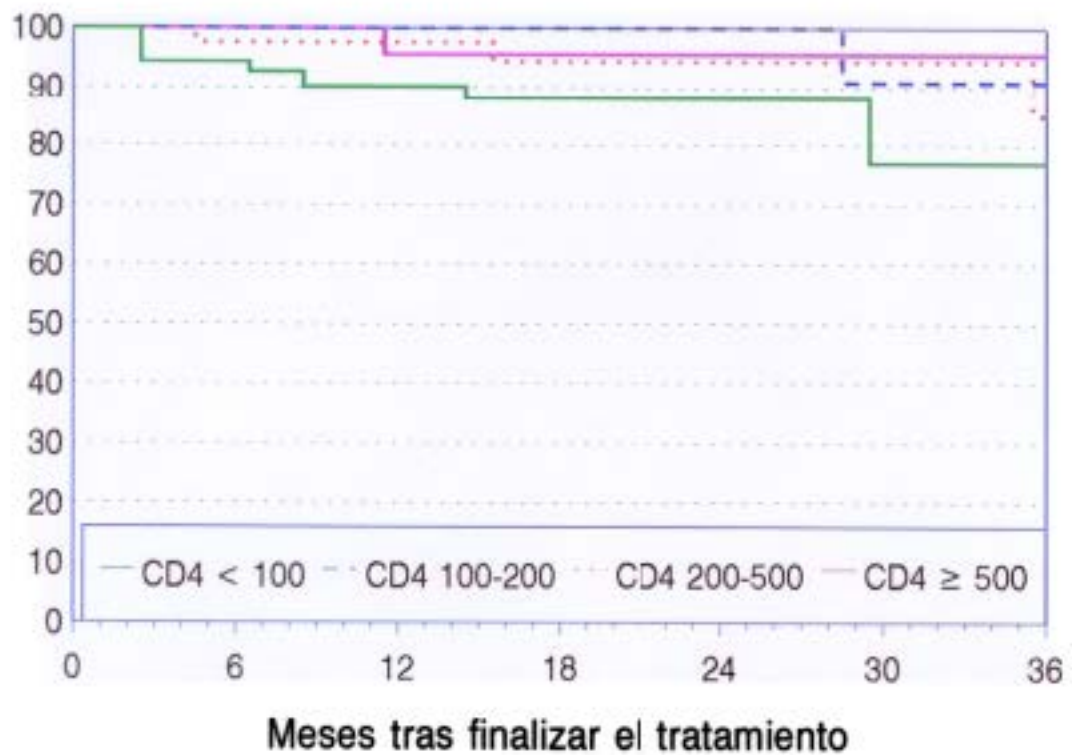
Log rank, $p=0,64$.

Figura 22. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según el Ag p24



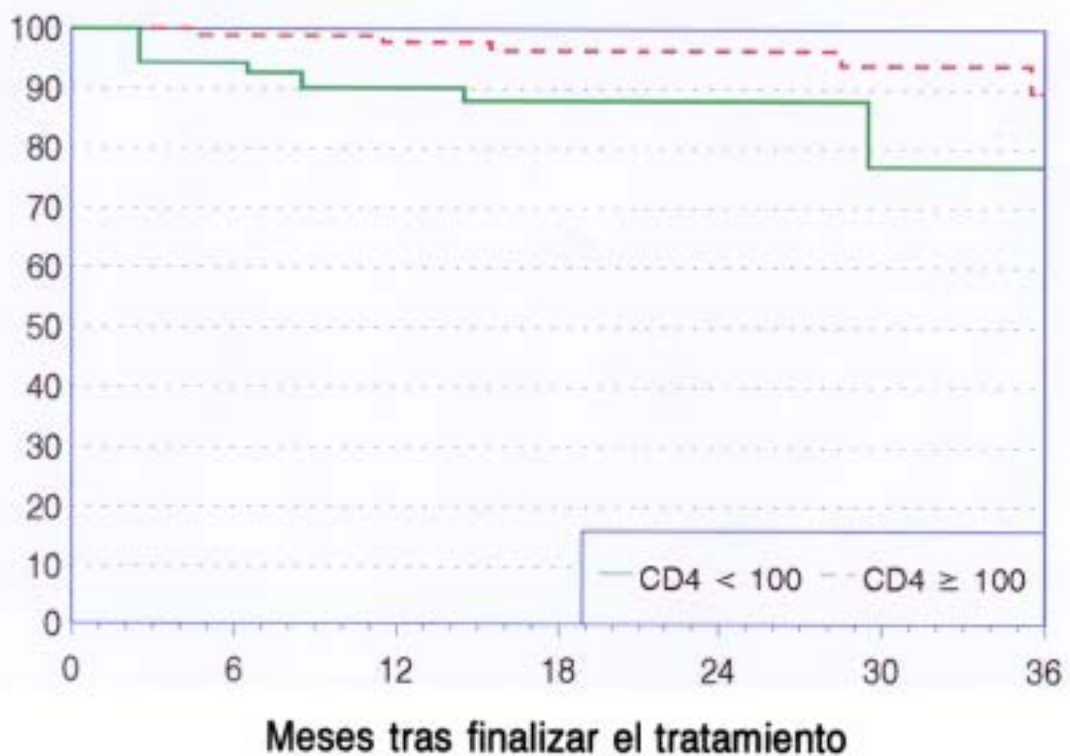
Log rank, $p=0,48$.

Figura 23. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según el número de CD4+



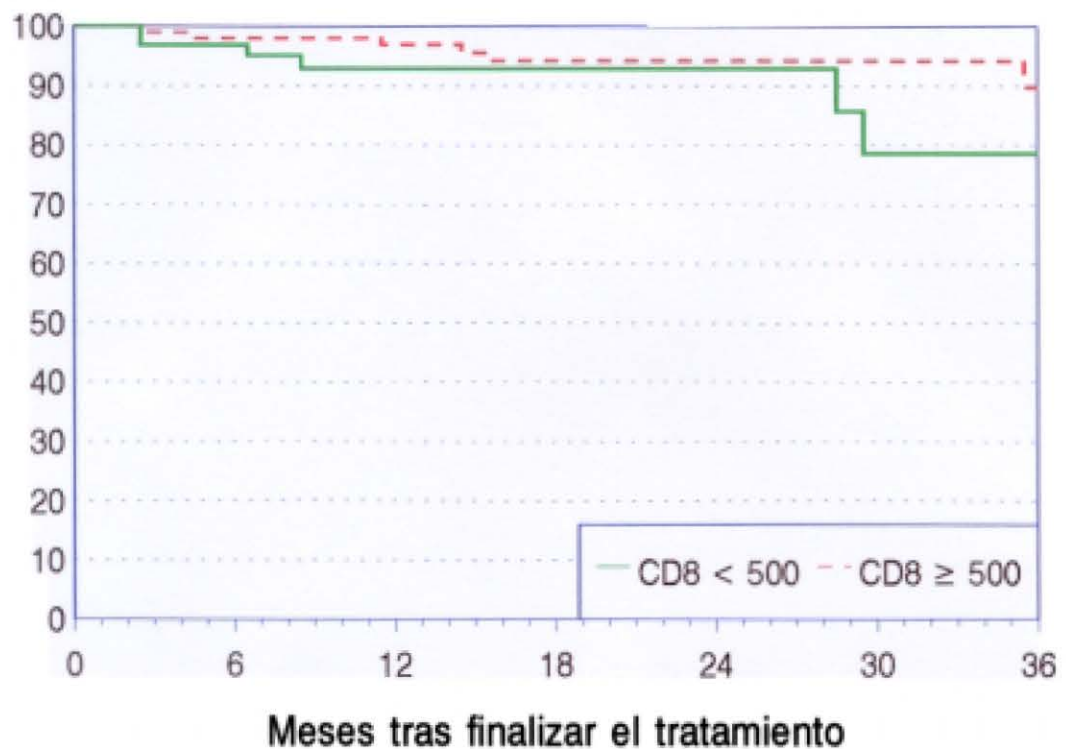
Log rank, $p=0,13$.

Figura 24. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según CD4+ > o < de 100/ μ l



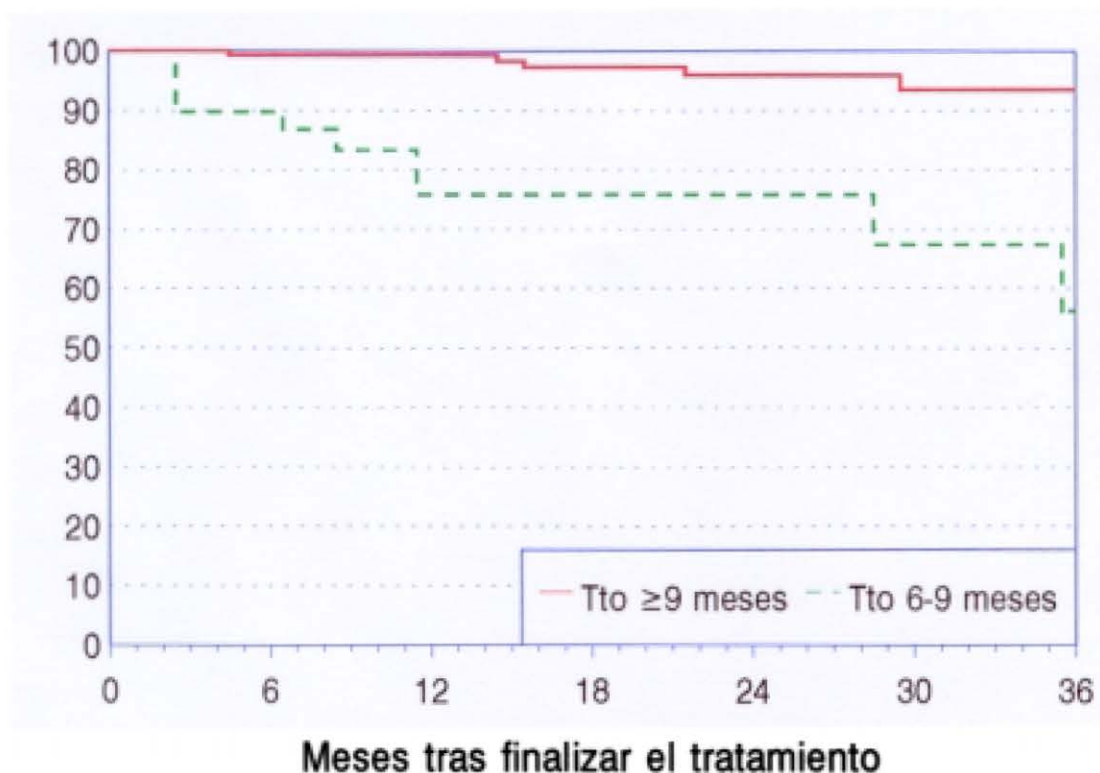
Log rank, $p=0,02$.

Figura 25. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la cifra de CD8+



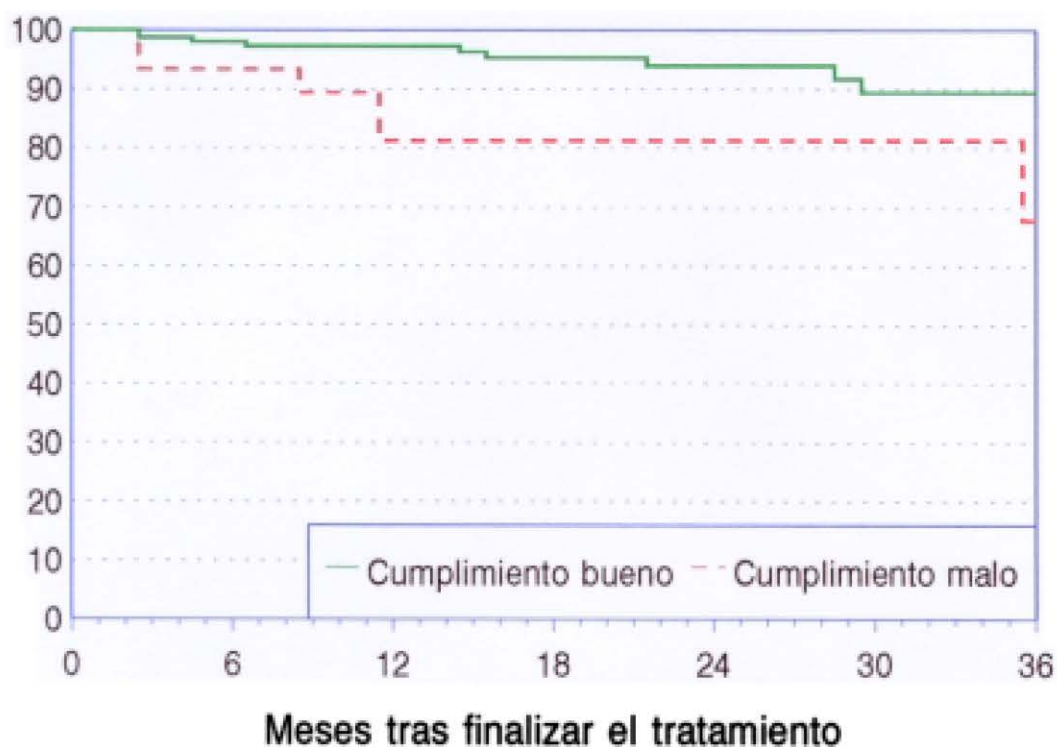
Log rank, $p=0,17$.

Figura 26. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la duración del tratamiento



Log rank, $p<0,00001$

Figura 27. Probabilidad de permanecer sin recidiva de tuberculosis según la valoración del cumplimiento del tratamiento



Log rank, $p=0,014$.

Figura 28. Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes coinfectados por el VIH

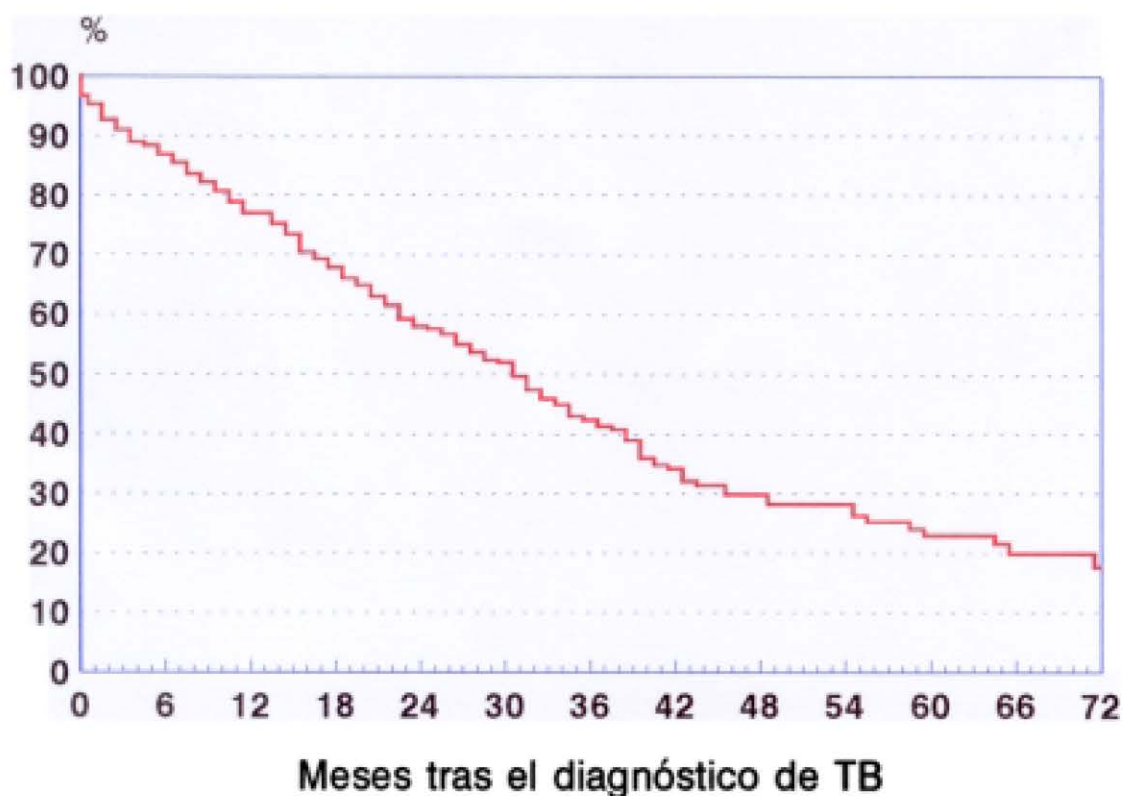
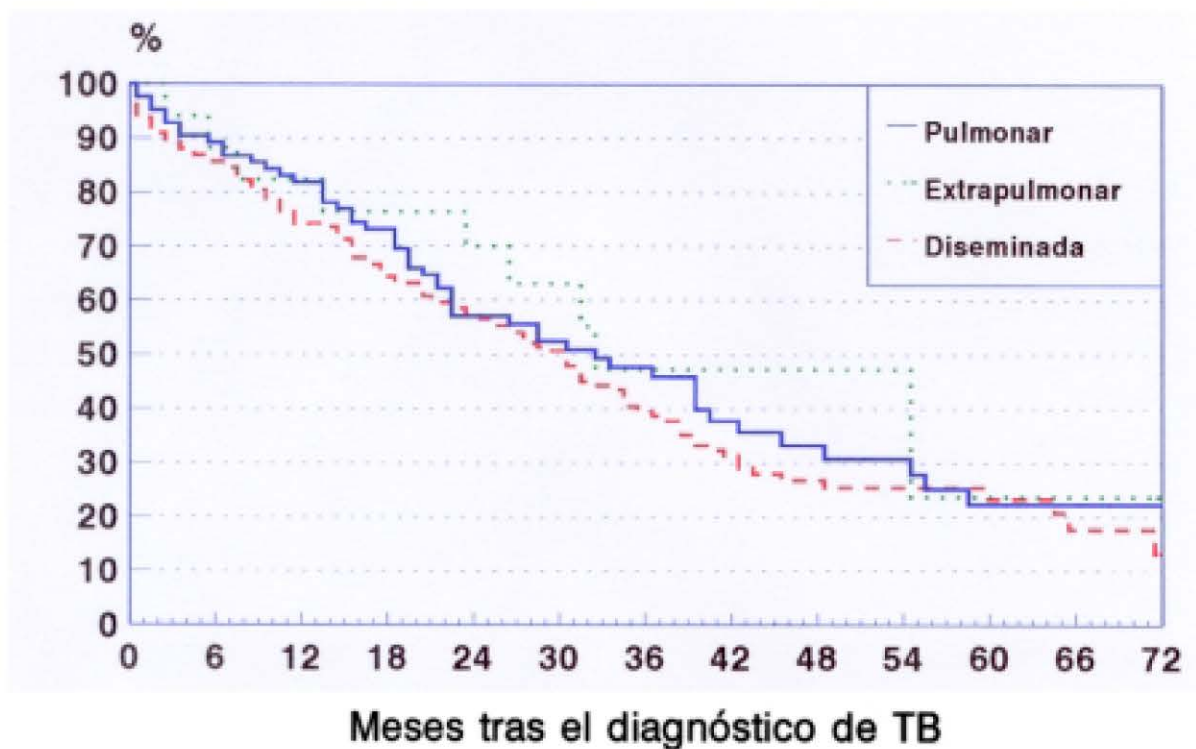
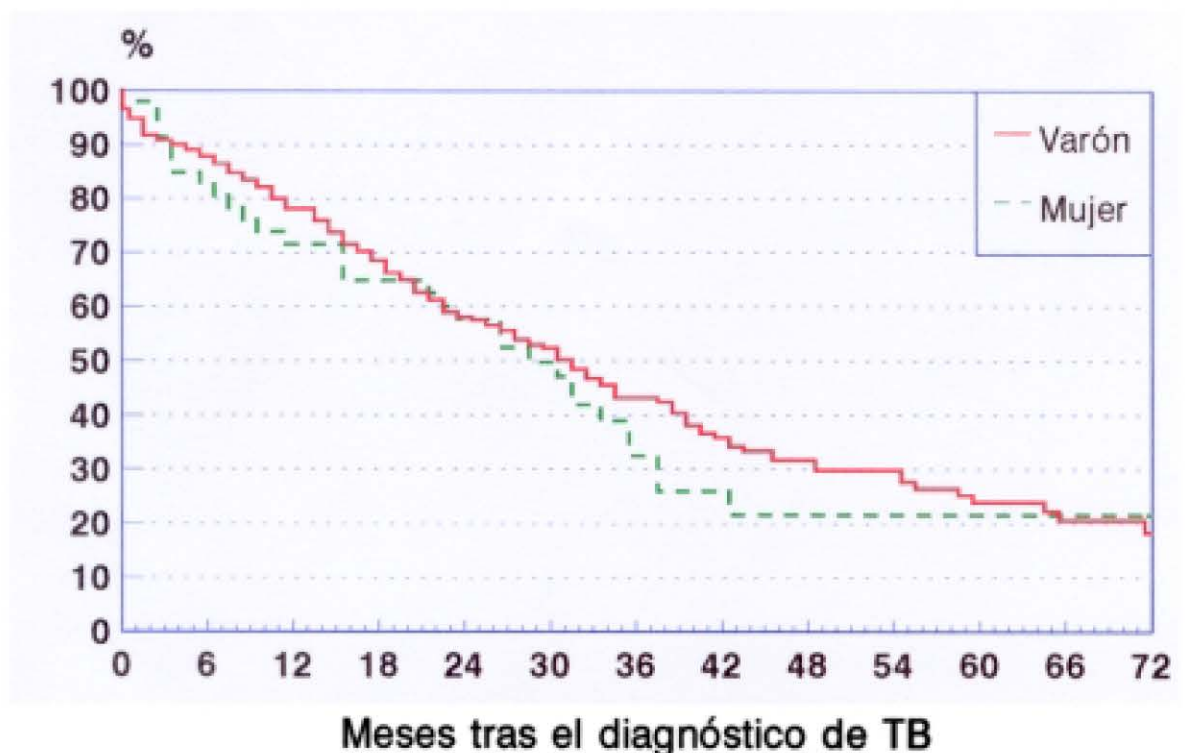


Figura 29. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la localización de la TB



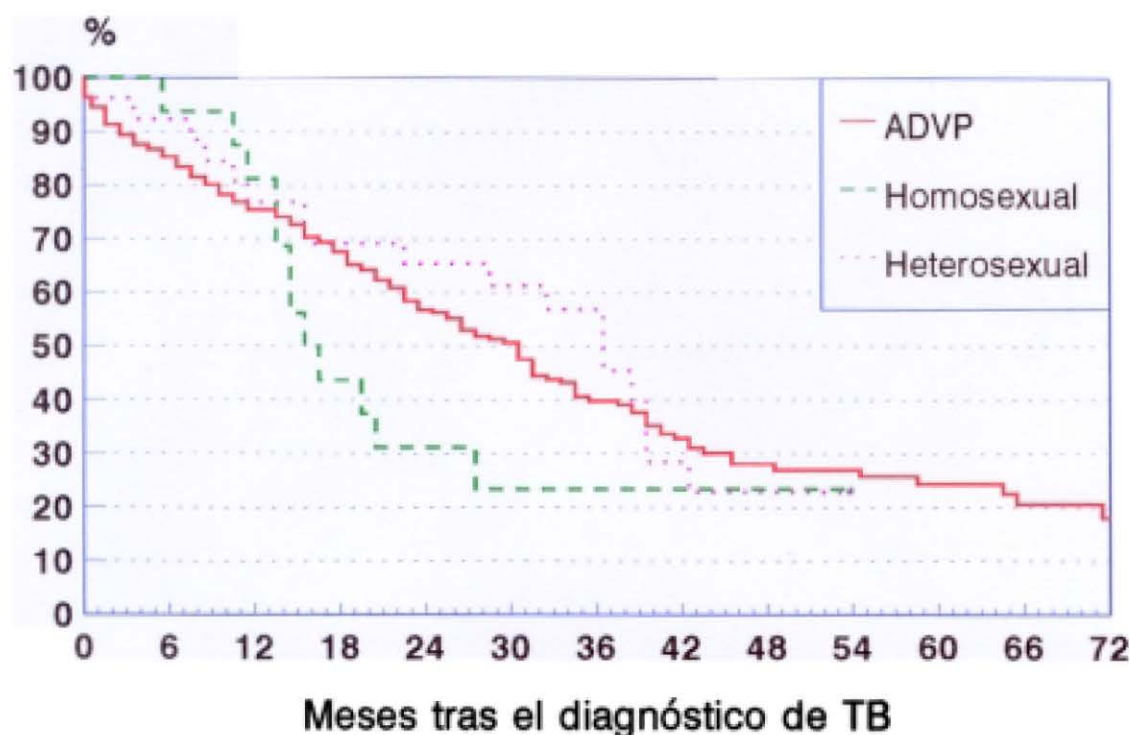
Log rank, $p=0,85$

Figura 30. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del sexo



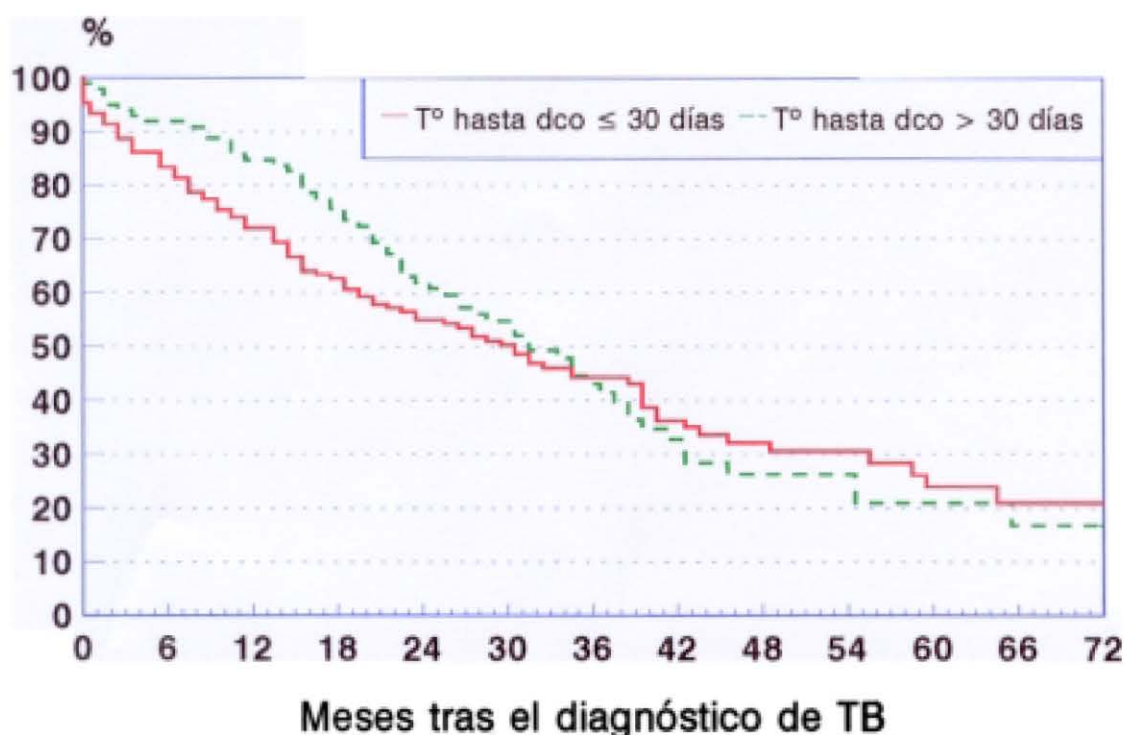
Log rank, $p=0,38$

Figura 31. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la vía de adquisición del VIH



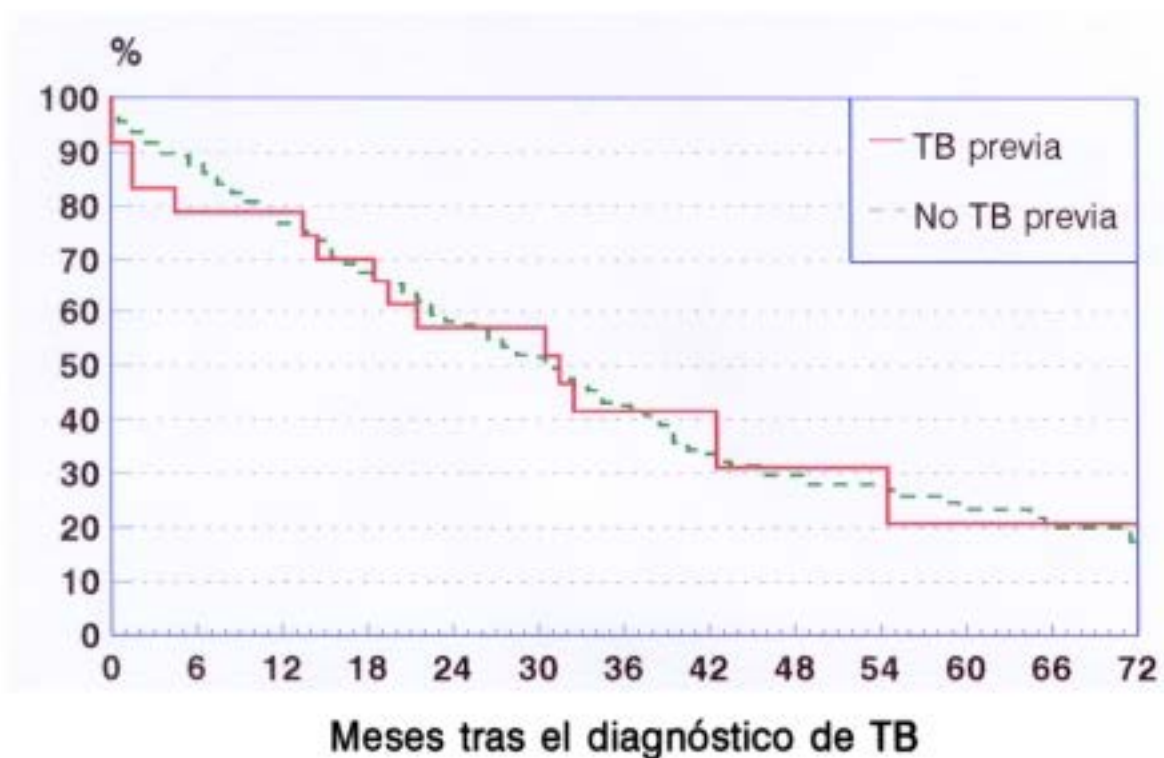
Log rank, $p=0,18$

Figura 32. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la demora diagnóstica



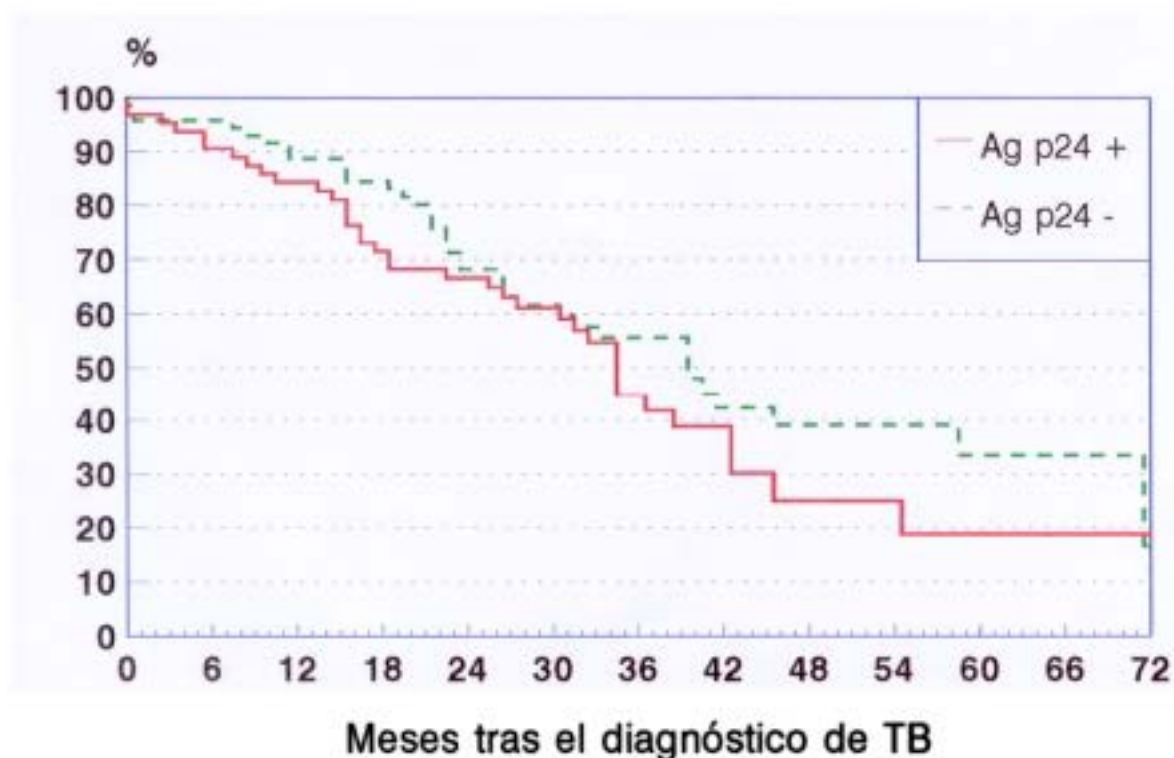
Log rank, $p=0,73$

Figura 33. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del antecedente de tuberculosis previa



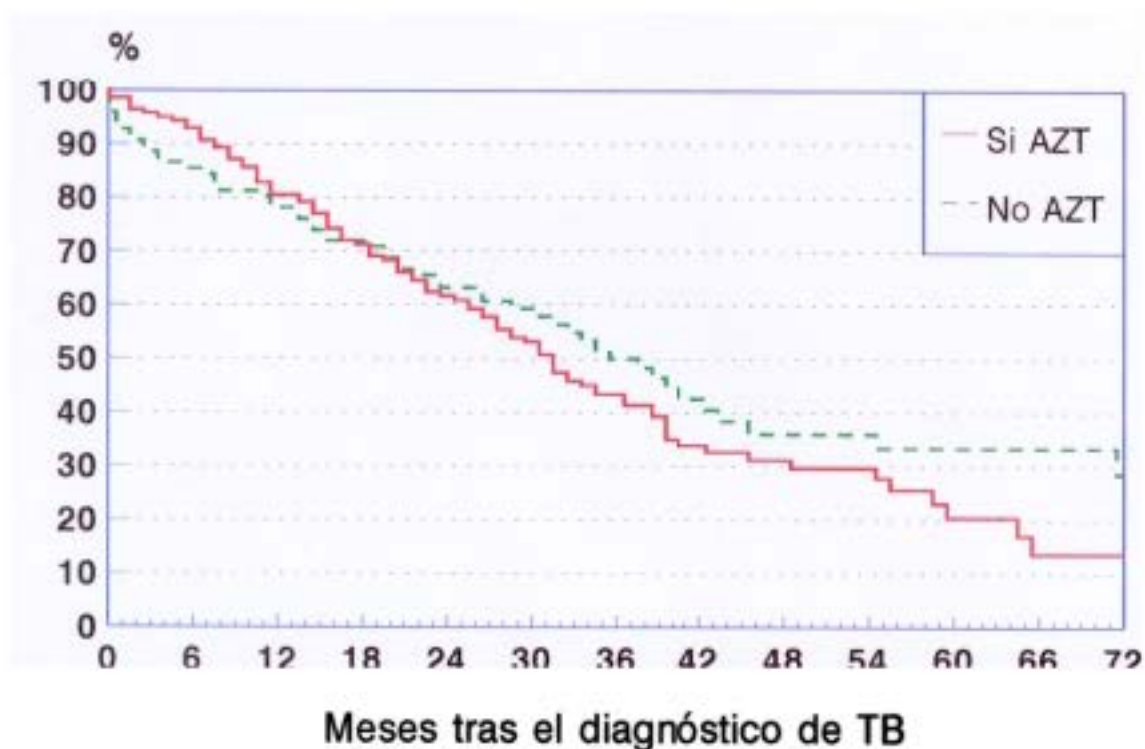
Log rank, $p=0,7$

Figura 34. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la positividad del Ag p24 al diagnóstico.



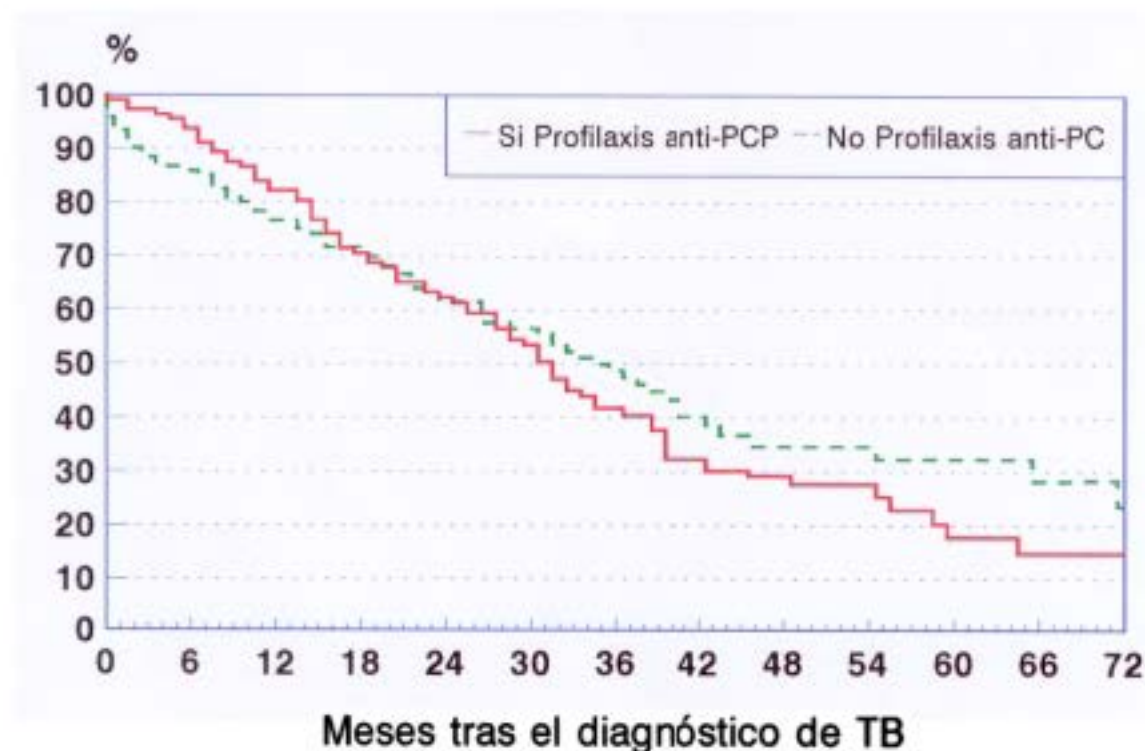
Log rank, $p=0,23$

Figura 35. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del uso previo de zidovudina (AZT)



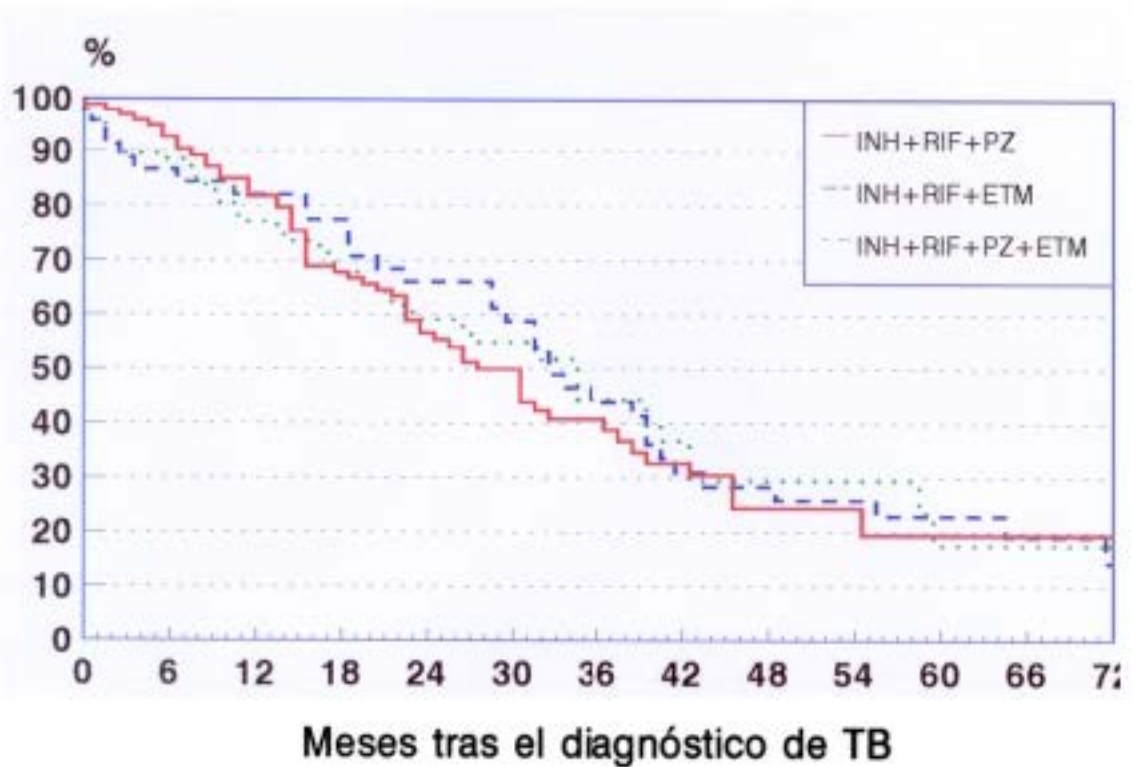
Log rank, $p=0,26$

Figura 36. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del uso previo de profilaxis anti-Pneumocistis



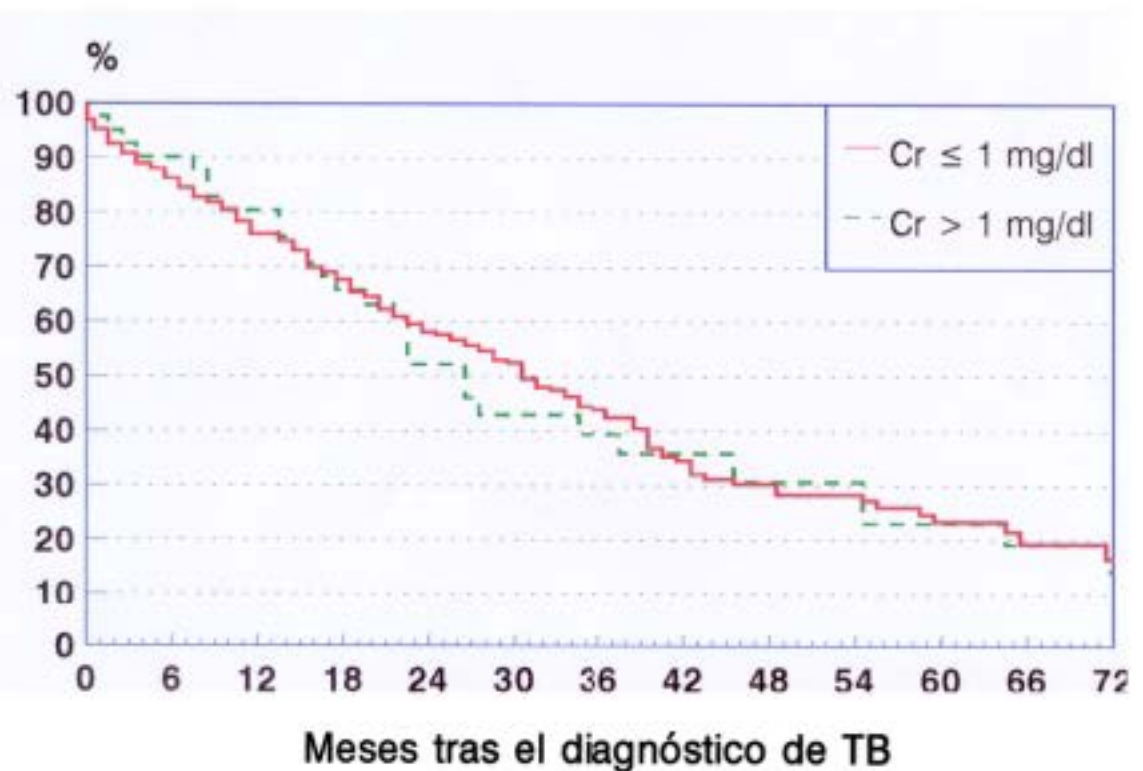
Log rank, $p=0,36$

Figura 36. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del régimen farmacológico utilizado



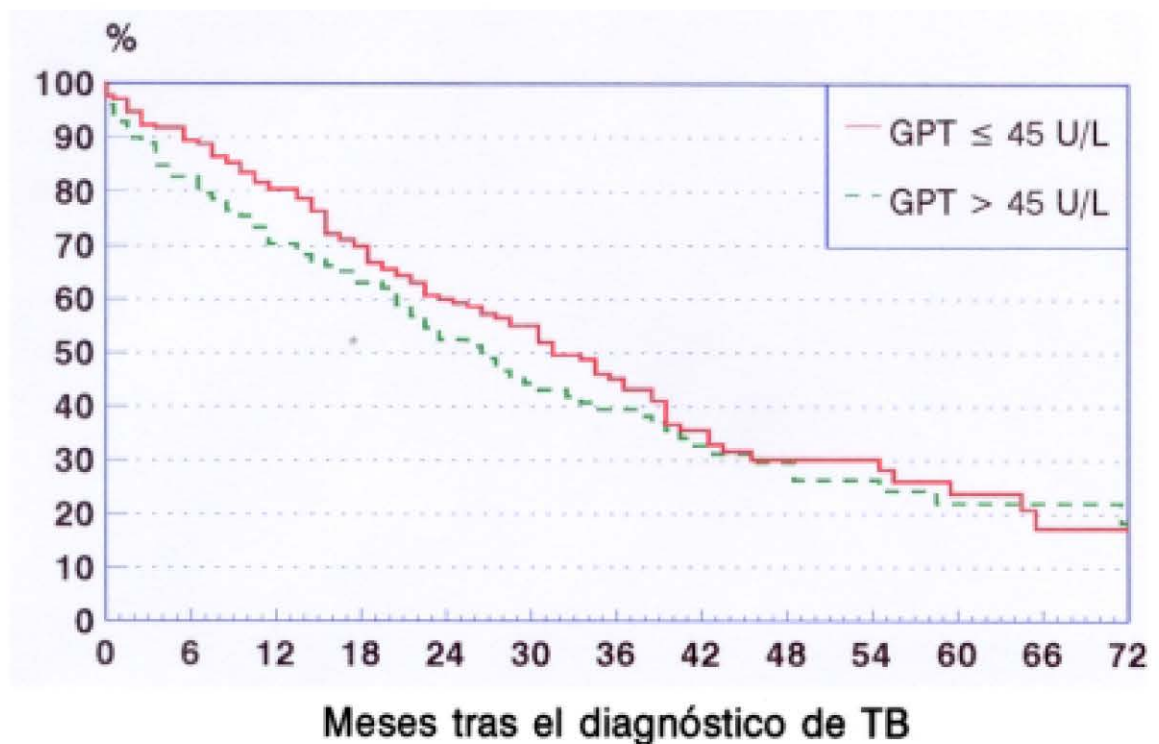
Log rank, $p=0,83$

Figura 38. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la creatinina al diagnóstico



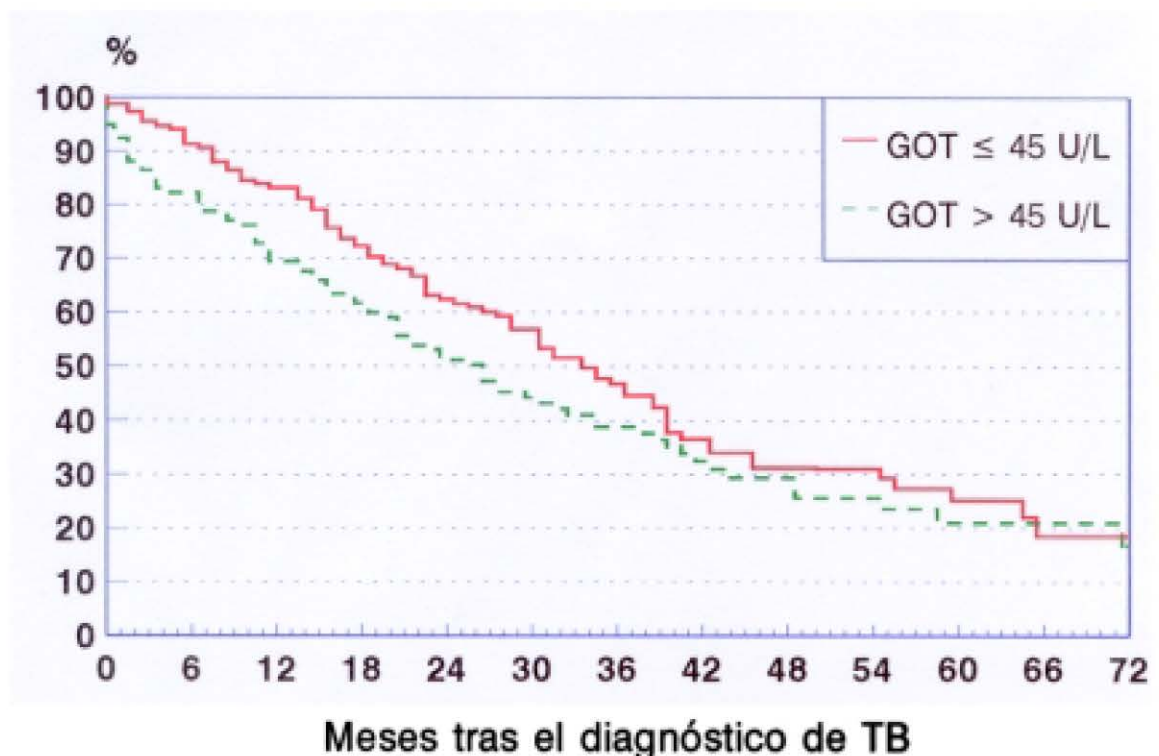
Log rank, $p=0,98$

Figura 39. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la GPT al diagnóstico



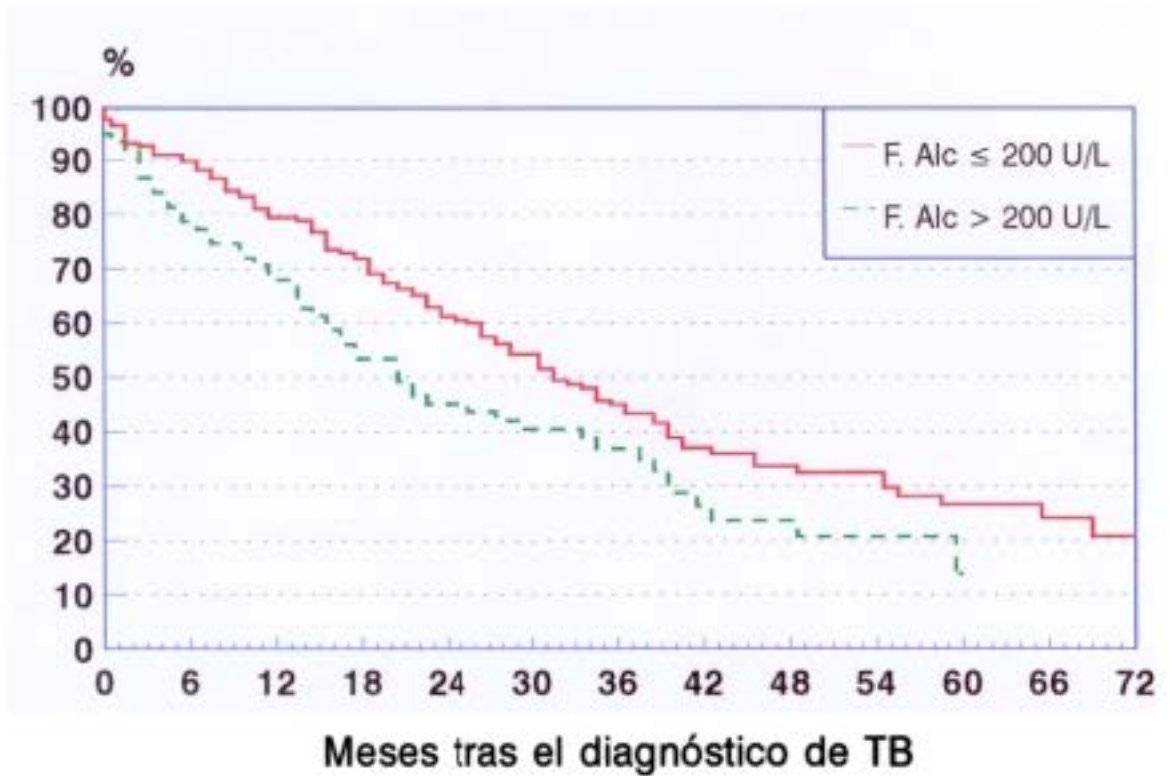
Log rank, $p=0,47$

Figura 40. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la GOT al diagnóstico



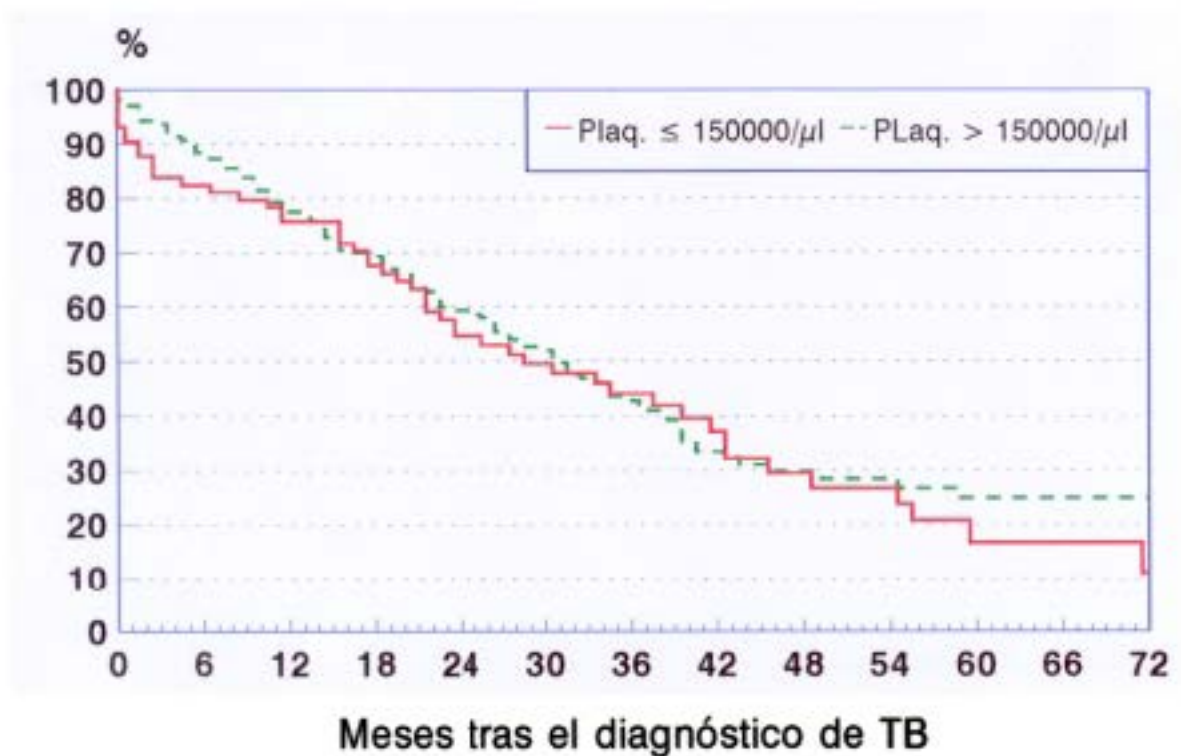
Log rank, $p=0,16$

Figura 41. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la fosfatasa alcalina al diagnóstico



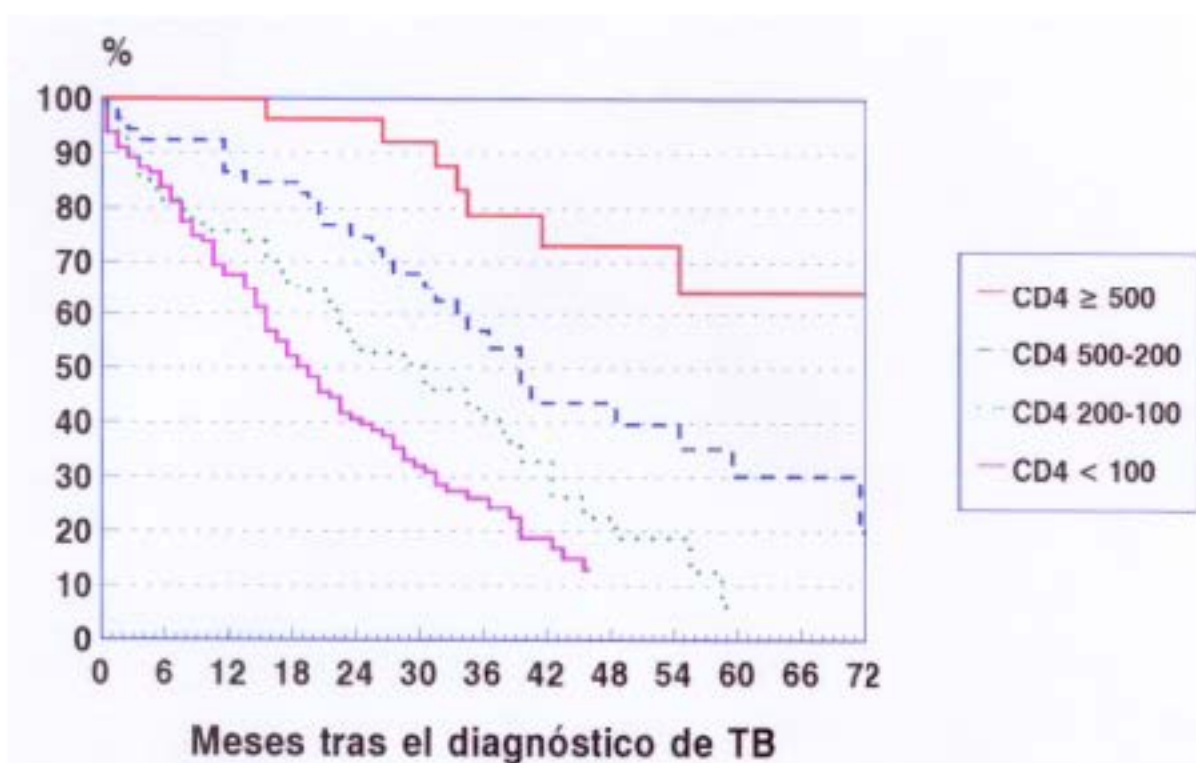
Log rank, $p=0,05$

Figura 42. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento plaquetario al diagnóstico



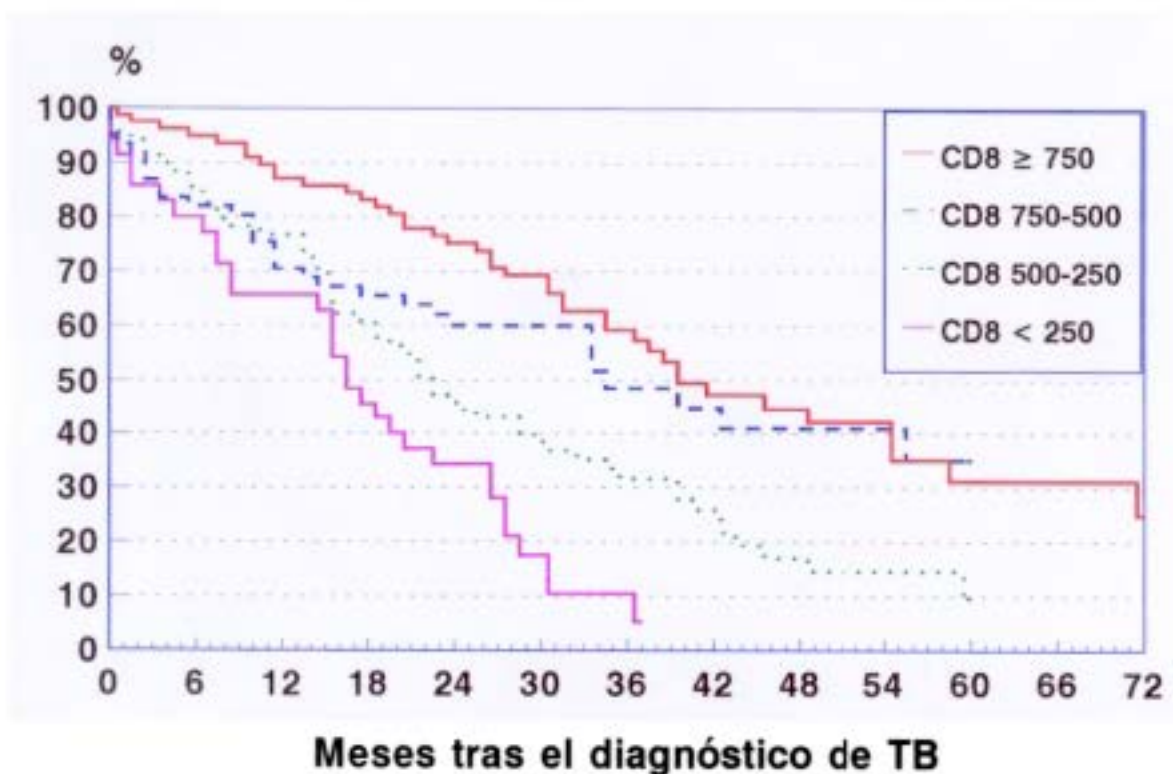
Log rank, $p=0,77$

Figura 43. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento de CD4+



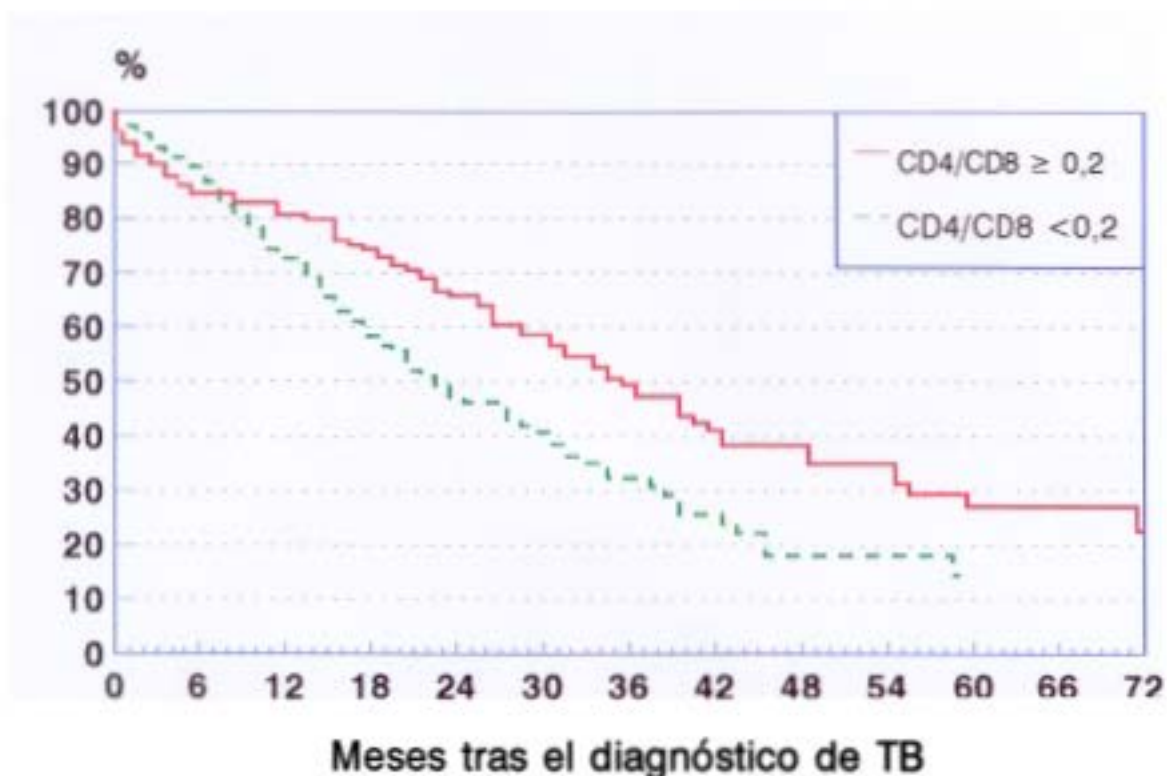
Log rank, $p < 0,00001$

Figura 44. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento de CD8+



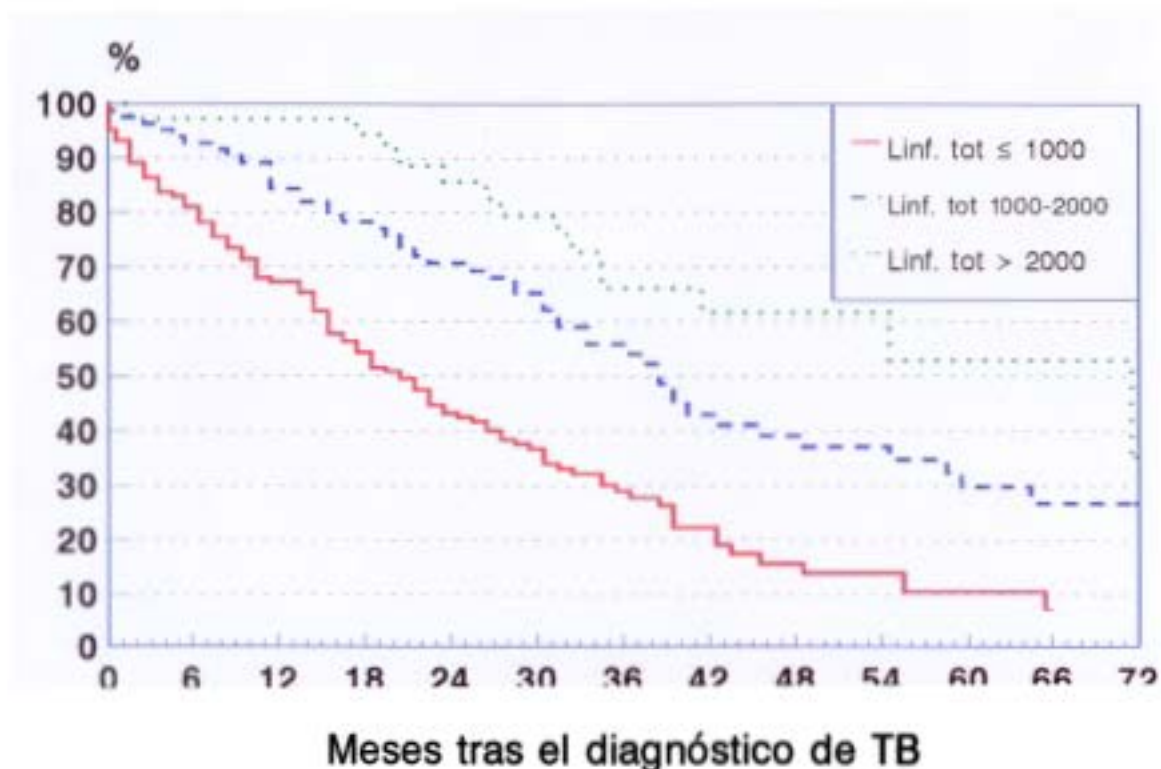
Log rank, $p < 0,00001$

Figura 45. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del cociente CD4/CD8



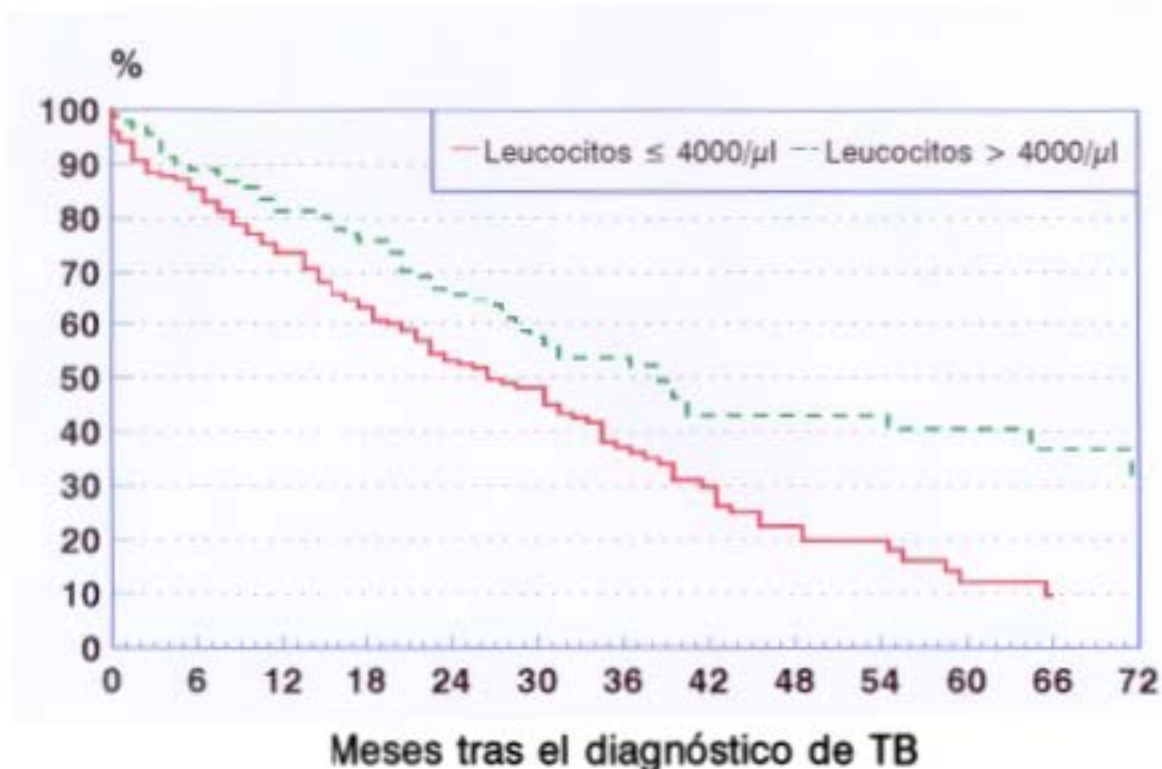
Log rank, $p=0,007$

Figura 46. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento de linfocitos totales al diagnóstico



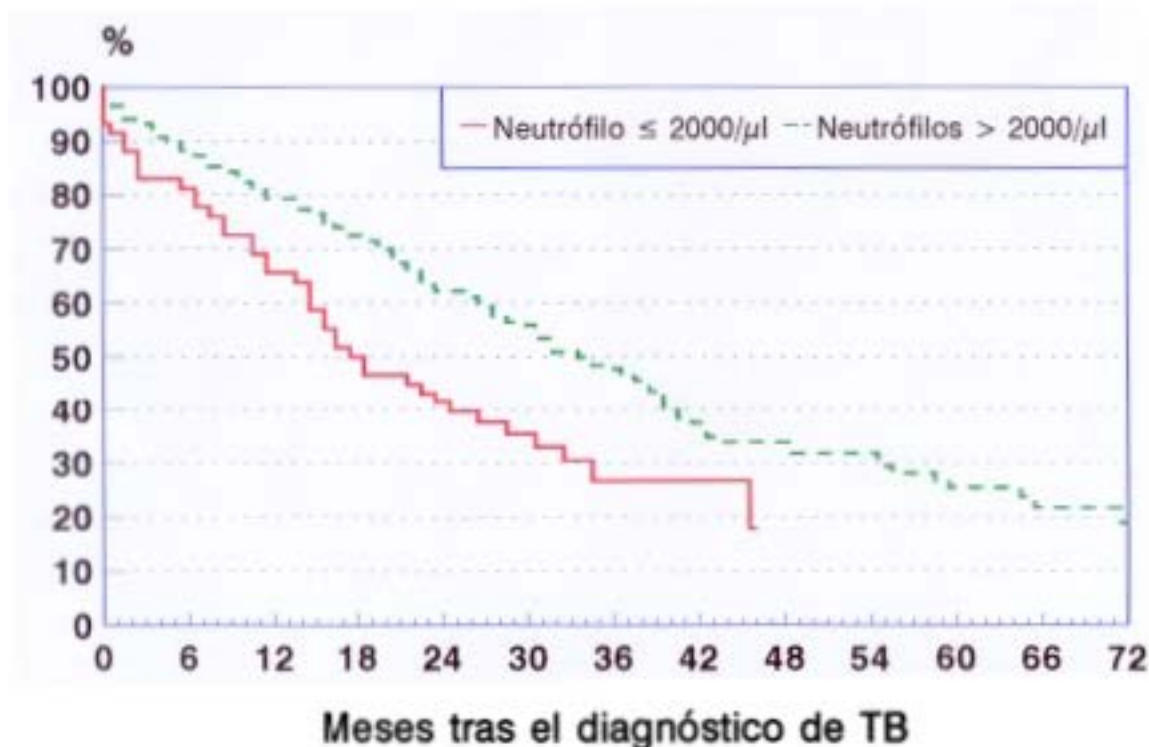
Log rank, $p<0,00001$

Figura 47. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento de leucocitos al diagnóstico



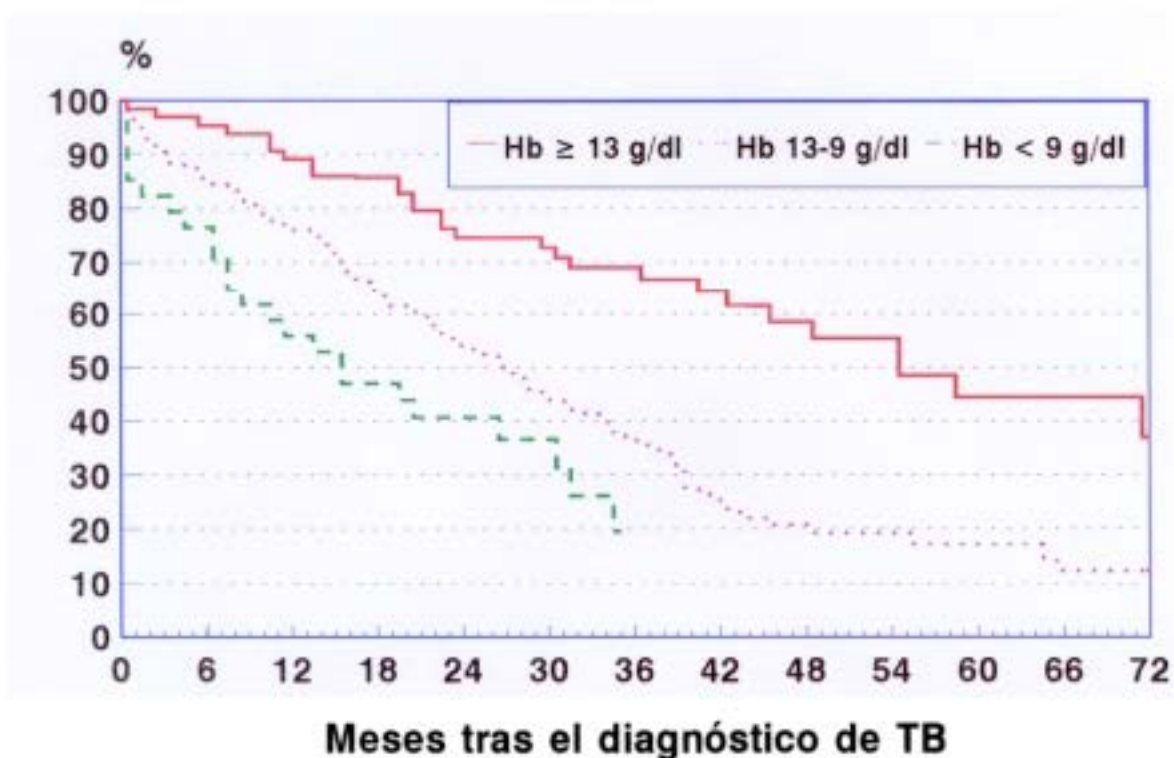
Log rank, $p=0,006$

Figura 48. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del recuento de neutrófilos al diagnóstico



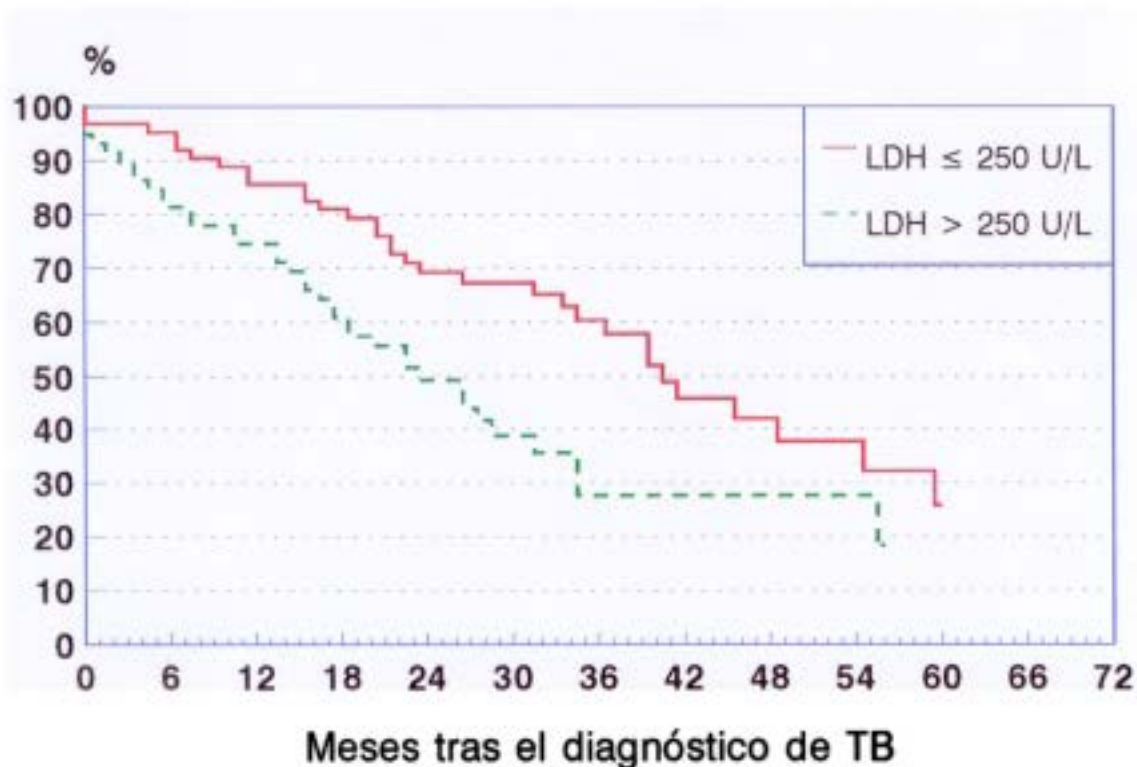
Log rank, $p=0,008$

Figura 49. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la hemoglobina al diagnóstico



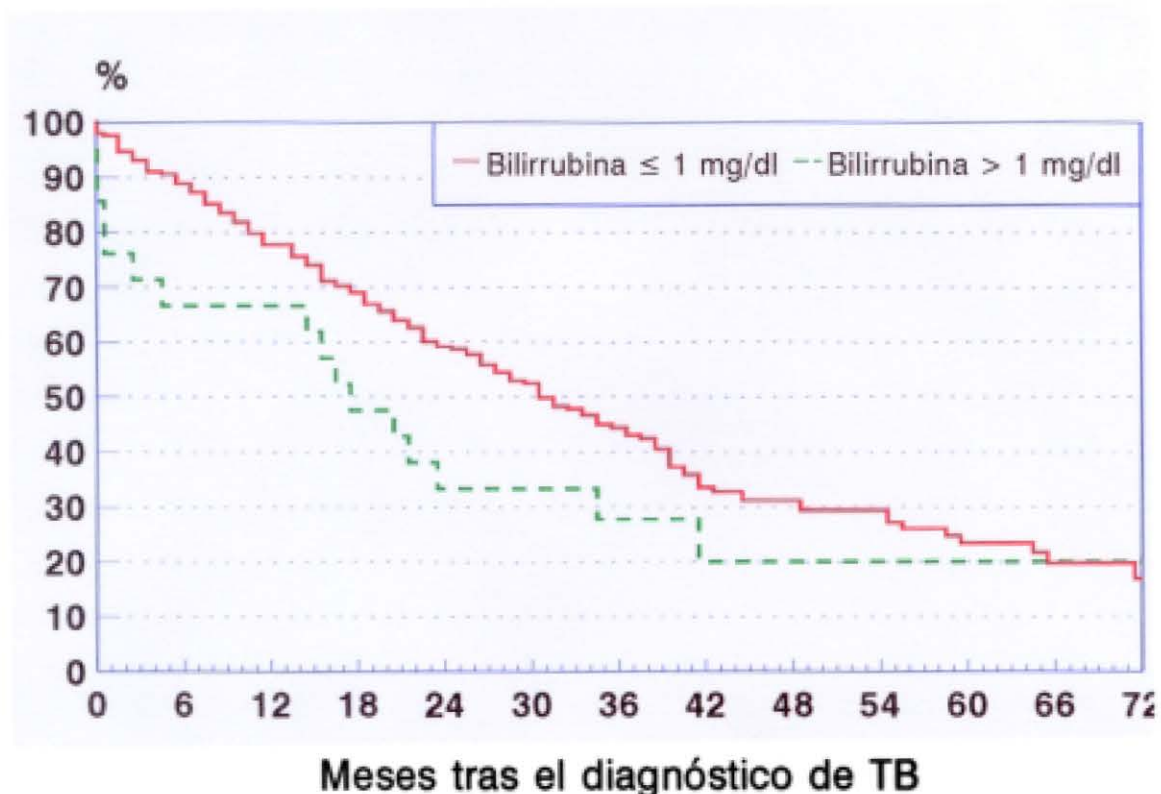
Log rank, $p < 0,0000$

Figura 50. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la LDH al diagnóstico



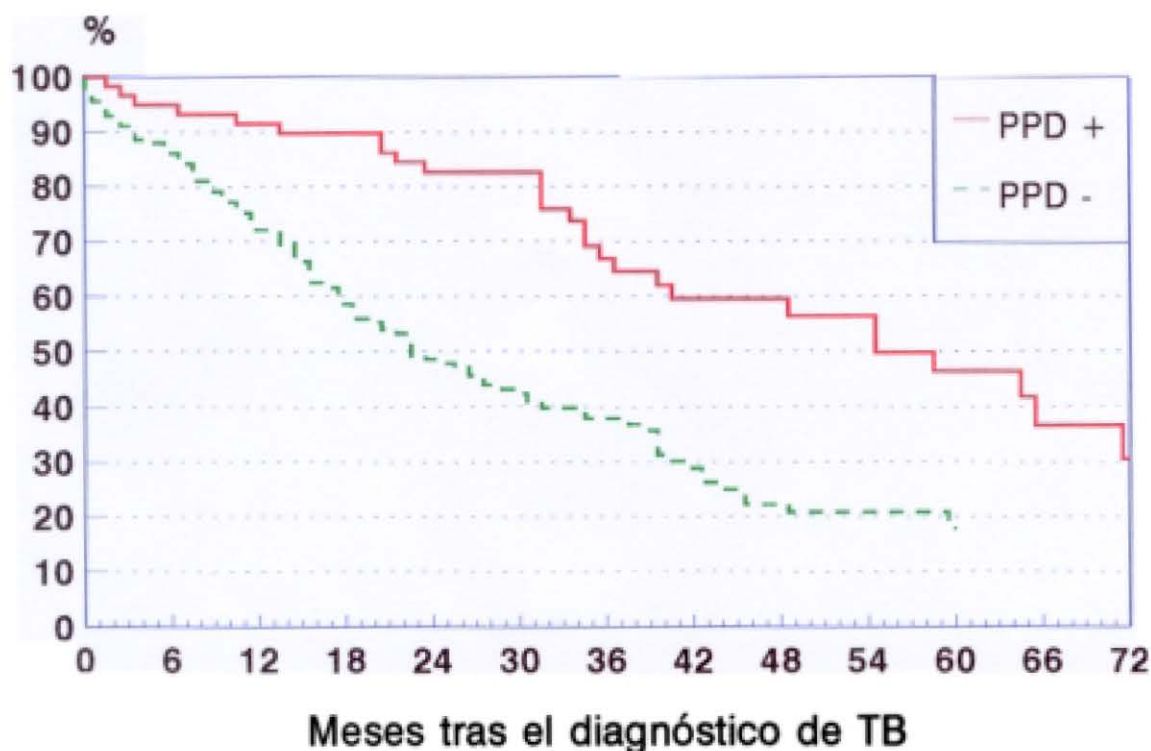
Log rank, $p = 0,009$

Figura 51. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la bilirrubina al diagnóstico



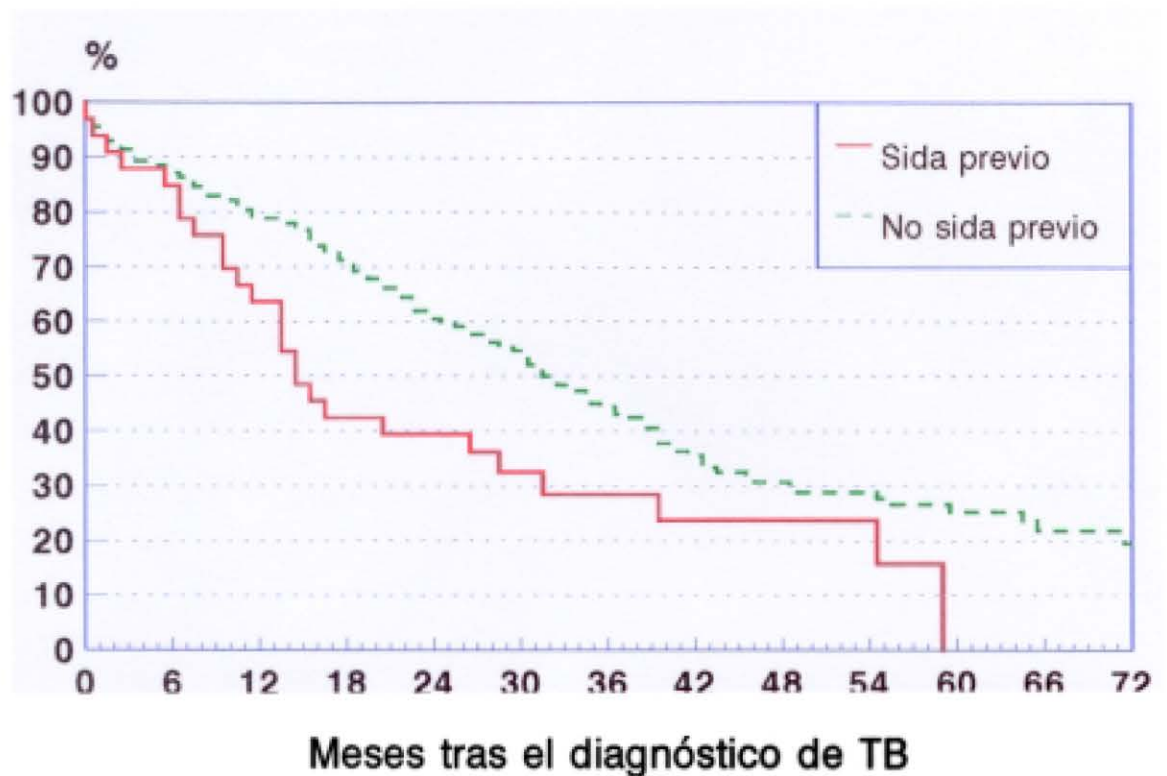
Log rank, $p=0,26$

Figura 52. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la respuesta cutánea al PPD



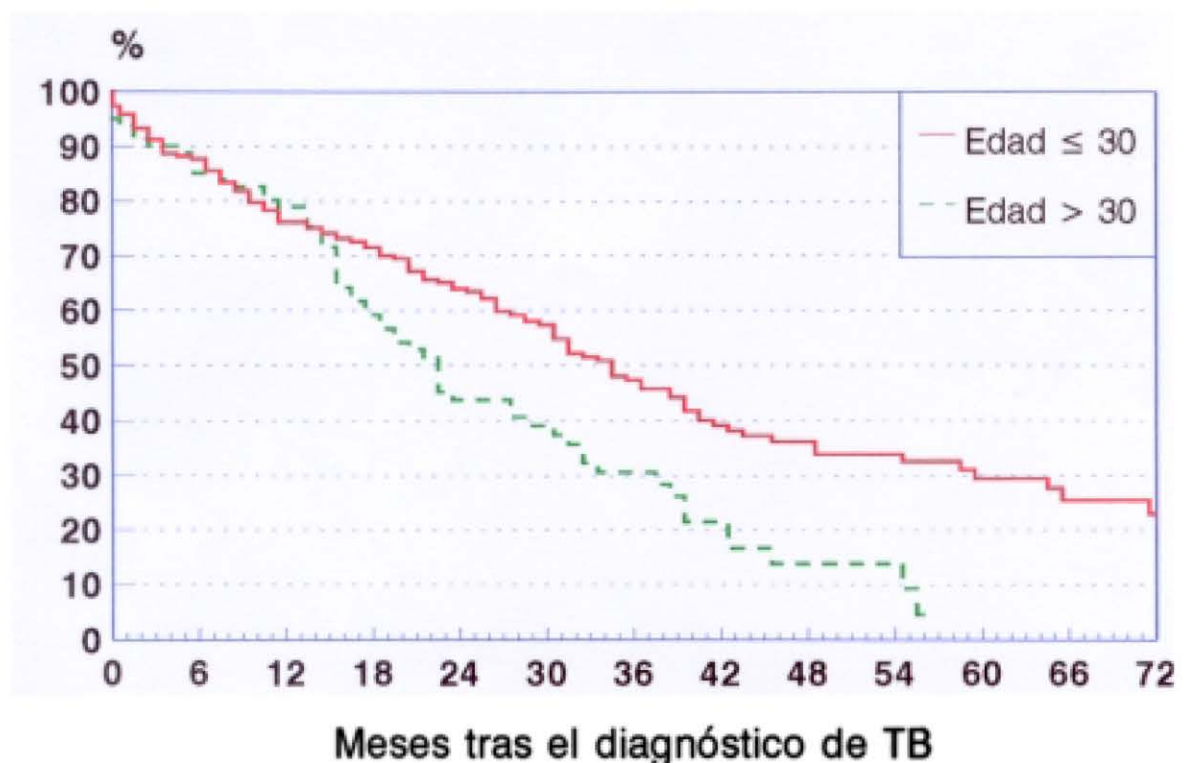
Log rank, $p=0,00006$

Figura 53. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función del antecedente de sida



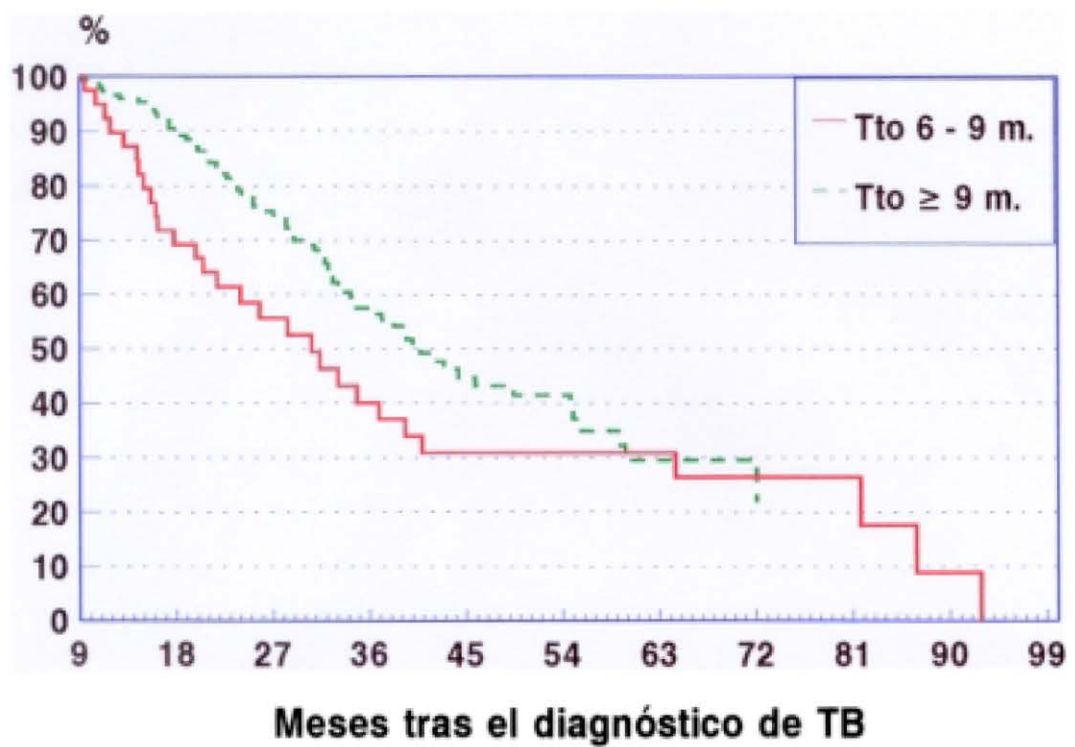
Log rank, $p=0,01$

Figura 54. Supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis en función de la edad al diagnóstico



Log rank, $p=0,0007$

Figura 55. Supervivencia de los pacientes tratados en función de la duración del tratamiento



Breslow, $p=0,009$

VIII. DISCUSSION

VIII. DISCUSION.

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

Es conocida la elevada frecuencia con que los pacientes con sida desarrollan tuberculosis en regiones que, como la nuestra, presentan tasas elevadas de infección tuberculosa. La prevalencia hallada en este estudio (24% si no se considera a la tuberculosis pulmonar como evento definitorio de sida o 29% cuando sí se aplica este criterio) es muy superior a la descrita en otros países industrializados (2-4% en EEUU [10, 375]; 2-13% en Europa Occidental [16, 139, 189, 316, 337, 404]). Aunque la prevalencia hallada es menor, sin embargo, al 30-45% que los estudios epidemiológicos han encontrado en España [274, 409], la diferencia puede explicarse por haber restringido en este estudio el diagnóstico de tuberculosis a la presencia de un cultivo positivo, no considerándose, por tanto, aquellos episodios de tuberculosis cuyo diagnóstico ha sido exclusivamente histológico, clínico o por visualización de micobacterias sin confirmación en un ulterior cultivo. Tampoco se han considerado a los pacientes con un diagnóstico de tuberculosis realizado en otro centro cuando no se dispuso del resultado de los cultivos. De haberse incluido estos pacientes, la prevalencia se hubiera incrementado en un 30-50%, alcanzando las cifras de los registros epidemiológicos.

Cabe destacar la coincidencia de las cifras de prevalencia en los 2 centros en los que se realizó el estudio (tablas 9 y 10). Ambos centros atienden un volumen de población similar, con características sociodemográficas equiparables, lo que apoya la afirmación de que esta menor prevalencia no se debe a deficiencias en la exhaustividad de la información recogida.

Las diferencias demográficas encontradas al comparar los tuberculosos infectados por VIH con los que no lo están (tabla 4), únicamente reflejan las características de la población infectada por el VIH y no deberían interpretarse como una peculiaridad de la tuberculosis en ellos, como se desprende de la ausencia de diferencias en la comparación de la distribución por edad y sexo con el total de enfermos de sida diagnosticados en Madrid en el mismo período (tabla 5).

Hay que destacar, no obstante, la asociación entre tuberculosis e historia de consumo de drogas intravenosas. Este hecho se había descrito ya en poblaciones con sida en las que la adición a drogas intravenosas era poco frecuente [375], pero resulta significativo incluso al analizarse en una población con sida en la que este antecedente es el principal factor implicado en la adquisición del VIH (tabla 5, figura 3). También existe una mayor frecuencia de tuberculosis entre los pacientes infectados por el VIH mediante transmisión heterosexual, aunque ello puede deberse a que este colectivo tiene frecuentemente contacto con el de adictos a drogas (la mayor parte corresponde a parejas

sexuales de ADVP). Por contra, los varones homosexuales tienen una prevalencia de tuberculosis significativamente menor que la de otros grupos de riesgo, aunque incluso para este grupo se puede estimar una incidencia anual de tuberculosis al menos 20 veces superior a la de la población general de Madrid.

Uno de los principales problemas en el seguimiento epidemiológico de las enfermedades relacionadas con el sida, radica en el hecho de que los registros se basan en la declaración de la primera enfermedad que clasifica al paciente como sida, infravalorando la frecuencia de enfermedades que se presentan en pacientes en fases avanzadas de la infección, cuando ya han sido diagnosticados de sida con anterioridad. En el caso concreto de la tuberculosis, de acuerdo a los datos recogidos por nosotros y utilizando la definición actual de sida que incluye a las tuberculosis pulmonares, sólo una pequeña proporción de casos (entre un 8 y un 17%) quedarían fuera de estos registros al producirse en pacientes diagnosticados de sida con anterioridad, por lo que los registros de declaración de casos de sida son una buena ayuda en el seguimiento de las tendencias epidemiológicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH de nuestro entorno.

El hecho de que la tuberculosis sea habitualmente la primera manifestación del sida, refuerza la necesidad de un diagnóstico precoz de la infección por VIH, en fases asintomáticas, para poder desarrollar políticas adecuadas de prevención y control de

la tuberculosis.

El impacto que puede tener la nueva definición de sida, al incluir a la tuberculosis pulmonar, sobre las cifras de sida registradas en nuestra población está siendo objeto de un seguimiento exhaustivo [68]. En nuestra serie, si se hubiera aplicado retrospectivamente este criterio, sólo 59 de los 84 pacientes con tuberculosis exclusivamente pulmonar hubieran tenido que ser añadidos a los 908 casos de sida diagnosticados entre ambos hospitales (lo que supone un incremento de un 6% aproximadamente), ya que una tercera parte de los pacientes con tuberculosis pulmonar cumplían criterios de sida al presentar otros supuestos. Este impacto es menor del que se ha estimado para el total nacional (17%) [68], posiblemente porque en nuestro estudio se incluyen como diagnósticos alternativos simultáneos aquellos producidos dentro del primer mes tras el diagnóstico de tuberculosis.

2.- ASPECTOS CLINICOS

A pesar de ser la tuberculosis la primera enfermedad indicadora de sida en la mayoría de los pacientes, se presenta preferentemente en aquellos con un intenso grado de inmunodeficiencia (mediana de linfocitos CD4+ 120/mm³). Este concepto ha sido con frecuencia mal interpretado al utilizarse

erróneamente la media como medida de centralización para los linfocitos CD4+, lo que debido a su distribución asimétrica sobreestima la cifra de linfocitos CD4+ en una población [277, 329].

Nuestro estudio confirma también el hecho de que los pacientes con tuberculosis extrapulmonar tienen globalmente una situación inmunológica más deteriorada (105 linfocitos CD4+/mm³ como mediana, frente a 180/mm³ en los pacientes con tuberculosis exclusivamente pulmonar). Sin embargo, la relevancia clínica de esta diferencia es escasa, como se demuestra posteriormente al no evidenciarse diferencias en la supervivencia tras un episodio de uno u otro tipo de tuberculosis. También es escaso su valor para discriminar la situación evolutiva de un paciente dado, pues múltiples pacientes muy inmunodeprimidos presentan una tuberculosis exclusivamente pulmonar, y en algunos casos, la tuberculosis diseminada se produce en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ por encima de 500/mm³. Esta escasa capacidad discriminativa de la fase evolutiva de la infección por VIH que muestra la división de pacientes con tuberculosis en "pulmonar" o "extrapulmonar" respalda la decisión recientemente aceptada por los CDC [88] y otros organismos internacionales [428] de no clasificar de forma diferente a los enfermos con una u otra forma clínica de tuberculosis.

La tuberculosis se presentó en más de la mitad de los casos conjuntamente con una o más enfermedades relacionadas con el

sida, lo que puede dificultar su diagnóstico y ampliar el ya de por sí variado espectro de manifestaciones clínicas.

Así, la mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico sobrepasa un mes en la mitad de los pacientes. Como ya ha sido descrito previamente por otros grupos españoles, ello se debe entre otros motivos, a la presencia de formas extrapulmonares (el diagnóstico fue más rápido en los pacientes con afectación pulmonar) y al gran número de diagnósticos alternativos que en estos pacientes pueden originar una sintomatología similar [64, 66], y no parece relacionado con la existencia de un bajo índice de sospecha como ha sido referido por algunos autores americanos [159].

La fiebre es prácticamente constante, aunque puede estar ausente hasta en el 10% de los casos, lo que coincide con lo descrito en sujetos infectados por VIH con tuberculosis [33, 223, 367], y difiere de lo descrito en la población no infectada por VIH, donde la fiebre puede estar ausente en el 34-64% de los casos [33, 367]. Aunque se ha descrito que esto se puede deber fundamentalmente a la mayor frecuencia de fiebre en los casos de tuberculosis diseminada [223], también se observa en los casos de tuberculosis exclusivamente pulmonar.

En nuestros pacientes, al igual que en la mayor parte de las series publicadas [1, 16, 65, 139, 142, 144, 291], la afectación pulmonar es la más frecuente (78%) aunque habitualmente la

tuberculosis no se circunscribe a los pulmones y afecta simultáneamente otros órganos. Es esta elevada frecuencia de diseminación lo que la diferencia de la tuberculosis en los pacientes inmunocompetentes.

Así, por ejemplo, diversos estudios realizados antes de la aparición de la epidemia de sida mostraban de forma uniforme una frecuencia de tuberculosis miliar de un 1,3% del total de tuberculosis [78, 79, 344] y ninguno de los 98 pacientes VIH negativos utilizados como controles presentaba este patrón. Esto contrasta con la elevada frecuencia de tuberculosis miliar en nuestra serie (62 pacientes; 22% del total), que es similar a lo descrito en los pacientes tuberculosos con infección por VIH [208, 367].

Cuando la tuberculosis se localiza fuera del pulmón, son los ganglios linfáticos el lugar más frecuentemente afectado. En 93 pacientes (34% del total) esta localización se confirmó mediante cultivo de *M. tuberculosis*, sin embargo en otros 51 casos en los que no se realizó punción y cultivo de las adenopatías, el clínico consideró a estas relacionadas con la tuberculosis, lo que supone un 52% del total de tuberculosis.

La mayor frecuencia de afectación del sistema nervioso central en la tuberculosis es también un elemento diferenciador en los pacientes con infección por VIH. El 10% encontrado en nuestros pacientes coincide con la frecuencia hallada en otra

gran serie de dos hospitales madrileños [37]. La mortalidad por tuberculosis en los pacientes con afectación del sistemas central (21%) es mucho mayor que en los tuberculosos sin esta afectación, pero no se diferencia de lo descrito en la población general, donde se han descrito unas tasas de mortalidad entre el 10 y el 30% [150, 219, 299, 334, 434]. Sin embargo, en los pacientes con infección por VIH, la supervivencia a largo plazo tras una tuberculosis del sistema nervioso central no se diferencia significativamente de la del resto de tuberculosos (figura 7), lo que probablemente se deba a que la supervivencia se relaciona más con la situación inmunológica al diagnóstico que con la localización de la tuberculosis (véase el apartado de aspectos pronósticos).

Aunque se ha descrito que entre un 20 y un 40% de los pacientes con tuberculosis e infectados por VIH presentan hemocultivos positivos [23, 45, 137, 278, 366], sólo se constató en 9 pacientes de nuestra serie, debido probablemente al escaso uso del hemocultivo antes de la introducción de los métodos radiométricos (BACTEC), y a que los hemocultivos para micobacterias sólo se realizan de una forma sistemática en nuestros hospitales para aquellos pacientes con fiebre de origen desconocido.

Una manifestación extrapulmonar atípica es la formación de abscesos tuberculosos. Lupatkin y colaboradores los encuentran en el 12% de las tuberculosis asociadas al sida en un período de

2 años [247], aunque la presencia de abscesos tuberculosos se suele describir en la literatura en forma de casos únicos o pequeñas series. En los pacientes estudiados por nosotros pudimos apreciar la existencia de estos abscesos, generalmente en el seno de una tuberculosis diseminada (3 abscesos esplénicos, 3 abscesos hepáticos, 2 abscesos cutáneos y un absceso parafaríngeo).

3.- ASPECTOS DIAGNOSTICOS

El principal reto que afronta el diagnóstico de la tuberculosis es el de la rapidez con la que se consigue.

La visualización de los bacilos ácido-alcohol resistentes sigue siendo el método más rápido y barato, con una especificidad aceptable. Su principal problema puede ser la falta de sensibilidad. En nuestros pacientes, la sensibilidad de las muestras de esputo (con recogida seriada de 3 muestras en diferentes días) alcanzó el 82%, lo que concuerda con lo publicado por otros autores aunque la variabilidad entre estudios es grande [139, 146, 218, 232, 240, 241, 259, 316, 343, 367, 375]. También la sensibilidad de la baciloscopia en muestras de ganglio linfático es buena (86%), lo que le convierte en el órgano diana de elección cuando no se puede obtener una muestra de esputo o esta es negativa. A este respecto, Moreno et al. han

comunicado que la punción de adenopatías es el abordaje más rentable para el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes con sida que presentan un infiltrado pulmonar difuso [284]. Incluso, se puede alcanzar una alta rentabilidad diagnóstica con el estudio microbiológico de las muestras obtenidas por aspiración de adenopatías palpables aunque sin claros signos patológicos, tal y como han mostrado Pithie y colaboradores, quienes encontraron *M. tuberculosis* en 20 de 28 pacientes con infección por VIH y sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopias negativas en el esputo [324].

La sensibilidad de otras muestras es claramente inferior, pero con ellas se consigue que tan solo un 19% de los pacientes quede sin diagnóstico mediante la utilización de la tinción y visualización microscópica.

El diagnóstico radiológico de la tuberculosis es habitualmente difícil. En un estudio realizado por Woodring y colaboradores en pacientes sin infección VIH y con tuberculosis, sólo el 59% de los pacientes fueron correctamente diagnosticados de tuberculosis por los hallazgos radiológicos [431]. Las principales causas de confusión fueron la presencia de infiltrados en campos medios o bases y la interpretación de lesiones fibróticas como residuales.

En los pacientes con infección por VIH, el espectro de lesiones radiológicas se amplía, desde la ausencia de lesiones

radiográficas [153, 177, 241, 291, 310] a la presencia de infiltrados intersticiales bilaterales [94, 228, 241, 349], incluyendo los patrones clásicamente atribuidos a la tuberculosis [241, 396].

Entre los pacientes que en nuestro estudio presentaban tuberculosis con afectación pulmonar confirmada microbiológicamente, el 14% mostraban una radiografía de tórax normal. Este fenómeno es común cuando se describen los hallazgos radiológicos en pacientes tuberculosos con infección por VIH. La primera referencia específica a este suceso fue la comunicación por Pedro-Botet en 1992 de 3 pacientes VIH positivos con tuberculosis pulmonar y radiografía de tórax normal [310]. Posteriormente diversas series han confirmado que no se trata de un fenómeno aislado sino que ocurre entre el 10 y el 23% de estos pacientes [153, 177, 241, 291].

Otra peculiaridad es la elevada frecuencia con la que encontramos un patrón miliar en la radiografía de tórax (29%), en claro contraste con el hecho de que ninguno de los 98 pacientes consecutivos sin infección por el VIH lo presentaban.

Aunque sólo un 10% de nuestros pacientes presentaron derrame pleural, esta frecuencia fue superior a la de los controles. Este aspecto es controvertido en la literatura, y mientras algunos autores encuentran una prevalencia de derrame pleural significativamente mayor en pacientes VIH positivos [33, 349],

otros no encuentran diferencias e incluso aprecian mayor frecuencia de derrame en los pacientes seronegativos [241, 367]. Jones ha observado que la frecuencia de derrame es mayor en los pacientes VIH positivos con una mejor situación inmunológica (10% en los pacientes con menos de 200 CD4+/mm³ vs. 28% con más de 200 CD4+/mm³) [208]. Un hallazgo parecido refiere Long cuando no encuentra ningún paciente con derrame entre 10 tuberculosos con sida previo frente a 6 derrames (11%) de 56 pacientes VIH positivos sin sida [241].

Parte de esta confusión podría estar justificada por considerar al derrame pleural como un único evento cuando realmente puede reflejar situaciones muy distintas. De una parte, la afectación pleural puede encontrarse en el seno de una tuberculosis primaria. En estos casos habitualmente no hay afectación parenquimatosa simultánea y la baciloscopia suele ser negativa [266]. De otra parte, la afectación pleural puede ser consecuencia de reactivación, de diseminación ulterior o de afectación por contigüidad desde lesiones pulmonares [14, 211]. En pacientes con infección por VIH es más frecuente la coexistencia de lesiones pulmonares [13, 340]. El hecho de que más del 90% de nuestros pacientes con derrame pleural presentaran afectación parenquimatosa favorece esta idea.

La positividad de la reacción cutánea a la tuberculina (PPD) está claramente relacionada con la situación inmunológica [144, 207, 208, 259, 367, 375], debido a la presencia de anergia, que

es más frecuente cuanto más avanzada esta la infección por VIH.

En nuestro estudio menos de un tercio de los pacientes con tuberculosis presentaron una reacción positiva frente al PPD. La frecuencia de falsos negativos (PPD negativo en un paciente tuberculoso) llegó al 94% en los pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+/mm³. Más llamativo es el hecho de que incluso entre los pacientes con una situación inmunológica relativamente conservada (CD4+ > 500/mm³) casi un 40% de los pacientes presentaban anergia (manifestada por la negatividad del PPD), lo que supone la existencia de alteraciones inmunológicas cualitativas previas a la depleción cuantitativa de los linfocitos CD4+.

4.- ASPECTOS TERAPEUTICOS

Hemos encontrado una respuesta clínica igualmente buena en los pacientes tuberculosos con infección por VIH que fueron tratados con pautas de 6 o 9 meses de duración. Sin embargo, los pacientes tratados al menos durante 9 meses tenían una tasa de recidiva significativamente menor (3.5%; 1.7 recidivas por 100 pacientes-año) que la encontrada en pacientes tratados de 6 a 9 meses.

Mediante análisis multivariante, la duración del tratamiento y la presencia de una inmunodepresión intensa (indicada por un

recuento de linfocitos CD4+ menor de 100 por milímetro cúbico) fueron predictores independientes de un mayor riesgo de recidiva.

Dada la baja frecuencia de recidivas entre aquellos pacientes que completan 9 meses de tratamiento (comparable a la descrita para pacientes inmunocompetentes), en los pacientes con infección por VIH no es necesario realizar un tratamiento de mantenimiento posteriormente.

La tasa de recidiva de tuberculosis en los pacientes no inmunodeprimidos que recibe tratamiento durante 6 o 9 meses ha oscilado entre el 0 y el 7% en diferentes estudios [67, 193, 216, 315, 373, 372]. Así, en la población general actualmente se recomienda mantener el tratamiento durante sólo 6 meses [11, 92].

Pocos artículos han documentado la tasa de recidiva tras tratamiento antituberculoso en los pacientes con infección por VIH [209, 216, 315, 316, 375]. La tasa de recidiva oscila en ellos entre 0 y 4,7% por 100 pacientes-año para los pacientes tratados durante 9 o 12 meses, pero en estos estudios tanto el número de pacientes incluidos como su seguimiento fueron escasos. El Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (promovido por los CDC) recomendó en 1993 que el tratamiento antituberculoso se prolongara en los pacientes con infección por VIH durante al menos 9 meses [92], aunque reconocía que su recomendación se basaba en consideraciones especulativas ante la falta de ensayos clínicos que definieran si un régimen de 6 meses

era adecuado para estos pacientes. Tan sólo un año después, y utilizando las mismas evidencias que los CDC habían considerado como insuficientes, la Sociedad Americana de Tórax (ATS), publica unas recomendaciones diferentes y aconseja el tratamiento de 6 meses tanto en inmunocompetentes como en inmunodeprimidos [11].

Un ensayo clínico prospectivo publicado recientemente [315], tras comparar 6 y 12 meses de tratamiento para la tuberculosis pulmonar, encuentra una mayor frecuencia de recidivas en los pacientes VIH positivos asignados a la pauta corta, favoreciendo así la idea de que 6 meses de tratamiento podrían ser insuficientes para estos pacientes. Nuestro estudio confirma esta impresión y apoya además que 9 meses serían suficientes para tratar la tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar en los pacientes coinfectados por el VIH.

La duración del tratamiento fue el principal factor predictor de recidiva, presentando los pacientes tratados menos de 9 meses un riesgo 10,9 veces mayor tras ajustar por el recuento de linfocitos CD4+. Aunque existe una mayor tendencia a la recidiva de la tuberculosis en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ menor de 100/mm³, su transcendencia clínica sólo se hace evidente entre los pacientes tratados menos de 9 meses. Este hallazgo confirma que la afirmación de que 9 meses es tratamiento suficiente, es válida incluso para los pacientes con inmunodeficiencia más intensa.

Dos factores podrían limitar las conclusiones de este estudio:

Primero, su carácter retrospectivo. Sin embargo es justamente este carácter el que ha permitido un seguimiento completo, prolongado y con escasas pérdidas de seguimiento. La importante proporción de pacientes perdidos en estudios prospectivos con pacientes tuberculosos VIH positivos y que suele oscilar entre un 30-45% [175, 315] es el principal problema que afrontan a la hora de validar sus resultados [328]. Además, más de la mitad de los pacientes pudo seguirse hasta el momento de su fallecimiento, y se pudo realizar necropsia en una importante proporción.

Segundo, la duración del tratamiento se expresa como intervalos y no como cifras exactas (por ejemplo: más de 9 meses y 6 a 9 meses). Sin embargo, se debe destacar que ello se debe fundamentalmente al hecho de que la duración del tratamiento se calculó a efectos del análisis como el tiempo exacto (en meses de 30 días) transcurrido entre la primera y la última dosis. De este modo, un paciente que comienza tratamiento el día 1 de marzo y lo suspende el día 1 de diciembre, recibió tratamiento durante 9,2 meses. Esto se pone de manifiesto cuando se observa que el 50% de los pacientes tratados entre 6 y 9 meses excedieron en menos de 12 días los 6 meses (mediana 6,4 meses), y que la mitad de los que se trataron más de 9 meses en realidad no sobrepasaron esta cifra más allá de 6 días (mediana 9,2 meses).

Aunque los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento durante 6 o 9 meses, la causa de dicha duración del tratamiento en la mayoría de ellos fue el criterio del médico que inicialmente les diagnostica y trata la tuberculosis. Por otra parte, este criterio únicamente ha dependido, por lo que hemos podido analizar, de la distinta interpretación o conocimiento de las directrices marcadas por los distintos organismos nacionales o internacionales. Además, los pacientes que abandonaron el tratamiento después del sexto mes, pero que tenían una historia de cumplimiento malo o irregular no están incluidos en el grupo de pacientes que completaron tratamiento, sino en el de los pacientes que "abandonan tratamiento".

A pesar de ello, cuando en el análisis se excluyen los 9 pacientes que abandonaron el tratamiento por propia iniciativa antes del noveno mes pero tras completar adecuadamente 6 meses, los resultados son prácticamente superponibles.

Como ya es conocido [200, 417], el mal cumplimiento del tratamiento es el origen de la mayor parte de los fracasos del tratamiento. De hecho, en nuestro estudio hemos encontrado una reactivación de la tuberculosis en 26 de 36 pacientes que abandonaron el tratamiento antes de completar 6 meses. Lo que está menos claro es el papel que podría desempeñar el grado de cumplimiento para predecir la aparición de recidivas en los pacientes que completan al menos 6 meses de tratamiento. En

nuestra serie, el porcentaje de pacientes considerado por sus médicos como malos cumplidores fue similar entre los tratados 6 o 9 meses, y la calidad del cumplimiento no se identificó en el análisis multivariante como un predictor independiente del riesgo de recidiva.

Actualmente se conoce que la tuberculosis activa puede reflejar la reactivación de una infección previa latente o bien ser consecuencia de la progresión de una infección adquirida recientemente [5, 376, 377]. En nuestra población no podemos distinguir cual es el mecanismo predominante, puesto que no se ha realizado un estudio de las cepas mediante técnicas de biología molecular (RFLP). No obstante, el pequeño número de pacientes que presentan un segundo episodio de tuberculosis después de recibir tratamiento durante al menos 9 meses, a pesar de la elevada prevalencia de la enfermedad en nuestra zona, argumenta en contra de que la reinfección sea un mecanismo frecuente.

Cuando se tratan infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH, interesa no sólo conocer la respuesta inicial al tratamiento sino también si al tratarlas podemos mejorar la supervivencia de los pacientes. Perriens y colaboradores [315] no encontraron diferencias en la supervivencia de los pacientes con infección por VIH y tuberculosis que trataron durante 6 o 12 meses, pero en su estudio se perdieron de seguimiento una gran cantidad de

pacientes (35%) y el seguimiento tras terminar el tratamiento fue escaso (1 año), lo que limita la validez de esta conclusión [328]. Aunque nuestro estudio no está diseñado para determinar las modificaciones en la supervivencia inducidas por las intervenciones terapéuticas, cuando introducimos en el análisis a los pacientes que permanecen vivos 9 meses después del diagnóstico, hemos encontrado una mayor supervivencia entre los pacientes que cumplieron al menos 9 meses de tratamiento. Esta diferencia se mantiene incluso tras ajustar por el número de linfocitos CD4+ y el uso de tratamiento antirretroviral y de profilaxis de la neumocistosis.

Al analizar los resultados que hacen referencia a la tolerancia de los fármacos antituberculosos se ha de considerar el aspecto retrospectivo de la recogida de la información. Esto podría originar una infravaloración de aquellos efectos adversos poco intensos y que no conllevan una modificación en la dosis o el tipo de fármacos asignados y de aquellos otros que el clínico no es capaz de relacionar con el fármaco causante, bien sea por su carácter infrecuente, bien sea por la existencia de otras posibles causas alternativas.

Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos observada en nuestra serie (17%) es mayor que la descrita en el tratamiento de la tuberculosis de pacientes no infectados por VIH (2-8%) [11, 67, 193, 373], y similar a la descrita en otros estudios de tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por

VIH, que oscila entre el 8 y el 26% [97, 100, 291, 360, 368, 375].

El efecto adverso más frecuente fue la alteración hepática (10%), que aunque en menos de la mitad de los casos alcanzó criterios de gravedad (grado ≥ 3), fue la causa a la que se atribuyó el fallecimiento de uno de los pacientes. Es difícil, no obstante, delimitar la relación causal entre la alteración hepática y los fármacos antituberculosos debido a la coexistencia de una elevada prevalencia de etilismo y hepatopatía en este grupo de pacientes.

Mayor magnitud adquiere el problema del abandono prematuro del tratamiento, que en este y en otros estudios se revela como la causa principal de fracaso terapéutico [173, 200, 293, 388]. En nuestra población, el abandono del tratamiento fue responsable de más de la mitad de las muertes por tuberculosis. A esto hay que añadir el incremento del coste sanitario (no cuantificado) que originan los reingresos hospitalarios y el incremento del riesgo de diseminación de la infección. Por todo ello, cualquier solución a este problema debería ser prioritaria en los programas de control de tuberculosis.

La única solución actualmente aceptada es la implantación de programas de administración observada del tratamiento (TOD) utilizando pautas de tratamiento intermitente. Los cálculos realizados en EEUU, muestran una relación coste-beneficio

claramente favorable a estos programas [200, 417]. Aunque no se dispone de cálculos que estimen la relación de gasto-ahorro que pudiera suponer el uso de estos programas en un España, donde la prevalencia de tuberculosis asociada al VIH es mucho mayor, esta ha de ser claramente favorable, como se puede estimar al utilizar el coste medio por ingreso debido a tuberculosis, que en un estudio realizado en 1992 por Rabanaque y colaboradores en un hospital de Zaragoza se situó en 1.111.000 pesetas [330].

La plena eficacia de estos programas se conseguiría incluyendo en ellos al 100% de los pacientes con tuberculosis, al ser difícil predecir que pacientes abandonarían el tratamiento [113, 141]. En nuestro estudio, el único factor asociado con un mayor riesgo de abandono precoz del tratamiento fue el antecedente de uso de drogas intravenosas. Si limitáramos el uso del TOD a estos pacientes, se podrían evitar el 97% de los abandonos, pero obligaría a incluir al 78% de la población. El restringir este tratamiento a los pacientes adictos activos a drogas (37% de los pacientes), sólo evitaría el 72% de los abandonos.

A pesar de todo, y ante la falta de una legislación que imponga la adhesión a un tratamiento, el funcionamiento de estos programas exigiría la aplicación de fórmulas que estimularan y facilitaran la adhesión a los mismos (coordinación con los programas de metadona en los adictos a drogas, vincular al cumplimiento de los programas las prestaciones económicas

sociales, accesibilidad y flexibilidad de los horarios en pacientes laboralmente activos...) [114].

5.- ASPECTOS PRONOSTICOS.

La reciente incorporación de la tuberculosis pulmonar al listado de enfermedades que definen al sida [88] ha dejado abiertas varias cuestiones a las que se enfrenta el clínico en la actividad asistencial a estos pacientes.

En primer lugar, la adscripción al grupo de pacientes con sida lleva asociado el concepto de enfermedad avanzada con un elevado riesgo de muerte a corto plazo. En nuestro estudio confirmamos que el pronóstico vital es el mismo tanto tras presentar una tuberculosis extrapulmonar como una tuberculosis pulmonar (mediana de supervivencia 31 meses para ambas), por lo que tal diferenciación no parece justificada a efectos pronósticos. Así mismo, la evolución vital de los pacientes con infección por VIH tras un episodio de tuberculosis es ligeramente mejor, pero muy similar a lo descrito para el global de pacientes con sida, cuya mediana de supervivencia oscila en la actualidad entre 20 y 30 meses [58, 70]. Así pues, globalmente la población de pacientes con tuberculosis e infección por VIH tiene un pronóstico vital similar al de los pacientes con sida.

En segundo lugar, el diagnóstico de sida presupone la instauración de medidas terapéuticas (inicio de tratamiento antirretroviral) y profilácticas (profilaxis de *P. carinii*) en el caso de que estas no se hubieran instaurado con anterioridad. Esto puede ponerse en duda cuando el paciente tuberculoso presenta otros indicios de que su infección por el VIH se encuentra en una fase relativamente precoz, con un sistema inmunitario aceptablemente conservado. En un país con elevada prevalencia de tuberculosis, como es el nuestro, es razonable asumir que un paciente VIH positivo pueda desarrollar tuberculosis sin que esta deba de ser necesariamente una consecuencia de su infección por el VIH. Este sería el caso del 11% de los pacientes de nuestro estudio.

Hemos encontrado múltiples factores útiles para discriminar entre pacientes con distinto pronóstico vital tras una tuberculosis (tabla 33), pero únicamente dos de ellos han presentado capacidad predictiva independiente en el análisis multivariante: el recuento de linfocitos CD4+ y la determinación de hemoglobina.

Desde el principio de la epidemia de sida se ha reconocido al recuento de linfocitos CD4+ como el factor pronóstico más importante, tanto para predecir la evolución a sida [57, 70, 178, 252, 263, 321, 384] como para predecir la supervivencia una vez diagnosticados de sida [70, 205, 279, 432]. No es extraño, por tanto, que también sea el principal factor pronóstico de

supervivencia tras el diagnóstico de tuberculosis. Hemos podido observar que los pacientes con linfocitos CD4+ por encima de 200/mm³ tienen el doble de probabilidad de supervivencia que los que tienen un a cifra menor (RR 2,3) y que más de un 60% de los pacientes que presentan tuberculosis cuando sus linfocitos CD4+ son superiores a 500/mm³ siguen con vida a los 6 años del diagnóstico, lo que en absoluto es compatible con el mal pronóstico asociado al sida.

A la luz de estos resultados, y en lo que al pronóstico se refiere, compartimos la opinión expresada por Haas y Des Prez [187] de que la tuberculosis debiera considerarse indicativa de sida sólo en los pacientes con un recuento de CD4+ inferior a 200/mm³ (independientemente de si se trata de una tuberculosis pulmonar o diseminada, puesto que el pronóstico no depende de ello).

Según este criterio, se considerarían como sida al 67% de los pacientes con tuberculosis, constituyendo este grupo una población con un pronóstico más homogéneo (mediana de supervivencia de 25 meses) y equiparable al del resto de los pacientes con sida.

Queda sin embargo por demostrar si el pronóstico de los pacientes con tuberculosis y un recuento de linfocitos CD4+ relativamente conservado es peor que el de los pacientes asintomáticos con un recuento de CD4+ equiparable, tal y como

parecen sugerir lo estudios que demuestran una mayor estimulación de la replicación viral en relación con la tuberculosis [234, 413].

El otro factor asociado de forma independiente a la supervivencia es la hemoglobinemia. También este factor se ha mostrado en múltiples estudios como uno de los mejores predictores de progresión y supervivencia [43, 70, 210, 238, 286, 288, 356, 279, 385, 418].

En nuestro estudio, los pacientes con cifras elevadas de hemoglobinemia (≥ 13 g/dl, lo que se corresponde con el percentil 75 de los valores encontrados) tienen un pronóstico claramente mejor, incluso tras ajustar por el valor de linfocitos CD4+.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la hemoglobinemia puede reflejar el grado de afectación de la médula ósea debido a la infección de las células progenitoras por el VIH [134]. Otras posibles interpretaciones, como la de que la hemoglobinemia refleja la situación nutricional no pueden ser descartadas al no haberse realizado una valoración nutricional en estos pacientes, ni haber incluido en el modelo matemático otras determinaciones (como por ejemplo la albuminemia o el índice de masa corporal) que pudieran correlacionarse con ello. No parece, sin embargo, que se deba al uso de zidovudina, como apuntan algunos de los autores [43], pues la capacidad predictiva no se modifica al ajustar por el uso previo de este fármaco.

El uso de antirretrovirales (que en el momento de la realización del estudio se limitaba a zidovudina) no mejora la supervivencia en estos pacientes. Esto puede justificarse, además de por la escasa capacidad de la zidovudina en monoterapia para lograr aumentos de la supervivencia de una duración superior a un año [110], por el hecho de que la probabilidad de haber recibido tratamiento antirretroviral previo es mayor para los pacientes con una situación más avanzada de inmunodeficiencia, y por tanto con un pronóstico peor.

También presentan mayor supervivencia los pacientes tratados durante al menos 9 meses (utilizando como punto de partida o "landmark" el noveno mes tras el inicio del tratamiento, eliminando así el posible sesgo introducido por la diferente duración del tratamiento).

Aunque este último factor no se ha podido introducir en el análisis multivariante de la supervivencia, por no ser un factor presentado por el paciente a priori, sino una intervención realizada sobre él, este hallazgo tiene la importancia de contradecir la opinión de algunos autores [315], según la cual una menor duración del tratamiento podría ser económicamente ventajosa pese a producir una mayor tasa de recidiva al no modificar la supervivencia global. Esta mayor supervivencia puede estar en parte justificada por la mayor mortalidad por tuberculosis que apreciamos en los pacientes que recidivan [328].

IX. CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES.

- 1.- La incidencia de recidiva de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH tras haber completado al menos nueve meses de tratamiento es de 1,7 casos por 100 pacientes-año de seguimiento. Debido a esta baja tasa de recidiva, no está justificada la instauración de un tratamiento de mantenimiento ulterior.
- 2.- El principal factor asociado con la aparición de recidiva es el tiempo de tratamiento, encontrándose un riesgo de recidiva 10 veces mayor en los pacientes tratados durante un tiempo inferior a los 9 meses. Tras ajustar por este factor, tan sólo un bajo recuento de linfocitos CD4+ mantiene capacidad para predecir la recidiva, pero con relevancia únicamente en los pacientes tratados menos de 9 meses.
- 3.- La mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH tras presentar tuberculosis es de 31 meses. Los factores asociados de forma independiente con un mejor pronóstico vital son la presencia de un recuento de linfocitos CD4+ superior a los 200/mm³ y una hemoglobinemia superior a 13 g/dl. La existencia de grupos de pacientes con un pronóstico vital muy superior a la media, demuestra que

la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH no es un factor pronóstico homogéneo. En este sentido, creemos que sólo se debería considerar como casos de sida a los pacientes con tuberculosis que presenten un recuento de linfocitos CD4+ igual o inferior a 200/mm³.

4.- Un 16% de los pacientes que inician tratamiento lo abandonan antes de completar 6 meses, siendo el abandono del tratamiento la principal causa de muerte por tuberculosis. El único factor asociado de forma significativa con el abandono del tratamiento es, en nuestros pacientes, el antecedente de consumo de drogas por vía intravenosa. Con objeto de mejorar las tasas de cumplimiento consideramos deseable la instauración de programas de administración supervisada de la medicación que se dirijan de forma preferente a estos pacientes.

5.- La prevalencia de tuberculosis en los pacientes con sida atendidos en los hospitales 12 de Octubre y La Paz es muy elevada (mayor del 29%), con predilección por los pacientes con antecedentes de consumo de drogas intravenosas. En el 88% de los casos la tuberculosis fue la primera enfermedad asociada al sida aunque más de la mitad presentaban de forma simultánea otra u otras enfermedades relacionadas con el sida. La localización más frecuente es la pulmonar, pero en más de la mitad de los casos la tuberculosis estaba diseminada. La tinción y visualización microscópica de

alguna de las muestras obtenidas permitió el diagnóstico en el 81% de los pacientes. La radiografía de tórax muestra con frecuencia patrones atípicos, con una elevada frecuencia de patrones miliareos y de placas normales. El 72% de los pacientes tiene anergia cutánea simultánea no presentando reacción al PPD. La respuesta al tratamiento es buena aunque un 10% de los pacientes presentan efectos adversos importantes.

X. BIBLIOGRAFIA

X. BIBLIOGRAFIA

- 1- Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al.
Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire.
Lancet 1995; 345:607-10.

- 2- Ahmed AJ, Gateley A, D'Alonzo G.
Diagnosis of pulmonary tuberculosis complicating HIV infection: superiority of sputum smear over bronchoalveolar lavage.
South Med J. 1992; 85: 444-445.

- 3- Ahmed ME, Hassan MA.
Abdominal tuberculosis.
Ann R Coll Surg Engl. 1994; 76: 75-79.

- 4- Ajuluchuku EU, Obu T, Eni EU.
Flank abscess in AIDS and tuberculosis.
J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol 1995; 8: 315.

- 5- Alland D, Kalkut GE, Moss AR, et al.
Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods.
N Engl J Med. 1994; 330: 1710-1716.

- 6- Allen CM, Craze J, Grundy A.
Case report: tuberculous bronchoesophageal fistula in the
acquired immunodeficiency syndrome.
Clin Radiol 1991; 43: 60-61.

- 7- Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K, et al.
Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of
HIV-infected and uninfected urban Rwandan women.
Am Rev Respir Dis. 1992 Dec; 146: 1439-44

- 8- Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, et al.
Effectiveness of supervised, intermittent therapy for
tuberculosis in HIV-infected patients.
AIDS 1994; 8: 1103-1108.

- 9- American Thoracic Society.
Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in
adults and children.
Am Rev Respir Dis 1986; 134: 355-363.

- 10- American Thoracic Society.
Control of tuberculosis in the United States.
Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1623-1633.

- 11- American Thoracic Society.
Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in
adults and children.

Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.

12- Amodio-Groton M, Currier J.

HIV drugs interactions.

AIDS Clin Care 1992; 4: 25-29.

13- Ankobiah WA, Finch P, Powell S, et al.

Pleural tuberculosis in patients with and without AIDS.

J Assoc Acad Minorityt Physicians 1990; 1: 20-23.

14- Antoniskis D, Amin K, Barnes PF.

Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis.

Am J Med 1990; 89: 447-450.

15- Antoniskis D, Easley AC, Espina BM, Davidson PT, Barnes PF.

Combined toxicity of zidovudine and antituberculosis chemotherapy.

Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 430-434.

16- Antonucci G, Girardi E, Armignaco O, Salmaso S, Ippolito G.

Tuberculosis in HIV-infected subjects in Italy: a multicentre study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS.

AIDS. 1992; 6: 1007-1013.

17- Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Ippolito G.

Risk Factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A

prospective cohort study.

JAMA 1995; 274: 143-148.

18- Arianayagam AV, Ash S, Jones RR.

Lichen scrofulosorum in a patient with AIDS.

Clin Exp Dermatol. 1994; 19: 74-76.

19- Aubry P, Reynaud JP, Nbonyingingo C, Ndabaneze E, Mucikere E.

Ultrasonographic data of the solid organs of the abdomen in stage IV human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 101 cases in central Africa.

Ann Gastroenterol Hepatol Paris. 1994; 30: 43-52.

20- Ausina V.

Actualidad de la tuberculosis. Una visión crítica de las nuevas técnicas diagnósticas.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 1992 May; 10(5): 249-54

21- Bailar III JC, Mosteller F.

Medical uses of statistics. 2nd ed. Boston. NEJM Books, 1992.

22- Barbado FJ, Peña JM.

Fiebre de origen desconocido en la infección por el VIH.

Nuevas facetas de un viejo problema.

Med Clin (Barc) 1995; 105: 615-618.

- 23- Barber TW, Craven DE, McCabe WR.
Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients
with human immunodeficiency virus infection.
A report of 9 cases and review of the literature.
Medicine 1990; 69: 375-383.
- 24- Bargallo N, Nicolau C, Luburich P, Ayuso C, Cardenal C,
Gimeno F.
Intestinal tuberculosis in AIDS.
Gastrointest Radiol. 1992; 17: 115-118.
- 25- Barihuta T, Rigouts L, Barette M, et al.
Rapid, early and specific diagnosis of tuberculosis and
other mycobacterial diseases in Burundi.
Ann Soc Belg Med Trop. 1993; 73 Suppl 1: 41-51.
- 26- Barnes P, Leedom JM, Radin DR, Chrandasoma P.
An unusual case of tuberculosis peritonitis in a man with
AIDS.
West J Med 1986; 144: 467-469.
- 27- Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE.
Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus
infection.
N Engl J Med 1991; 324: 1644-1650.

28- Barnes PF.

Role of fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS.

Chest. 1993; 103: 1923-1924.

29- Barnes PF, Barrows SA.

Tuberculosis in the 1990s.

Ann Intern Med. 1993; 119: 400-410

30- Barnes PF, Le HQ, Davidson PT.

Tuberculosis in patients with HIV infection.

Med Clin North Am. 1993; 77: 1369-90

31- Barrera L, de-Kantor I, Ritacco V, et al.

Humoral response to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection.

Tuber Lung Dis. 1992; 73: 187-191.

32- Bassiri A, Chan NB, McLeod A, Rossi S, Phillips P.

Disseminated cutaneous infection due to *Mycobacterium tuberculosis* in a person with AIDS.

Can Med Assoc J. 1993; 148: 577-578.

33- Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de Perre P.

Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and

radiographic presentation.

Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 53-56.

- 34- Batungwanayo J, Taelman H, Allen S, Bogaerts J, Kagame A,
Van de Perre P.

Pleural effusion, tuberculosis and HIV-1 infection in
Kigali, Rwanda.

AIDS. 1993; 7: 73-79.

- 35- Bayer R, Dubler NN, Landesman S.

The dual epidemics of tuberculosis and AIDS: ethical and
policy issues in screening and treatment.

Am J Public Health. 1993; 83: 649-654.

- 36- Beck Sague C, Dooley SW, Hutton MD, et al.

Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium
tuberculosis* infections. Factors in transmission to staff
and HIV-infected patients.

JAMA. 1992; 268: 1280-1286.

- 37- Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al.

Tuberculous meningitis in patients infected with the human
immunodeficiency virus.

N Engl J Med. 1992; 326: 668-672.

- 38- Berkely S.

AIDS in the developing world: an epidemiologic overview.

Clin Infect Dis. 1993; 17 Suppl 2: S329-336.

39- Bermejo A, Veecken H, Berra A.

Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection.

AIDS. 1992; 6: 1203-1206.

40- Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA.

Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS.

N Engl J Med. 1992; 327: 1817-1818.

41- Bertolaccini P, Chimenti M, Bianchi S, Manfredini G, Barattini G, Maneschi A.

Gallium-67 scintigraphy in an AIDS patients presenting tuberculous pericarditis.

J Nucl Biol Med. 1993; 37: 245-248.

42- Bickley LK.

Acute miliary tuberculosis of the skin in AIDS.

J Am Acad Dermatol. 1994; 30: 143-144.

43- Blatt SP, McCarthy WF, Bucko-Krasnicka B, et al.

Multivariate models for predicting progression to AIDS and survival in human immunodeficiency virus-infected persons.

J Infect Dis 1995; 171: 837-844.

- 44- Blumberg HM, Watkins DL, Berchsling JD et al.
Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis.
Ann Int Med 1995; 122: 658-663.
- 45- Bouza E, Diaz-López MD, Moreno S, Bernaldo de Quiros- C,
Vicente T, Berenguer J.
Mycobacterium tuberculosis bacteremia in patients with and
without human immunodeficiency virus infection.
Arch Intern Med. 1993; 153: 496-500.
- 46- Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Vicente T.
Ocular tuberculosis: a prospective study in a general
hospital.
Abstracts of the 35th Conference on Antimicrobial Agents
and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco 1995. K113: 308.
- 47- Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al.
Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary
tuberculosis in the United States.
Arch Intern Med 1990; 150: 1913-1916.
- 48- Braun MM, Badi N, Ryder et al.
A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis
among women of childbearing age with HIV-infection in
Zaire.
Am Rev Respir Dis 1991; 143: 501-504.

49- Braun MM, Cote TR, Rabkin CS.

Trends in death with tuberculosis during the AIDS era.

JAMA. 1993; 269: 2865-2868.

50- Breslow N.

A generalized Kruskal-Wallis test for comparing k samples subject to unequal patterns of censorship.

Biometrika 1970; 57:579-94.

51- Brindle R.

Aspects of tuberculosis in Africa. 2. The value of microbiology in the management of tuberculosis in Nairobi, Kenya.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992; 86: 470-471.

52- Brindle RJ, Nunn PP, Batchelor BI, et al.

Infection and morbidity in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya.

AIDS. 1993; 7: 1469-1474.

53- Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P.

Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis.

Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 958-961.

- 54- British Thoracic Society.
Guidelines on the management of tuberculosis and HIV infection in the United Kingdom. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society.
Br Med J. 1992; 304: 1231-1233.
- 55- Brodt HR, Staszewski S, Enzensberger R, et al.
Epidemiology of tuberculosis in patients with HIV infection of the Frankfurt University Clinic
Med Klin. 1993; 88: 279-286.
- 56- Brody JM, Miller DK, Zeman RK, et al.
Gastric tuberculosis: a manifestation of acquired immunodeficiency syndrome.
Radiology 1986; 159: 347-348.
- 57- Bruchman J, Marmor M, Dubin N, et al.
CD4+ is the best predictor of development of AIDS in a cohort of HIV infected homosexual men.
AIDS 1991; 5: 365-372.
- 58- Buira E, Gatell JM, Miró JM et al.
Long term survival of AIDS patients treated with AZT.
J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 737-742.
- 59- Busillo CP, Lessnau KD, Sanjana V, et al.
Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients

- with human immunodeficiency virus infection.
Chest. 1992; 102: 797-801.
- 60- Calpe JL, Chiner E, Larramendi CH.
Endobronchial tuberculosis in HIV-infected patients.
AIDS 1995; 9: 1159-1164.
- 61- Caminero Luna JA.
Medidas básicas para el control de la tuberculosis en la
comunidad.
Med Clin (Barc). 1994; 102: 67-73.
- 62- Canada Department of National Health and Welfare.
Guidelines for the identification, investigation and
treatment of individuals with concomitant tuberculosis and
HIV infection. Bureau of Communicable Disease Epidemiology,
Canada Department of National Health and Welfare.
Can Med Assoc J. 1993; 148: 1963-1970.
- 63- Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM.
Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985
through 1992.
JAMA. 1994; 272: 535-539.
- 64- Canueto Quintero J, Bascuñana Quirell A, Vergara de Campos
A, et al.
Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis

- extrapulmonar/diseminada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz.
Rev Clin Esp. 1994; 194: 87-97.
- 65- Carcaba V, Carton JA, Moris J, et al.
Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos.
Rev Clin Esp. 1993; 193: 12-16.
- 66- Casal M, Gutierrez J, Jimenez R, Rubio M.
Estudio del retraso en la detección y tratamiento de casos de tuberculosis.
Rev Clin Esp 1986; 178: 109-111.
- 67- Castelo A, Jardim JRB, Gohman S, et al.
Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis.
Lancet 1989; 2: 1173-1176.
- 68- Castilla J, Gutiérrez A, Sánchez MF, Tello O.
La tuberculosis en los enfermos de sida en España. Impacto de la ampliación de la definición de caso de sida.
SIDA 1995; 6: 65-71.
- 69- Castilla J, Gutiérrez A, Tello O.
Sociodemographics predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Spain.

AIDS 1995; 9: 383-388.

70- Castilla V.

Factores pronósticos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en una cohorte de pacientes infectados.

Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1993.

71- Castro KG, Dooley SW.

Mycobacterium tuberculosis transmission in healthcare settings: is it influenced by coinfection with human immunodeficiency virus?

Infect Control Hosp Epidemiol. 1993; 14: 65-66.

72- Castro KG, Dooley SW, Curran JW.

Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers.

Lancet. 1992; 340: 1043-1044.

73- Cayla JA, Jansa JM, Serrano J, Garrell E.

Evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y programas con adecuada capacidad de retención en el control del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la tuberculosis en adictos a drogas por vía parenteral.

Med Clin (Barc). 1992; 98: 636-637.

- 74- Cayla JA, Jansa JM, Artazcoz L, Plasencia A.
Predictors of AIDS in a cohort of HIV-infected patients
with pulmonary or pleural tuberculosis. AIDS-TB Group.
Tuber Lung Dis. 1993; 74: 113-120.
- 75- Cayla JA, Plasencia A, Galdós Tanguis H, Jansa JM.
Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients as
criterion for AIDS in Europe.
Lancet. 1993; 342: 50.
- 76- Cazzadori A, di Perri G, Malena M, Concia E, Bassetti D.
Role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary
tuberculosis in patients at risk for AIDS.
Chest. 1993; 104: 650-651.
- 77- Cegielsky JP, Ramaiya K, Lallinger GJ, Mtulia IA, Mbagi IM.
Pericardial disease and human immunodeficiency virus in Dar
es Salaam, Tanzania.
Lancet 1990; 335: 209-212.
- 78- Centers for Disease Control.
Tuberculosis statistics.
DHEW 1977; publication no. CDC 77-8249.
- 79- Centers for Disease Control.
Extrapulmonary tuberculosis in the United States 1969-1973.
DHEW 1978; publication no. CDC 78-8260.

80- Centers for Disease Control.

Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985; 34: 373-375.

81- Centers for Disease Control.

Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987; 36:1S-15S.

82- Centers for Disease Control.

Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome--New York City.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1987; 36: 785-795.

83- Centers for Disease Control.

A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989; 38(S-3): 1-25.

84- Centers for Disease Control.

Guidelines for preventing transmission of tuberculosis in health care settings, with special focus on HIV related issues.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 39(RR-17): 1-29.

85- Centers for Disease Control.

Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system--New York, 1991.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 41: 507-509.

86- Centers for Disease Control.

Prevention and control of tuberculosis in U.S. communities with at-risk minority populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992 17; 41(RR 5): 1-11.

87- Centers for Disease Control.

Prevention and control of tuberculosis among homeless persons. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1992; 41(RR 5): 13-23.

88- Centers for Disease Control.

1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.

MMWR Morb Mortal Wkly rep 1992; 41(RR-17):1-19.

89- Centers for Disease Control.

Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a hospital--New York City, 1991.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993; 42: 427, 433-434.

90- Centers for Disease Control.

Tuberculosis--Western Europe, 1974-1991.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993; 42: 628-631.

91- Centers for Disease Control.

Estimates of future global tuberculosis morbidity and mortality.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993; 42: 961-964.

92- Centers for Disease Control.

Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993; 42(RR-7): 1-8.

93- Centers for Disease Control.

USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: A summary.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995; 44(RR-8): 1-34.

94- Cecconi L, Busi Rizzi E.

Diagnostic imaging: mycobacteriosis and human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Rays. 1994; 19: 127-141.

95- Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de Sida.

Vigilancia del sida en España.

Informe trimestral nº 2, 1995.

96- Cervero M, Fernández A, Marco J, Yoldi M.

La tuberculosis endobronquial en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Med Clin (Barc). 1992; 99: 757-758.

97- Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al.

Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical Features, response to therapy and survival.

Am Rev Respir Dis 1987; 136: 570-574.

98- Chaves F, Cave MD, Alonso M, Dronda F, El-Hajj H, Eisenach KE.

Usefulness of plasmid TBN12 in DNA fingerprinting strains of *Mycobacterium tuberculosis* in areas with high prevalence of tuberculosis.

Abstracts of the 35th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco 1995. K108: 307.

99- Chaves F, Dronda F, Ortega A, et al.

Tuberculosis resistente en una población penitenciaria durante el periodo 1991-1993.

Med Clin (Barc). 1995; 105: 85-88.

- 100- Chaves F, Dronda F, González-López A, Fernández-González F, Catalán S.

Tuberculosis en población penitenciaria: estudio de 138 casos.

Med Clin (Barc). 1993; 101: 525-529.

- 101- Chin DP et al.

Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens.

Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1872-1877.

- 102- Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S.

Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries.

Eur Respir J 1991; 4: 1288-1295.

- 103- Cofán F, Sirera G, Casas A, Clotet B.

Tuberculosis ósea en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Med Clin (Barc) 1989; 93: 800-801.

- 104- Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al.

A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, direct observed, and cost

effective regimen.

Ann Intern Med 1990; 112: 407-405.

105- Cohn DL, Dobkin JF.

Treatment and prevention of tuberculosis in HIV infection.

AIDS. 1993; 7 Suppl 1: S195-202.

106- Cohn DL, Iseman MD.

Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis.

Res Microbiol. 1993; 144: 150-153.

107- Coker RJ, Mitchell DM.

The role of bronchoscopy in patients with HIV disease.

Int J STD AIDS. 1994; 5: 172-176.

108- Collins FM.

Mycobacteria as cofactors in AIDS.

Res Microbiol. 1992; 143: 369-372.

109- Combs DL, O'Brien JO, Geiter LJ.

USPHS tuberculosis short course chemotherapy trial 21: Effectiveness, toxicity and acceptability. The report of final results.

Ann Intern Med 1990; 112: 397-406.

110- Concorde Coordinating Committee.

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection.

Lancet 1994; 343: 871-881.

111- Coronado VG, Beck Sague CM, Hutton MD, et al.

Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis.

J Infect Dis. 1993; 168: 1052-1055.

112- Cox DR.

Regression models and life tables.

J R Stat Soc 1972; 34: 187-220.

113- Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellete VL.

How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique.

JAMA 1989; 261: 3273-3277.

114- Curtis R, Friedman SR, Neaigus A, Jose B, Goldstein M, Des Jarlais DC.

Implications of directly observed therapy in tuberculosis control measures among IDUs.

Public Health Rep. 1994; 109: 319-327.

- 115- Da Silva R, Stoopak RM, Raufman JP.
Esophageal fistulas associated with mycobacterial infection
in patients at risk for AIDS.
Radiology 1990; 175: 449-453.
- 116- Daif A, Obeid T, Yaqub B, AbdulJabbar M.
Unusual presentation of tuberculous meningitis.
Clin Neurol Neurosurg. 1992; 94: 1-5.
- 117- Daley C.
Tuberculosis recurrence in Africa: true relapse or
re-infection?
Lancet. 1993; 342: 756-757.
- 118- Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al.
An outbreak of tuberculosis with accelerated progression
among persons infected with the human immunodeficiency
virus. An analysis using restriction-fragment-length
polymorphisms.
N Engl J Med. 1992; 326: 231-5.
- 119- Daniel TM, Sippola AA, Okwera A, et al.
Reduced sensitivity of tuberculosis serodiagnosis in
patients with AIDS in Uganda.
Tuber Lung Dis. 1994; 75: 33-37.

- 120- De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB.
Tuberculosis and HIV-infection in sub-Saharan Africa.
JAMA. 1992; 268: 1581-1587.
- 121- De Cock KM, Grant A.
Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected
persons: international recommendations, research, and
practice.
Lancet 1995; 345: 833-836.
- 122- de Miguel J, Pedreira JD.
Pericarditis tuberculosa. Aspectos clínicos en pacientes
con y sin SIDA.
Rev Clin Esp. 1994; 194: 139-140.
- 123- Dechambenoit G, Boni NG, Santini JJ, Ba Zeze V, Beaumel A,
Kakou M.
Tuberculous abscess of the cerebellum.
Neurochirurgie. 1993; 39: 326-329.
- 124- Decker CF, Masur H.
Current status of prophylaxis for opportunistic infections
in HIV-infected patients.
AIDS. 1994; 8: 11-20.
- 125- Des Prez RM, Heinz CR.
Mycobacterium tuberculosis.

In: Mandell G, Douglas R, Bennett J, eds. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1877-1906.

126- Desai G.

Tuberculosis in AIDS presenting as a testicular abscess.
Br J Urol. 1994; 73: 325-326.

127- Dezfuli M, Oo MM, Jones BE, Barnes PF.

Tuberculosis mimicking acute appendicitis in patients with human immunodeficiency virus infection.
Clin Infect Dis. 1994; 18: 650-651.

128- Di Pierri G, Danzi MC, DeChecchi G, et al.

Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV infected patients.
Lancet 1989; ii: 1502-1504.

129- Di Perri G, Cadeo GP, Castelli F, et al.

Transmission of HIV-associated tuberculosis to healthcare workers.
Infect Control Hosp Epidemiol. 1993; 14: 67-72.

130- Di Perri G, Micciolo R, Vento S, et al.

Risk of reactivation of tuberculosis in the course of human immunodeficiency virus infection.
Eur J Med. 1993; 2: 264-268.

- 131- Di Perri G, Vento S, Cruciani M, et al.
Failure of the 12 months course of antituberculous
chemoprophylaxis in HIV infection.
J Infect. 1992; 24: 108-109.
- 132- Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A.
Global tuberculosis incidence and mortality during
1990-2000.
Bull World Health Organ. 1994; 72(2): 213-20
- 133- Doménech JM.
Métodos estadísticos en ciencias de la salud.
Editorial Signo, 1990.
- 134- Donahue RE, Johnson MM, Zon Ll, Clark SC, Groopman JE.
Suppression of in vitro hematopoiesis following human
immunodeficiency virus infection.
Nature 1987; 326: 200-203.
- 135- Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, et al.
Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit
for HIV-infected patients.
JAMA. 1992; 267: 2632-2634.
- 136- Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG.
Coadministration of rifampin and itraconazole leads to
undetectable levels of serum itraconazole.

Clin Infect Dis. 1994; 18: 266.

- 137- Dronda F, Chaves F, González-López A, Catalán S, Fernández-González F.

Bacteremia por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Med Clin (Barc). 1993; 101: 534-537.

- 138- Dube MP, Holtom PD, Larsen RA.

Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection.

Am J Med. 1992; 93: 520-524.

- 139- Dupon M, Ragnaud JM.

Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus 1. A retrospective multicentre study of 123 cases in France. The Groupe des Infectiologues du Sud de la France.

Q J Med. 1992; 85: 719-730.

- 140- Dupon M, Texier-Maugein J, Leroy V, et al.

Tuberculosis and HIV infection: a cohort study of incidence and susceptibility to antituberculous drugs, Bordeaux, 1985-1993.

AIDS 1995; 9: 577-583.

141- Earnest M, Sbarbaro JA.

Tuberculosis: adherence to regimens and directly observed therapy.

En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición. Boston: Little, Brown and company, 1996: 927-934.

142- Echevarría S, Martínez J, Farinas MC, Sampedro JR, Sampedro I, Agüero R.

Análisis de 100 tuberculosis consecutivas en pacientes infectados por VIH en un hospital de Cantabria.

Rev Clin Esp. 1993; 192: 274-279.

143- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al.

An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med. 1992; 326: 1514-1521.

144- Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al.

The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia.

J Trop Med Hyg. 1993; 96: 1-11.

145- Elliott AM, Hayes RJ, Halwiindi B, et al.

The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a community study in Zambia.

AIDS. 1993 Jul; 7: 981-987.

- 146- Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, Luo N, Hayes RJ, Pobe JO, et al.
Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia.
Tuber Lung Dis. 1993; 74: 191-194.
- 147- Ellner PD, Kiehn TE, Cammarata R, Hosmer M.
Rapid identification of pathogenic mycobacteria by combining radiometric and nucleic acid probe methods.
J Clin Microbiol 1988; 26: 1349-1352.
- 148- Esteban J, Segúndez MI, García Corbeira P, Soriano F.
Incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a tuberculostáticos. Aspectos clínicos e impacto sobre la terapia y evolución.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 1993; 11: 415-419.
- 149- Ezratti A, Gumaste V, Rose E, Sachar DB, Tiscornia P.
Pancreatic tuberculosis: a frequently fatal but potentially curable disease.
J Clin gastroenterol 1990; 12: 74-77.
- 150- Falk A.
U.S. Veterans administration-armed forces co-operative study on the chemotherapy of tuberculosis. XIII. Tuberculous meningitis in adults, with special refernce to survival, neurologic residuals, and work status.

Am Rev Respir Dis 1962; 91: 823-831.

151- Fauci AS, Schnittman SM, Poli G, Koenig S, Pantaleo G.

Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Ann Intern Med 1991; 114: 678-693.

152- Fee MJ, Oo MM, Gabayan AE, Radin DR, Barnes PF.

Abdominal tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus.

Clin Infect Dis 1995; 20: 938-944.

153- Fernández Revuelta A, Arazo Garcés P, Aguirre Errasti JM, Arribas Llorente JL.

Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

An Med Interna. 1993; 10: 381-385.

154- Fernández Rodríguez R, Sánchez B, Martínez R, Cruz J.

Tuberculosis costochondral como forma de presentación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Rev Clin Esp. 1992; 191: 459-460.

155- Figueiredo JF, Machado AA.

Reduced anti-*Mycobacterium tuberculosis* antibody response in tuberculosis patients with acquired immunodeficiency

syndrome.

Braz J Med Biol Res. 1992; 25: 611-618.

156- Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al.

Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli.

Ann Intern Med. 1992; 117: 184-190.

157- Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al.

An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection.

Ann Intern Med. 1992; 117: 177-183.

158- Fisher RA.

Statistical methods for research workers. 13th ed. New York, Hafner, 1958.

159- Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF.

Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.

Chest 1990; 98: 1056-1059.

160- Folgueira L, Delgado R, Palenque E, Noriega AR.

Polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in AIDS patients.

Neurology. 1994; 44: 1336-1338.

161- Forte M, Maartens G, Rahelu M, et al.

Cytolytic T-cell activity against mycobacterial antigens in HIV.

AIDS 1992; 6: 407-411.

162- Fortún J, Gómez Mampaso E, Navas E, Hermida JM, Antela A, Guerrero A.

Meningitis tuberculosa por microorganismos resistentes. Fracaso terapéutico en 2 pacientes con infección por HIV y tuberculosis diseminada.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994; 12: 150-153.

163- Friedberg DN, Lorenzo-Latkany M.

Ocular complications of tuberculosis.

En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición.

Boston: Little, Brown and company, 1996: 557-565.

164- Frieden TR, Sterling T, Pablos Mendez A, Kilburn-JO, Cauthen GM, Dooley SW.

The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City.

N Engl J Med. 1993; 328: 521-526.

165- Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA.

Tuberculosis in New York city - Turning the tide.

N Engl J Med. 1995; 333: 229-233.

166- Fuertes A, Santana S, Martín MJ, Jimenez A.

Abscesos esplénicos tuberculosos en pacientes con sida: dos nuevos casos.

Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 65.

167- Gachot B, Wolff M, Clair B, Regnier B.

Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.

Intensive Care Med 1990; 16: 491-493.

168- Gálvez J, Pujol E, Vega D, Pascual L, Martínez T.

Lesión vertebral osteolítica en paciente con SIDA.

Rev Clin Esp. 1994; 194: 368-369.

169- Garay SM.

Tuberculosis and the human immunodeficiency virus infection.

En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición.

Boston: Little, Brown and company, 1996: 443-465.

170- Garin B, Di Constanzo B, Kassa E, et al.

Drug resistant tuberculosis strains in tuberculosis inpatients in Bangui, Central Africa Republic.

AIDS 1995; 9: 213-214.

- 171- García Paez JM, Daza R, Ramos A, Millán I.
Tuberculosis en 1991. Estudio hospitalario.
Rev Clin Esp. 1993; 193: 225-228.
- 172- García-Rodríguez JF, Vázquez J, De Juan J, Rodríguez-Mayo M, Sesma P, González-Moraleja J.
Epidemiología de la tuberculosis en el Ferrol.
Med Clin (Barc) 1995; 104: 365-368.
- 173- Gaspar G, Gato A, Ballesteros P, Pérez Gómez V.
Tasa de abandono de tratamiento en pacientes con tuberculosis e infección por VIH.
An Med Interna. 1992; 9: 101-102.
- 174- Gatell JM.
Características de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA: tuberculosis y toxoplasmosis.
Rev Clin Esp 1990; 186: 405-406.
- 175- Gatell JM, De Wit S, González-Lahoz J, et al.
Tuberculosis in European HIV patients: efficacy of three versus four drugs.
Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco 1995. I210: 243.

- 176- Githui W, Nunn P, Juma E, et al.
Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis,
Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results.
Tuber Lung Dis. 1992; 73: 203-209.
- 177- Given MJ, Khan MA, Reichman LB.
Tuberculosis among patients with AIDS and a control group
in an inner-city community.
Arch Intern Med. 1994; 154: 640-645.
- 178- Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM et al.
A prospective study of human immunodeficiency virus type 1
infection and the development of AIDS in subjects with
hemophilia.
N Engl J Med 1989; 321: 1141-1148.
- 179- González-Anglada MI, Mostaza JM, Barbado FJ, Sendino A,
Esteban C, JJ Vázquez.
Afección endobronquial como forma de presentación de la
tuberculosis en el SIDA.
Rev Clin Esp 1990; 186: 44-45.
- 180- González-López A, Dronda F, Alonso-Sanz M, López-Cubero L,
Chaves F, Fernández-Martín JI.
Splenic abscess due to *M. tuberculosis* in HIV-infected
patients: a case control study with patients with negative
abdominal ultrasonography.

Abstracts of the 35th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco 1995. I88: 220.

181- Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al.

Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users.

JAMA. 1992; 267: 369-373.

182- Grosset JH.

Treatment of tuberculosis in HIV infection.

Tuber Lung Dis. 1992; 73: 378-383.

183- Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid.

Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre de 1993-abril de 1994).

Med Clin (Barc) 1996; 106: 1-6.

184- Grupo de trabajo sobre tuberculosis.

Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España.

Med Clin (Barc) 1992; 98: 24-31.

185- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, et al.

A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients.

AIDS. 1993; 7: 1345-1349.

186- Gutiérrez-Marcos F, Casas E, Miquel J, Escribano J, Montero E, Alvarez de Mon M.

Abscesos esplénicos por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Gastroenterol Hepatol 1993; 16: 534-536.

187- Haas DW, Des Prez RM.

Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments.

Am J Med. 1994; 96: 439-450.

188- Hawken M, Nunn P, Gathua S, et al.

Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya.

Lancet. 1993; 342: 332-337.

189- Helbert M, Robinson D, Buchanan D et al.

Mycobacterial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus.

Thorax 1990; 45: 45-48.

190- Heurich AE, Quale JM, Burack JH.

Pericardial tuberculosis.

En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición.

Boston: Little, Brown and company, 1996: 531-540.

- 191- Heym B, Honore N, Truffot Pernet C, Jacobs WR Jr, et al.
Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study.
Lancet. 1994; 344: 293-298.
- 192- Hill AR, Premkumar S, Brustein S et al.
Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era.
Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1164-1170.
- 193- Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council.
Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide.
Am Rev Respir Dis 1991; 143:700-706.
- 194- Hopewell PC.
Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis.
Clin Infect Dis. 1992; 15: 540-547.
- 195- Horn DL, Hewlett D Jr, Haas WH, et al.
Superinfection with rifampin-isoniazid-streptomycin-ethambutol (RISE)-resistant tuberculosis in three patients

- with AIDS: confirmation by polymerase chain reaction fingerprinting.
Ann Intern Med. 1994; 121: 115-116.
- 196- Huth RG, Acebo R, Matthew EB.
Osteitis cystica tuberculosa multiplex in a patient infected with human immunodeficiency virus.
Clin Infect Dis. 1994; 18: 260-261.
- 197- Idigbe EO, Nasidi A, Anyiwo CE, et al.
Prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in tuberculosis patients in Lagos, Nigeria.
J Trop Med Hyg. 1994; 97: 91-97.
- 198- Inwald D, Nelson M, Cramp M, Francis N, Gazzard B.
Cutaneous manifestations of mycobacterial infection in patients with AIDS.
Br J Dermatol. 1994; 130: 111-114.
- 199- Iseman MD.
Is standard chemotherapy adequate in tuberculosis patients infected with HIV?
Am Rev Respir Dis 1987; 136:1326.
- 200- Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA.
Directly observed treatment of tuberculosis. We can't afford not to try it.

N Engl J Med 1993; 328: 576-578.

201- Iseman MD.

A leap of faith: what can we do to curtail
intrainstitutional transmission of tuberculosis?

Ann Intern Med 1992; 117: 252-253.

202- Iseman MD.

Treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

N Engl J Med. 1993; 329: 784-791.

203- Iseman MD, Starke J.

Immigrants and tuberculosis control.

N Engl J Med 1995; 332: 1094.

204- Jaber B, Gleckman R.

Tuberculous pancreatic abscess as an initial AIDS-defining
disorder in a patient infected with the human
immunodeficiency virus: case report and review.

Clin Infect Dis 1995; 20: 890-894.

205- Jacobson MA, Bacchetti P, Kolokathis A, et al.

Surrogate markers for survival in patients with AIDS and
AIDS related complex treated with zidovudine.

Br Med J 1991; 302: 73-78.

206- Jinkins JR.

Focal tuberculous cerebritis.

AJNR 1988; 9: 121-124.

207- Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al.

Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus.

J Infect Dis. 1992; 166: 194-198.

208- 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: 1292-1297.

209- Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, et al.

A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection.

Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1499-1502.

210- Justice AC, Feinstein AR, Wells CK.

A new prognostic staging system for the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med 1989; 320: 1388-1392.

211- Kamhoiz SL.

Pleural tuberculosis.

En: Rom WN and Garay SM, editores. Tuberculosis. 1ª edición. Boston: Little, Brown and company, 1996: 483-491.

212- Kalbefeish JC, Prentice RL.

The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley and Sons Inc, 1980.

213- Kaplan EL, Meier P.

Non parametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481.

214- Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al.

USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: Introduction.

Clin Infect Dis 1995; 21(suppl 1): 1-11.

215- Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, et al.

USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: An overview.

Clin Infect Dis 1995; 21(suppl 1): 12-31.

216- Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A et al.

Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2

associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa.

AIDS 1995; 9: 1185-1192.

217- Kelly P, Buve A, Foster SD, McKenna M, Donnelly M, Sipatunyana G.

Cutaneous reactions to thiacetazone in Zambia--implications for tuberculosis treatment strategies.

Trans R Trop Med Hyg. 1994; 88: 113-115.

218- Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF.

Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.

Chest. 1992; 102: 1040-1044.

219- Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al.

Tuberculous meningitis: a 30-year review.

Clin Infect Dis 1993; 17: 987-943.

220- Kielhofner WA, Hamill RJ.

Focal hepatic tuberculosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome.

South Med J 1991; 84: 401-404.

221- Kikuchi Y, Oka S, Kimura S, Mitamura K, Shimada K.

Clinical application of the polymerase chain reaction for a rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection.

Intern Med. 1992; 31: 1016-1022.

222- Klausner JD, Ryder RW, Baende E, et al.

Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire.

J Infect Dis. 1993; 168: 106-111.

223- Knobel H, Galofre N, Peña MJ, Shaat M, Salvado M, Díez A.

Características y factores asociados a la presencia de fiebre en la tuberculosis.

An Med Interna. 1994; 11: 123-125.

224- Kochi A.

The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization.

Tubercle 1991; 72: 1-6.225.

225- Kochi-A, Vareldzis-B, Styblo-K

Multidrug-resistant tuberculosis and its control.

Res Microbiol. 1993 Feb; 144(2): 104-10

226- Kolk AH, Kox LFF, Kuijper S, Richter C.

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in peripheral blood.

Lancet 1994; 344: 694.

- 227- Kramer F, Modilevsky T, Walianny AR, Leedom JM, Barnes PF.
Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.
Am J Med 1990; 89: 451-456.
- 228- Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MA, et al.
HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil.
J Acquir Immune Defic Syndr. 1993; 6: 1008-1012.
- 229- Kumararante DS, Pithie A, Bassi EOE, Barlett R.
Mycobacterial immunity and mycobacterial disease in relation to HIV infection.
En Bird G, ed. immunology of HIV infection. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1992; 113-154.
- 230- Labaga P, Perucha M, Jiménez E, et al.
Tuberculosis en La Rioja de 1988 a 1993. Evolucion, localizaciones, influencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y sensibilidad de la baciloscopia.
Med Clin (Barc). 1995; 104: 81-84.
- 231- Laguna F, Chimeno P.
Adenopatias abdominales en pacientes con tuberculosis y SIDA.
Rev Clin Esp 1990; 186: 241-242.

- 232- Laguna F, Adrados M, Díaz F, et al.
AIDS and tuberculosis in Spain. A report of 140 cases.
J Infect 1991; 23: 139-144.
- 233- Laguna F, Adrados M, Ortega A, González-Lahoz JM.
Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid
in AIDS patients.
AIDS. 1992; 6: 1165-1167.
- 234- Lederman MM, Georges D, Zeichner SL, Alvine JC, Toossi Z.
Mycobacterium tuberculosis and its purified protein
derivated activates expression of the human
immunodeficiency virus.
J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: 727-733.
- 235- Lee ET.
Statistical methods for survival data analysis.
Belmont (California): Lifetime Learning Publications, 1980.
- 236- Lee JT, Klietman W, Ferraro MJ.
Diagnosis and detection of drug-resistant strains of *M.*
tuberculosis.
AIDS Clin Care 1995; 7: 27-29,36.
- 237- Leitch AG, Rubilar M, Watt et al.
National survey of TB notifications, 1993; with special
reference to prevalence of HIV seropositivity.

Abstracts of the Lancet Conference The challenge of tuberculosis 1995; 27.

- 238- Lindan CP, Allen S, Serufulira A, et al.
Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda.
Ann Intern Med 1992; 116: 320-328.
- 239- Llatjos M, Romeu J, Clotet B, et al.
A distinctive cytologic pattern for diagnosing tuberculous lymphadenitis in AIDS.
J Acquir Immune Defic Syndr. 1993; 6: 1335-1338.
- 240- Llibre JM, Tor J, Manterola JM, Carbonell C, Roset J.
Risk stratification for dissemination of tuberculosis in HIV-infected patients.
Q J Med. 1992; 82: 149-157.
- 241- Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J.
The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1.
Chest 1991; 99: 123-127.
- 242- López MT, Lluch M, Fernández-Sola J, Coca A, Urbano-Márquez A.
Meningitis tuberculosa de presentación atípica en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia

humana.

Med Clin (Barc). 1992; 98: 543-544.

243- López-Cortés LF, Cruz-Ruiz M, Gómez-Mateos J, et al.

Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis.

Clin Infect Dis 1995; 20: 525-530.

244- Lucas SB.

HIV and the necropsy.

J Clin Pathol. 1993; 46: 1071-1075.

245- Lucas SB, De-Cock KM, Hounnou A, et al.

Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa.

Br Med J. 1994; 308: 1531-1533.

246- Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, et al.

The mortality and pathology of HIV infection in a west African city.

AIDS. 1993; 7: 1569-1579.

247- Lupatkin H, Brau N, Flomenberg P, Simberkoff MS.

Tuberculous abscesses in patients with AIDS.

Clin Infect Dis. 1992; 14: 1040-1044.

248- Macher A, Goosby B.

PCR and the misdiagnosis of active tuberculosis.

N Engl J Med 1995; 332: 128-129.

249- Malasky C, Reichman LB.

Long-term follow-up of tuberculoma of the brain in an AIDS patient.

Chest. 1992; 101: 278-279.

250- Maloney SA, Pearson ML, Gordon MT, Del Castillo R, Boyle JF, Jarvis WR.

Efficacy of control measures in preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to patients and health care workers.

Ann Intern Med 1995; 122: 90-95.

251- Mantel N.

Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.

Cancer Chemother Rep 1966; 50: 163-170.

252- Máñez R, Cargol I, Ribera E, Ocaña I, Español T, Martínez-Vázquez JM.

Parámetros inmunológicos pronósticos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Med Clin (Barc) 1992; 99: 521-524.

- 253- March-Ayuela P.
Tuberculosis y SIDA. Situación en España. Perspectivas.
Rev Clin Esp 1990; 186: 365-368.
- 254- March-Ayuela P.
Perspectivas futuras en el control de tuberculosis y SIDA.
Arch Bronconeumol 1992; 28: 102-107.
- 255- March Ayuela P, García-González A.
La evolución de la infección VIH/SIDA en los países
desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis.
Med Clin (Barc). 1993; 100: 187-193.
- 256- Martin DJ, Sim JGM, Sole GJ, et al.
CD4+ lymphocyte count in african patients co-infected with
HIV and tuberculosis.
J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol 1995; 8: 386-
391.
- 257- Martin-Bates E, Tanner A, Suvarna SK, Glazer G, Coleman DV.
Use of fine needle aspiration cytology for investigating
lymphadenopathy in HIV positive patients.
J Clin Pathol. 1993; 46: 564-566.
- 258- Martín-Casabona N, González-Fuente T, Papa F, et al.
Time course of anti-SL-IV immunoglobulin G antibodies in
patients with tuberculosis and tuberculosis-associated

AIDS.

J Clin Microbiol. 1992; 30: 1089-1093.

- 259- Martín-Casabona N, Ocaña-Rivera I, Vidal-Pla R, Codina-Grau G, Cayla JA, González-Fuente T.

Diagnosis of mycobacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients and HIV carriers.

J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1992; 36: 293-302.

- 260- Martín-Suarez I, Aguayo-Canela DM, Cordero-Mendez F, Pujol-de-la-Llave E.

Abscesos hepáticos tuberculosos como forma de presentación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

An Med Interna. 1993; 10: 123-126.

- 261- Martínez-Vazquez C, Bordon J, Rivera-Gallego A, et al.

Tuberculosis intestinal en pacientes con y sin infección por VIH.

An Med Interna. 1994; 11: 167-172.

- 262- Martos A, Olmo M, Miró JM et al.

Tuberculosis condrocotal y condroesternal en dos heroinómanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Med Clin (Barc) 1989; 93: 467-470.

- 263- Masur H, Ognibe FP, Yarchoan R et al.
CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus infection.
Ann Intern Med 1989; 111: 223-231.
- 264- Mattar S, Morta M, Drobnic L, et al.
Sepsis por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con SIDA.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 1992; 10: 29-31.
- 265- McDonough JA, Sada DE, Sippola AA, Ferguson LE, Daniel TM.
Microplate and dot immunoassays for the serodiagnosis of tuberculosis.
J Lab Clin Med. 1992; 120: 318-322.
- 266- McGuinness G, Naidich DP.
Radiology of tuberculosis.
En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición.
Boston: Little, Brown and company, 1996: 443-465.
- 267- McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, Leitman B, McCauley DI.
High resolution CT findings in miliary lung disease.
J Comput Assist Tomogr. 1992; 16: 384-390.
- 268- Mellado B, Pedrol E, Casademont J, Grau JM.
Absceso subcutáneo tuberculoso como forma de presentación

de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Rev Clin Esp. 1993; 192: 95-96.

269- Meltzer MS, Skillman DR, Gomatos PJ, Kalter DC, Gendelman HE.

Role of mononuclear phagocyte in the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection.

Ann Rev Immunol 1990; 8: 169-194.

270- Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M.

Tuberculosis among health care workers.

N Engl J Med 1995; 332: 92-93.

271- Migliori GB, Borghesi A, Adriko C, et al.

Tuberculosis and HIV infection association in a rural district of northern Uganda: epidemiological and clinical considerations.

Tuber Lung Dis. 1992 Oct; 73: 285-290.

272- Miller B.

Preventive therapy for tuberculosis.

Med Clin North Am. 1993; 77: 1263-1275.

273- Miller WT, Miller WT Jr.

Tuberculosis in the normal host: radiological findings.

Semin Roentgenol. 1993; 28: 109-118.

- 274- Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA.
Tuberculosis e infección por VIH.
Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional de SIDA 1995; 2: 1-12.
- 275- Miralles P, Moreno S, Pérez-Tascón M, Cosín J, Díaz MD, Bouza E.
Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus.
Clin Infect Dis 1995; 20: 872-875.
- 276- Miro AM, Gibilara E, Powell S, Kamholz SL.
The role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS.
Chest. 1992; 101: 1211-1214.
- 277- Miró JM, Buirra E, Mallolas J et al.
Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Med Clin (Barc) 1994; 102: 566-570.
- 278- Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF.
Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection.
Arch Intern Med 1989; 149: 2201-2205.

- 279- Moore RD, Keruly J, Richman DD, et al.
Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine.
AIDS 1992; 6: 671-677.
- 280- Moreno S, Pacho E, López-Herce JA, Rodríguez-Creixems MR, Martín Scapa C, Bouza E.
Mycobacterium tuberculosis visceral abscesses in the acquired immunodeficiency syndrome.
Ann Intern Med 1988; 109: 437.
- 281- Moreno S, Miralles P, Díaz MD et al.
Tuberculosis after isonizid chemoprophylaxis in HIV-infected patients.
Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco 1995. I212: 243
- 282- Moreno S.
Infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana y tuberculosis: quien debe recibir quimioprofilaxis?
Rev Clin Esp. 1994; 194: 73-74.
- 283- Moreno S, Baraia Etxaburu J, Bouza E, et al.
Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV.
Ann Intern Med. 1993; 119: 194-198.

- 284- Moreno S, Hermida JM, Buzón L, Parras F, Fortún J, Bouza E.
Presentación de la tuberculosis como infiltrados pulmonares difusos en pacientes con sida: rendimiento diagnóstico de muestras clínicas.
Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 297-300.
- 285- Moreno S.
Afectación del sistema nervioso central por *Mycobacterium tuberculosis*.
En: Podzamczar, Graus, Clotet y Portegies ed. Sistema Nervioso y SIDA. Barcelona: JR Prous, 1995: 79-92.
- 286- Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al.
Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related conditions: three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort.
Br Med J 1988; 296: 745-750.
- 287- Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, et-al.
Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire.
Lancet. 1993; 342: 143-146.
- 288- Muñoz A, Vlahov D, Solomon L, et al.
Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users.
J Acquir Immune Defic Syndr 1992; 5: 694-700.

- 289- N'Dhatz M, Domoua K, Coulibaly G, et al.
Pulmonary diseases and retrovirus infections. A
pathological study in 70 cases.
Rev Pneumol Clin. 1993; 49: 211-215.
- 290- Narain JP, Raviglione MC, Kochi A.
HIV-associated tuberculosis in developing countries:
epidemiology and strategies for prevention.
Tuber Lung Dis. 1992; 73: 311-321.
- 291- Navarro V, Guix J, Bernacer B, et al.
Tuberculosis e infeccion por el virus de la
inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 215
pacientes.
Rev Clin Esp. 1993 ; 192: 315-320.
- 292- Nichols L, florentine B, Lewis W, Sattler F, Rarick MU,
Brynes RK.
Bone Marrow examination for the diagnosis of mycobacterial
and fungal infections in the acquired immunodeficiency
syndrome.
Arch Pathol Lab Med 191; 115: 1125-1132.
- 293- Nolan CM.
Failure of therapy for tuberculosis in human
immunodeficiency virus infection.
Am J Med Sci. 1992; 304: 168-173.

- 294- Nos P, Ricart C, García E, Moles JR, Lacruz J, Berenguer J.
Tuberculosis mesentérica aislada como primera manifestación
de SIDA.
Rev Esp Enferm Dig. 1992; 82: 59-60.
- 295- Nunn P, Brindle R, Carpenter L, et al.
Cohort study of human immunodeficiency virus infection in
patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. Analysis of
early (6-month) mortality.
Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 849-854.
- 296- Nunn P, Gicheha C, Hayes R, et al.
Cross-sectional survey of HIV infection among patients with
tuberculosis in Nairobi, Kenya.
Tuber Lung Dis. 1992 Feb; 73: 45-51.
- 297- Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, et al.
The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the
infectiousness of tuberculosis.
Tuber Lung Dis. 1994; 75: 25-32.
- 298- O'Brian RJ, Perriens JH.
Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infection: the
promise and the reality.
AIDS 1995; 9: 665-673.

- 299- Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowy FD.
Tuberculous meningitis in an urban medical center.
Medicine 1987; 66: 317-326.
- 300- Onorato IM, McCray E.
Prevalence of human immunodeficiency virus infection among
patients attending tuberculosis clinics in the United
States.
J Infect Dis. 1992; 165: 87-92.
- 301- Optican RJ, Ost A, Ravin CE.
High-resolution computed tomography in the diagnosis of
miliary tuberculosis.
Chest. 1992; 102: 941-943.
- 302- Orme IM, Andersen P, Boom WH.
T cell response to *M. tuberculosis*.
J Infect Dis 1993; 167: 1481-1497.
- 303- Ormerod LP.
Chemotherapy and management of tuberculosis in the United
Kingdom. Recommendations of the British Thoracic Society.
Thorax 1990; 45:403-408.
- 304- Panamerican Health Organization.
Association between HIV and tuberculosis: technical guide.
Bull Pan Am Health Organ. 1993; 27: 297-310.

- 305- Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD Jr.
Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection.
Lancet. 1993; 342: 268-272.
- 306- Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, McGuinness G, Rom WN.
Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.
Chest. 1993; 103: 1433-1437.
- 307- Patel KB, Belmonte R, Crowe HM.
Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients.
N Engl J Med. 1995; 332: 336-337.
- 308- Patil PS, Bem C.
Wide needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphadenopathy in Zambia.
J Clin Pathol. 1993; 46: 806-809.
- 309- Pedro-Botet J, Auguet T, Coll J, Pons S, Rubiés-Prat J.
Tuberculous pericarditis as the first manifestation of AIDS.
Infection. 1993; 21: 334-335.

- 310- Pedro-Botet J, Gutiérrez J, Miralles R, Coll J, Rubies J.
Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs.
AIDS. 1992; 6: 91-93.
- 311- Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE.
Malabsorption of antimycobacterial medications.
N Engl J Med. 1993; 329: 1122-1123.
- 312- Perich J, Ayuso MC, Vilana R, et al.
Disseminated lymphatic tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome: Computed tomography findings.
Can Assoc Radiol J 1990; 41: 353-357.
- 313- Peña JM, Vázquez JJ.
Sida 1992. Nueva definición, nueva clasificación.
Med Clin (Barc). 1993; 101: 76 .
- 314- Pérez-Blazquez E, Montero-Rodríguez M, Mendez-Ramos MJ.
Tuberculous choroiditis and acquired immunodeficiency syndrome.
Ann Ophthalmol. 1994; 26: 50-54.
- 315- Perriens JH, Louis ME, Mukadi IB, et al.
Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months.
N Engl J Med 1995; 332:779-84.

- 316- Perronne C, Ghoubontni A, Leport C, Salmon Ceron D, Bricaire F, Vilde JL.
Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis in patients infected with HIV?
Tuber Lung Dis. 1992; 73: 39-44.
- 317- Pesanti EL.
The negative tuberculin test. Tuberculin, HIV, and energy panels.
Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1699-1709.
- 318- Peterson EM, Lu R, Floyd C, et al.
Direct identification of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* from amplified primary cultures in BACTEC media using DNA probes.
J Clin Microbiol. 1989; 27: 1543-1547.
- 319- Peto R, Peto J.
Asymptomatically efficient rank invariant test procedures.
J R Stat Soc 1972; 135: 185-206.
- 320- Peto R, Pike MC, Armitage P et al.
Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Analysis and examples.
Br J Cancer 1977; 35: 1-39. 252.

- 321- Phillips AN, Lee CA, Elford J, et al.
Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS.
Lancet 1991; 337: 389-392.
- 322- Pierce JR Jr, Sims SL, Holman GH.
Transmission of tuberculosis to hospital workers by a
patient with AIDS.
Chest. 1992; 101: 581-582.
- 323- Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al.
Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and acquired
immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian
patients in South Florida.
Ann Intern Med 1984; 101: 641-645.
- 324- Pithie AD, Chicksen B.
Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in
HIV-associated sputum-negative tuberculosis.
Lancet. 1992; 340: 1504-1505.
- 325- Pozniak AL, MacLeod GA, Mahari M, Legg W, Weinberg J.
The influence of HIV status on single and multiple drug
reactions to antituberculous therapy in Africa.
AIDS. 1992; 6: 809-814.

- 326- Pulido F, Peña JM, Guijarro C et al.
Is pulmonary tuberculosis an AIDS-defining event?
Abstracts of the fourth european conference on clinical
aspects and treatment of HIV infection. Milán 1994. p338:
238.
- 327- Pulido F, Castilla V, Satué JA.
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital 12 de
Octubre. 3ª Edición. 1994; 417-431.
- 328- Pulido F, Peña JM, Rubio R.
Treatment of tuberculosis in HIV infected patients in
Zaire.
N Engl J Med 1995; 333: 519-520.
- 329- Pulido F, Carnevali D, Rubio R, Costa JR.
Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en
pacientes con infección por el virus de la
inmunodeficiencia humana.
Med Clin (Barc) 1994; 103: 758.
- 330- Rabanaque MJ, Tomás C, Gómez-López LI, Aibar C,
Pérez-de-Agreda JP, Febrel I.
Costes hospitalarios en pacientes con infección por el
virus de la inmunodeficiencia humana.
Med Clin (Barc). 1992; 98: 85-88.

- 331- Rabushka LS, Kawashima A, Fishman EK.
Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination.
Radiographics. 1994; 14: 307-332.
- 332- Radin DR.
Intraabdominal *Mycobacterium tuberculosis* vs. *Mycobacterium avium-intracellulare* infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings.
Am J Roentgenol 1991; 156: 487-491.
- 333- Ralphs NT, Boulnois GJ, Andrew PW.
Molecular and cell biology of opportunistic infections in AIDS. Mycobacteria.
Mol Cell Biol Hum Dis Ser. 1993; 2: 71-93.
- 334- Ramachandran P, Duraipandian M, Reetha AM, et al.
Long term status of children treated for tuberculous meningitis in South India. Tubercle 1989; 70: 235-239.
- 335- Ramos JM, Esteban J, Fernández-Guerrero ML, Soriano F.
Meningitis tuberculosa: aspectos pronósticos de 22 casos con confirmación microbiológica.
Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 12-16.
- 336- Raviglione MC, Narain JP, Kochi A.
HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment.

Bull World Health Organ. 1992; 70: 515-226.

337- Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A.

Secular trends of tuberculosis in western Europe.

Bull World Health Organ. 1993; 71(3-4): 297-306.

338- Raviglione MC, Snider DE, Kochi A.

Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic.

JAMA 1995; 273: 220-226.

339- Rebollo MJ, Santiago B, Palenque E, Aguado JM, Pulido F, Noriega AR.

PCR technique for *Mycobacterium tuberculosis* in blood and urine samples: diagnostic and prognostic usefulness.

Abstracts of the 16th annual meeting of the European Society for Mycobacteriology. Pisa 1995; PP-B7: 121.

340- Relkin F, Aranda CP, Garay SM, Smith R, Berkowitz KA, Rom N.

Pleural tuberculosis and HIV infection.

Chest. 1994; 105: 1338-1341.

341- Rey R, Ausina V, Casal M, et al.

Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados.

Med Clin (Barc) 1995; 105: 703-707.

342- Rieder HL, Cauthen GM, Comstok GW, Snider DE.

Epidemiology of tuberculosis in the United States.

Epidemiol Rev 1989; 11: 79-98.

343- Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, et al.

Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome--
Florida.

Arch Intern Med 1989; 149: 1268-1273.

344- Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB et al.

Tuberculosis diagnosed at death in the United States.

Chest 1991; 100:678-681.

345- Rohatgi PK, Palazzolo JV, Saini NB.

Acute miliary tuberculosis of the skin in acquired
immunodeficiency syndrome.

J Am Acad Dermatol. 1992; 26: 356-359.

346- Rose DN, Schechter CB, Sacks HS.

Preventive medicine for HIV-infected patients: an analysis
of isoniazid prophylaxis for tuberculin reactors and for
anergic patients.

J Gen Intern Med 1992; 7: 589-594.

347- Rose R.

Immunology of the lung in HIV infection: the pathophysiologic basis for the development of tuberculosis in the AIDS setting.

Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1991; 66: 15-20.

348- Rosengart TK, Coppa GF.

Abdominal mycobacterial infections in immunocompromised patients.

Am J Surg 1990; 159: 125-131.

349- Saks AM, Posner R.

Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. Clin Radiol. 1992; 46: 387-390.

350- Salavert M, Navarro V, Nieto A, Ferrer C, Jiménez JJ, López-Chulia F.

Fístula esofagomediastínica en paciente con tuberculosis ganglionar e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

An Med Intern 1989; 6: 309-311.

351- Salazar A, Carratala J, Santín M, Meco F, Rufi G.

Abscesos esplénicos por *Mycobacterium tuberculosis* en el SIDA.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994; 12: 146-149.

352- Salmerón OJ, Pulido F.

Tuberculosis.

Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital 12 de Octubre. 3ª Edición. 1994; 407-415.

353- Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML.

The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection.

Chest. 1992; 102: 143-146.

354- Sánchez-Fuentes D, Barragán-Casas JM, Garcinuño-Jiménez MA, Martín-Casado M, Martín-Marcos M.

Análisis de la decisión de efectuar quimioprofilaxis con isoniazida en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral e infectados por VIH.

Rev Clin Esp. 1994; 194: 81-86.

355- Santín M, Podzamcer D, Ricart I, et al.

Utility of the Gallium-67 citrate scan for the early diagnosis of tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus.

Clin Infect Dis 1995; 20: 652-656.

356- Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al.

Progression to AIDS and predictors of AIDS in seroprevalent and seroincident cohorts of homosexual men.

AIDS 1989; 3: 347-353.

- 357- Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN.
Clinical utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of infections due to *Mycobacterium tuberculosis*.
Chest. 1994; 105: 1116-21.
- 358- Schluger NW, Condos R, Lewis S, Rom WN.
Amplification of DNA of *Mycobacterium tuberculosis* from peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis.
Lancet 1994; 344: 232-233.
- 359- Schmidt U, Rebarber IF.
Tuberculous pericarditis identified with gallium-67 and indium-111 leukocyte imaging.
Clin Nucl Med. 1994; 19: 146-147.
- 360- Schurmann D, Bergmann F, Jautzke G, Fehrenbach J, Mauch H, Ruf B.
Acute and long-term efficacy of antituberculous treatment in HIV-seropositive patients with tuberculosis: a study of 36 cases.
J Infect. 1993; 26: 45-54.
- 361- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al.
A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection.
N Engl J Med 1989; 320: 545-550.

- 362- Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE.
High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy.
JAMA. 1992; 268: 504-509.
- 363- Sepkowitz KA.
AIDS, tuberculosis and the health care worker.
Clin Infect Dis 1995; 20: 232-242.
- 364- Servicio de salud pública del área 11 de Madrid.
Registro de casos de tuberculosis en el área 11.
Boletín de Indicadores del Sistema de Información Sanitaria del área 11. Madrid. 1995; 4: 14.
- 365- Sesma P, Esteban J, Gegundez MI, Manrique A, Espinosa P, Fernández-Guerrero ML.
Aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia primaria a quimioterapicos en pacientes con infección por VIH.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 1992; 10: 416-420.
- 366- Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE.
Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* in bacteriemia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS.
Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1611-1613.

- 367- Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM.
Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.
Medicine 1991; 70: 384-397.
- 368- Shafer R.
Tuberculosis.
En: Broder S, Merigan T and Bolognesi D ed. AIDS Medicine. 1ª edición. Williams & Wilkins. 1995; 259-282.
- 369- Shafer RW, Small PM, Larkin Ch et al.
Temporal trends and transmission patterns during the emergence of multidrug-resistant tuberculosis in New York city: a molecular epidemiologic assesement.
J Infect Dis 1995; 171: 170-176.
- 370- Shen JY, Barnes PF, Rea TH, Meyer PR.
Immunohistology of tuberculous adenitis in symptomatic HIV infection. Clin Exp Immunol 1988; 72: 186-189.
- 371- Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB.
Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls.
Clin Infect Dis. 1992; 15: 601-605.

372- Singapore Tuberculosis Service, British Medical Research Council.

Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis.

Am Rev Respir Dis 1988; 137:1147-50.

373- Slutkin G, Schechter GF, Hopewell PC.

The results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco.

Am Rev Respir Dis 1988; 138:1622-1624.

374- Slutsker L, Castro KG, Ward JW, Dooley SW Jr.

Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States.

Clin Infect Dis. 1993; 16: 513-518.

375- Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC.

Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.

N Engl J Med 1991; 324: 289-94.

376- Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al.

The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A

population-based study using conventional and molecular methods.

N Engl J Med. 1994; 330: 1703-1709.

377- Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.

Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection.

N Engl J Med. 1993; 328: 1137-1144.

378- Snider DE, Graczyk J, Bek E, Rowoski J.

Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin.

Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1091-1094.

379- Solera J, López E, Serna E, Vergara L, Martínez-Alfaro E, Saez L.

Riesgo de tuberculosis en adictos a drogas por vía parenteral seropositivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana. Un estudio de cohortes en comunidades para deshabitación de toxicómanos.

Med Clin (Barc). 1993; 100: 725-729.

380- Soriano V, Tor J.

Multifocal bone tuberculosis in one AIDS patient.

Genitourin Med. 1992; 68: 273.

- 381- Souto JM, González-Fernández JM, Juega J, Pedreira JD.
Ictericia obstructiva por adenopatías tuberculosas.
Rev Clin Esp 1989; 184: 217-218.
- 382- Stack RJ, Bickley LK, Coppel IG.
Miliary tuberculosis presenting as skin lesions in a
patient with acquired immunodeficiency syndrome.
J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1031-1035.
- 383- Stead WW.
Genetics and resistance to tuberculosis.
Ann Intern Med 1992; 116: 937-941.
- 384- Stein DS, Korvick JA, Vermund SE.
CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical
course of human immunodeficiency virus disease: a review.
J Infect Dis 1992; 165: 352-363.
- 385- Steinberg JP, Spear JB, Murphy RL, et al.
Predictors of outcome in AIDS patients receiving
zidovudine.
J Acquir Immune Defic Syndr 1989; 2: 229-234.
- 386- Steiner P, Christl HW, Albrecht H.
Tuberculous granuloma of the tibia in an HIV patient.
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 1993;
59: 572-573.

- 387- Stoneburner R, Laroche E, Prevots R, et al.
Survival in a cohort of human immunodeficiency virus-infected tuberculosis patients in New York City.
Implications for the expansion of the AIDS case definition.
Arch Intern Med. 1992; 152: 2033-2037.
- 388- Sumartojo E.
When tuberculosis treatment fails. A social behavioural account of patient adherence.
Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1311-1320.
- 389- Supervia A, Campodarve I, Shaath M, Mellibovsky L, Cladellas M, Bruguera J.
Pericarditis tuberculosa como primera manifestación de SIDA. Indicación de la pericardiocentesis diagnóstica.
Rev Clin Esp. 1993; 192: 150-151.
- 390- Supervia-Caparros A, Mínguez-Masó S, Galofre-Alvaro N, Knobel H, Currull V, Sanjuas-Benito C.
Rendimiento de la fibrobroncoscopia y factores predictivos clínicos, analíticos y radiológicos en el diagnóstico etiológico de la patología pulmonar en pacientes con infección por VIH.
An Med Interna. 1993; 10: 532-536.

- 391- Tabet SR, Goldbaum GM, Hooton TM, Eisenach KD, Cave MD, Nolan CM.
Restriction fragment length polymorphism analysis detecting a community-based tuberculosis outbreak among persons infected with human immunodeficiency virus.
J Infect Dis. 1994; 169: 189-192.
- 392- Taelman H, Kagame A, Batungwanayo J, et al.
Pericardial effusion and HIV infection.
Lancet 1990; 335: 924.
- 393- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al.
Detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.
Lancet 1993; i: 647-650.
- 394- Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et al.
Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection.
N Engl J Med. 1995; 333: 907-911.
- 395- Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburg CR, Good RC.
The resurgence of tuberculosis: Is your laboratory ready?
J Clin Microbiol 1993; 31: 767-770.

396- Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE.

Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients.

J Infect Dis 1990; 162: 8-12.

397- Tudela P, Mur T, Muga R, Tor J.

Meningitis tuberculosa con líquido cefalorraquídeo acelular.

Med Clin (Barc). 1993; 100: 676.

398- USPHS/IDSA prevention of opportunistic infections working group.

USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus:disease specific recommendations.

Clin Infect Dis 1995; 21(suppl 1): 32-43.

399- Vadillo M, Corbellá X, Carratala J.

AIDS presenting as septic shock caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Scand J Infect Dis. 1994; 26: 105-106.

400- Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, Greifinger RB, Crawford JT, Dooley SW.

Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991.

Am J Epidemiol. 1994; 140: 113-122.

- 401- Van-den-Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, et al.
HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania.
Int J Epidemiol. 1993; 22: 1159-1165.
- 402- van der Werf TS, Das PK, van Soolingen D, Yong S, van der Mark TW, van den Akker R.
Sero-diagnosis of tuberculosis with A60 antigen enzyme-linked immunosorbent assay: failure in HIV-infected individuals in Ghana.
Med Microbiol Immunol Berl. 1992; 181: 71-76.
- 403- Van-Deutekom H, Warris-Versteegen AA, Krijnen P, et al.
The HIV epidemic and its effect on the tuberculosis situation in The Netherlands.
Tuber Lung Dis. 1993; 74: 159-162.
- 404- van-Deutekom H, Manos GE, Danner SA, Jansen HM, Coutinho RA.
AIDS and tuberculosis. Results of a retrospective study in 225 AIDS patients.
Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990; 65: 33-34.
- 405- Velasco-Martínez JJ, Guerrero-Espejo A, Gómez-Mampaso E, Navas-Elorza E, García-Ribas G.

Tuberculous brain abscess should be considered in HIV/AIDS patients.

AIDS 1995; 9: 1197-1199.

406- Verbon A, Weverling GJ, Kuijper S, Speelman P, Jansen HM, Kolk AH.

Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 378-384.

407- Verdejo J, Polo RM, Adrados M, Castro JM.

Gammagrafia con galio 67 en pacientes con micobacteriosis e infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clin Esp. 1993; 193: 44-45.

408- Vieira J, Frank E, Spira TJ, Landesman SH.

Acquired immunodeficiency in Haitians: opportunistic infections in previously healthy Haitians immigrants. N Engl J Med 1983; 308: 125-129.

409- Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH de la Comunidad de Madrid. Octubre 1993. Informe 11: 5-34.

410- Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH de la Comunidad de Madrid. Octubre 1994. Informe 14: 24-27.

- 411- Vijnovich-Baron IA, Barazzutti L, Tartas N, Korin J, Sánchez-Avalos JC.
Granulomas en médula ósea.
Sangre Barc. 1994; 39: 35-38.
- 412- Villoria MF, de-la-Torre J, Fortea F, Muñoz L, Hernández T, Alarcón JJ.
Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings.
Neuroradiology. 1992; 34: 11-14.
- 413- Wallis RS, Vjecha M, Amir-Tahmasseb M, et al.
Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1): enhanced cytokine expression and elevated beta 2-microglobulin in HIV-1-associated tuberculosis.
J Infect Dis. 1993; 167: 43-48.
- 414- Wasser LS, Shaw GW, Talavera W.
Endobronchial tuberculosis in the AIDS.
Chest 1988; 94: 1240-1244.
- 415- Watson JM.
The prevalence of HIV infection in adults with tuberculosis in England and Wales.
Abstracts of the Lancet Conference The challenge of tuberculosis 1995; 22.

416- Webster CT et al.

Two-stage tuberculin skin testing in individuals with human immunodeficiency virus infection.

Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 805-808.

417- Weiss SE, Slocum PC, Blaix FX, et al.

The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis.

N Engl J Med. 1994, 330: 1179-1184.

418- Wenger JD, Whalen CC, Lederman MM, Spech TJ, Carey JT, Tomford JW.

Prognostic factors in acquired immunodeficiency syndrome.

J Gen Intern Med 1988; 3: 464-70.

419- Wenger PN, Otten J, Breeden A, et al.

Control of nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among health care workers and HIV-infected patients.

Lancet 1995; 345: 235-240.

420- Wetton CW, McCarty M, Tomlinson D, Rosbotham J, Crofton ME.

Ultrasound findings in hepatic mycobacterial infections in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Clin Radiol. 1993; 47: 36-38.

- 421- Whalen C, Horsburg CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J.
Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 129-135.
- 422- Whelen ACh, Felmlee TA, Hunt JM et al.
Direct genotypic detection of *Mycobacterium tuberculosis* rifampin resistance in clinical specimens by using single-tube heminested PCR.
J Clin Microbiol 1995; 33: 556-561.
- 423- WHO.
Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals.
Bull World Health Organ. 1994; 72: 305-307, 309-311.
- 424- WHO.
Control of tuberculosis transmission in health care settings. A joint statement of the WHO tuberculosis programme and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD).
Can Commun Dis Rep. 1994; 20: 3-5.

425- WHO.

Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and the Global Programme on AIDS and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization (WHO).

Tuber Lung Dis. 1994; 75: 96-98.

426- WHO.

Tuberculosis preventive therapy in HIV-infected individuals. A Joint Statement of the WHO Tuberculosis Programme and the Global Programme on AIDS, and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD).

Wkly Epidemiol Rec. 1993; 68: 361-364.

427- WHO.

TB a global emergency.

WHO/TB 1994; 94: 177.

428- WHO-EC Collaborative centre on AIDS.

AIDS surveillance in Europe.

Quarterly Report n° 37, 1993.

429- WHO-EC Collaborative centre on AIDS.

AIDS surveillance in Europe.

Quarterly Report n° 44, 1995.

- 430- Wolff MJ, Bitran J, Northland RG, Levy IL.
Splenic abscesses due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS.
Rev Infect Dis 1991; 13: 373-375.
- 431- Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG.
The radiographic features of pulmonary tuberculosis.
AJR 1986; 146: 497-506.
- 432- Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM, et al.
CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy.
Ann Intern Med 1991; 115: 184-189.
- 433- Zhang Y, Heim B, Allen B, et al.
The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.
Nature 1992; 358: 591-593.
- 434- Zuger A, Lowy F.
Tuberculosis of the brain, meninges, and spinal cord.
En: Rom WN and Garay SM editores. Tuberculosis. 1ª edición.
Boston: Little, Brown and company, 1996: 541-556.

XI. ABREVIATURAS

XI. ABREVIATURAS.

ADVP	Adicto a drogas por vía parenteral.
AIQ	Amplitud intercuartil.
ATS	Sociedad Americana de Tórax.
AZT	Zidovudina.
BAL	Lavado broncoalveolar.
CD4	Linfocitos T CD4+
CD8	Linfocitos T CD8+
CDC	Centros para el Control de Enfermedades (Atlanta).
CMV	Citomegalovirus.
EEUU	Estados Unidos de América.
ETM	Etambutol.
GOT	Aspartato-aminotransferasa.
GPT	Alanina-aminotransferasa.
IC95%	Intervalo de confianza del 95%.
INH	Isoniazida.
LDH	Lactato deshidrogenasa.
MAI	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> .
NS	No significativo.
OR	Razón de probabilidades (Odds Ratio).
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PPD	Derivado proteico purificado de tuberculina.
PZ	Pirazinamida.
RIF	Rifampicina.

RFLP Restriction fragment length polimorfism.
RR Riesgo Relativo.
ST Estreptomicina.
TB Tuberculosis.
TC Tomografía computadorizada.
TNF Factor de necrosis tumoral.
TOD Tratamiento observado directamente.
VIH Virus de la inmunodeficiencia humana.