

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH
Estudio descriptivo durante enero a diciembre 2013 en Hospital Roosevelt**

NEREYDA ALEJANDRA DE LEÓN CIVIDANES

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en
Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en
Medicina Interna**

Mayo 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): Nereyda Alejandra de León Cividanes

Carné Universitario No.: 100023145

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Mejía Villatoro MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2016.

Guatemala, 13 de abril de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Guatemala, 24 de febrero del 2016

Dr. Carlos Mejía Villatoro
Docente Responsable
Postgrado de Medicina Interna
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Mejía:


Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

“MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCION POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCION POR VIH”

Realizado por la estudiante *Nereyda Alejandra De León Cividanes*, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. CARLOS MEJIA VILLATORO
Médico Infectólogo
Hospital Roosevelt
ASESOR

COORDINACIÓN GENERAL DE MAESTRÍAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT



Guatemala 24 de Febrero del 2016

Dr. Carlos Mejía Villatoro
Docente Encargado
Maestría de Medicina Interna
Hospital Roosevelt

Dr. Mejía:

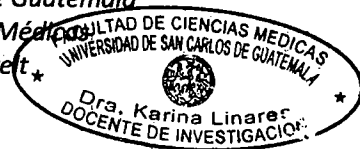
Por medio de la presente, le informo que he revisado el trabajo titulado "MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH" de la Dra. Neryda Alejandra De León Cividanes, realizado durante el año 2013, el cual llena los requisitos básicos para realizar su defensa de tesis.

Sin otro particular:

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Vivian Karina Linares León
MSC. Medicina Interna
Revisora

Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt



Copia archivo

AGRADECIMIENTOS

Profundo agradecimiento a mi familia; mi madre Nereyda Cividanes y hermana Paola de León. Quienes me acompañaron y apoyaron incondicionalmente en cada una de las etapas de esta maestría.

Agradezco sinceramente a Dr. Carlos Mejía por ser mi mentor, ejemplo y apoyo incondicional.

Agradecimiento especial a EP. Cristina Porón Gabriel, sin su dedicación al trabajo con pacientes con Tuberculosis esta investigación no hubiese sido posible.

Agradecimiento a Lic. André Chocó, por su asesoría y orientación.

INDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	4
2.1. Virus de Inmunodeficiencia Humana.....	4
2.2. Coinfección de VIH y Tuberculosis.....	6
2.3. Tuberculosis Pulmonar en personas con VIH.....	9
2.4. Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en personas con VIH....	9
2.4.1. Manifestaciones Clínicas.....	10
2.4.2. Diagnóstico Bacteriológico.....	10
2.4.2.1. Baciloscopia.....	10
2.4.2.2. Cultivos.....	11
2.4.3. Diagnóstico Radiológico.....	12
2.4.3.1. Cuadro 1. Hallazgos Radiográficos en Pacientes con Tuberculosis Pulmonar y VIH.....	13
2.4.4. Otros Métodos.....	13
2.5. Diagnóstico de Tuberculosis Extrapulmonar en Personas con VIH.....	14
2.5.1. Tuberculosis Ganglionar.....	15
2.5.1.1. Manifestaciones Clínicas.....	16
2.5.1.2. Diagnóstico.....	16
2.5.2. Tuberculosis Pleural.....	17
2.5.2.1. Manifestaciones Clínicas.....	17
2.5.2.2. Diagnóstico.....	17
2.5.3. Tuberculosis Abdominal.....	18
2.5.3.1. Manifestaciones Cínicas.....	18
2.5.3.2. Diagnóstico.....	19
2.5.4. Tuberculosis Pericárdica.....	19
2.5.4.1. Manifestaciones Clínicas.....	19
2.5.4.2. Diagnóstico.....	20

2.5.5. Tuberculosis Diseminada.....	20
2.5.5.1. Manifestaciones Clínicas.....	20
2.5.5.2. Diagnóstico.....	20
2.5.6. Tuberculosis Meníngea.....	21
2.5.6.1. Manifestaciones Clínicas.....	21
2.5.6.2. Diagnóstico.....	21
2.6. Diagnóstico de Infección por VIH en Personas con Tuberculosis.....	22
2.6.1. Causas de Falsos Positivos.....	23
2.6.2. Causas de Falsos Negativos.....	23
2.6.3. Causas de Resultados Indeterminados.....	24
2.7. Definición de Caso de Tuberculosis.....	25
2.7.1. Caso Sospechoso de Tuberculosis.....	25
2.7.2. Caso de Tuberculosis.....	25
2.7.3. Caso de Definitivo de Tuberculosis.....	25
2.7.4. Sitio Anatómico de la Enfermedad.....	25
2.7.5. TB Pulmonar.....	25
2.7.6. TB Extrapulmonar.....	25
2.7.7. Resultados Bacteriológicos.....	26
2.7.8. Historia de Tratamiento Previo.....	26
2.8. Categoría de Pacientes con TB para su registro al momento del diagnóstico.....	26
2.8.1. Nuevo.....	26
2.8.2. Recaída.....	26
2.8.3. Fracaso.....	26
2.8.4. Abandono o Tratamiento Posterior a Interrupción.....	26
2.8.5. Tratamiento Después de Fracaso.....	27
2.9. Tratamiento de la Tuberculosis.....	27
2.9.1. Objetivos del Tratamiento.....	27
2.9.2. Regímenes de Tratamiento Antituberculoso.....	27
2.9.3. Cuadro 2. Medicamentos Antituberculosos de Primera Línea.....	28
2.9.4. Cuadro 3. Clasificación Tradicional de los Fármacos Antituberculosos de Primera y Segunda Línea.....	31

2.9.5. Cuadro 4. Clasificación Racional y Secuencial de los Fármacos Antituberculosos.....	32
2.9.6. Cuadro 5. Esquemas para pacientes con Tuberculosis Según Resistencia.....	33
2.9.7. Tratamiento de la Tuberculosis con Resistencia a Isoniacida o Rifampicina.....	36
2.9.8. Tratamiento de la Tuberculosis Multiresistente.....	36
2.9.9. Tratamiento de la Tuberculosis Multiresistente y con resistencia a Fluoroquinolonas o a Inyectables.....	37
2.9.10. Tratamiento de la Tuberculosis Totalmente Resistente.....	38
2.10. Quimioprofilaxis en Coinfección por VIH y Tuberculosis.....	38
2.11. Tratamiento de la Coinfección de VIH y Tuberculosis.....	39
2.11.1. Interacciones terapéuticamente significativas entre Fármacos Antirretrovirales y Rifampicina.....	41
2.12. Coinfección de Tuberculosis y VIH en Guatemala.....	41
2.12.1. Tuberculosis en Guatemala.....	42
2.13. Coinfección de Tuberculosis y VIH en Hospital Roosevelt.....	43
2.13.1. Distribución de pacientes en Hospital Roosevelt con Tuberculosis con y sin Coinfección por VIH, año 2011.....	43
2.13.2. Distribución de pacientes en Hospital Roosevelt con Tuberculosis con y sin Coinfección por VIH según Baciloscopia.....	44
2.13.3. Distribución de pacientes en Hospital Roosevelt con Tuberculosis con y sin Coinfección por VIH según tipo de Tuberculosis.....	45
III. Objetivos.....	46
3.1. General.....	46
3.2. Específicos.....	47
IV. Material y Métodos.....	47
4.1. Tipo y Diseño de la Investigación.....	47
4.2. Población.....	47
4.3. Selección y Tamaño de la Muestra.....	47

4.4.	Unidad de Análisis.....	47
4.5.	Criterios de Inclusión y Exclusión.....	47
	4.5.1. Criterios de Inclusión.....	48
	4.5.2. Criterios de Exclusión.....	48
4.6.	Variables Estudiadas.....	49
4.7.	Operacionalización de Variables.....	51
4.8.	Procedimientos para la Recolección de Información.....	51
	4.8.1. Técnica.....	51
	4.8.2. Procedimiento.....	53
4.9.	Instrumentos utilizados para la recolección de la Información.....	
4.10.	Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la Investigación.....	53
4.11.	Procedimiento de Análisis de la Información.....	53
V.	Resultados.....	54
VI.	Discusión y Análisis.....	60
VII.	Referencias Bibliográficas.....	63
VIII.	Anexos.....	68

RESUMEN

Objetivos: Determinar la morbi-mortalidad en pacientes con y sin coinfección por VIH y tuberculosis ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, así como las diferencias en diagnóstico clínico, radiológico o microbiológico de las manifestaciones pulmonar o extrapulmonar.

Metodología: Estudio transversal, descriptivo, en donde se estudiaron 200 pacientes con Infección por *Mycobacterium tuberculosis* de ambos sexos mayores de 12 años de edad que fueron ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, con presentación pulmonar o extrapulmonar de la infección. Se realizó revisión de los expedientes médicos de acuerdo al instrumento de investigación, en donde se obtuvieron datos demográficos, forma de diagnóstico, identificando al subgrupo coinfectado por VIH, en quienes se determinó el estadio CDC y la presencia de infecciones oportunistas asociadas; así como los días de estancia hospitalaria al egreso y la mortalidad.

Resultados: De los 200 pacientes estudiados el 61% corresponden al sexo masculino obteniendo una relación 1.5:1, el 48% en asociación presentó coinfección por VIH. El grupo etario mayormente afectado es el comprendido entre 25 y 44 años (54%), procedentes del departamento de Guatemala (57%), mostrando mayor frecuencia la presentación extrapulmonar (65%) y la mayor mortalidad se presentó en pacientes con coinfección por VIH (71%).

Conclusiones: De los pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* el 48% presentaba coinfección por VIH; el 35% de todos los casos fueron de presentación pulmonar y el diagnóstico de estos fue clínico (94%); radiológico (74%) y microbiológico (100%). Dentro de los casos extrapulmonares (65%); el diagnóstico fue clínico (91%) y microbiológico (100%). En el grupo de pacientes coinfectados por VIH el 93% correspondían al estadio 3 CDC y 91% presentó infecciones oportunistas. La mortalidad en general fue de 21% siendo el total de ellos coinfectados por VIH.

Palabras Clave: Tuberculosis, VIH, Coinfección TB – VIH.

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. El número estimado de nuevos casos de tuberculosis en 2009 fue de 9.4 millones, con 1.3 defunciones, y 1.1 millones de casos de coinfección TB/VIH, de los cuales 400.000 fallecieron. El 92% de los casos de enfermedad tuberculosa están en los países en desarrollo, predominantemente en Asia y África. ⁽¹⁾

A pesar de los avances logrados, en la Región de las Américas la tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública. Se estima que en 2009 hubo 270.000 casos de TB de todas las formas y 20.000 muertes por esta causa (excluyendo VIH), la mayoría de ellas evitables. La notificación de los países para el mismo año fue de 191.300 nuevos casos de TB de todas las formas, y 110.598 de TB pulmonar BK+, con tasas de 21 y 12 por 100.000 habitantes, respectivamente. Esto representó el 70% de los nuevos casos estimados evidenciándose una brecha entre la notificación y estimación. ⁽¹⁾

La epidemia del VIH en Latinoamérica y el Caribe es amplia y diversa. En 2009 se estimaron unos 92.000 nuevos casos de VIH y 58.000 muertes debidas a sida en Latinoamérica, donde la epidemia se ha estabilizado. Por su parte, la mayoría de los países del Caribe han mostrado estabilización o disminución en la prevalencia del VIH. ⁽¹⁾

Un conjunto común de factores contextuales contribuye a la transmisión del VIH en la región, entre los cuales se destacan la pobreza, la desigualdad de género y económica, la migración, la homofobia, el estigma y la discriminación. El sexo sin protección entre hombres es un factor clave en la epidemia del VIH de muchos países latinoamericanos. ⁽¹⁾

Centro América es la sub-región más afectada, después del Caribe, por la epidemia de VIH/SIDA en la región de Latino América y el Caribe. Cuatro de los seis países de América Latina con mayores tasas de prevalencia de infección por VIH están en Centroamérica, y en dos de ellos, Guatemala y Honduras, las tasas de prevalencia son superiores al 1%. ⁽²⁾

Guatemala se ubica como el país con menor Índice de Desarrollo Humano en Centroamérica (posición 117), lo cual demuestra que la nación tiene problemas importantes en materia de salud y educación. ⁽³⁾

La coinfección TB/VIH, manifestada ya sea como infección tuberculosa latente o como enfermedad tuberculosa activa, es un problema significativo de salud pública a nivel mundial. En el año 2009 se estimaron 1.1 millones de nuevos casos de coinfección por tuberculosis y VIH en el mundo y 24.000 nuevos casos en la Región de las Américas. De estos últimos se notificaron 14.762 casos (62%). (1)

La tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo. Una tercera parte del incremento en los casos de tuberculosis a nivel mundial se atribuye a la propagación del VIH. En las Américas, se estima que el 9.5% de las muertes por TB están asociadas al VIH. (1)

La aparición de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH es una de las amenazas para la expectativa y la calidad de vida de estos pacientes. Las infecciones oportunistas comunes en estos pacientes pueden ser: neumonía, criptococosis, infecciones micobacterianas como la tuberculosis, lepra y micobacteriosis (especialmente por miembros del complejo *Mycobacterium avium*), citomegalovirus, encefalitis por toxoplasma e infecciones entéricas bacterianas. (4, 5,6,)

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas de más amplia distribución en el mundo y constituye una de las primeras causas de muerte de pacientes con sida, especialmente en países pobres. Un tercio de la población mundial está infectada con el *Mycobacterium tuberculosis* y cada año se enferman cerca de 8 millones de personas, de las cuales mueren dos millones, aproximadamente. La propagación de la infección por el VIH ha contribuido a agudizar el impacto de la tuberculosis (4,7)

En presencia de VIH/SIDA, las manifestaciones clínicas de la tuberculosis se exacerban y se dificulta el diagnóstico microbiológico por la reducción del número de bacilos presente en la muestra de esputo (4, 8,9)

Se estima que las personas infectadas con VIH y *M. tuberculosis* tienen 100 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa que las personas negativas para VIH infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis tiene un efecto nocivo sobre el curso de la infección por el VIH. En estudios in vitro se ha demostrado que la tuberculosis

incrementa la replicación del virus por encima de 160 copias lo cual vuelve crónico el curso de la infección (4, 10,11)

En el presente estudio se caracteriza a fondo la prevalencia de la coinfección de tuberculosis y VIH en los pacientes atendidos en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt; y con ello se responden las preguntas ¿Cuál es la morbi-mortalidad en pacientes con y sin coinfección de VIH y tuberculosis?, ¿Cuáles son las diferencias en diagnóstico clínico, radiológico y microbiológico de Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes VIH positivo y negativo?, ¿Cuál es la asociación del estado inmunológico con Infecciones oportunistas concomitantes en los pacientes VIH positivo con infección por tuberculosis y su relación con mortalidad?, para ello se realizó esta investigación descriptiva en 200 pacientes ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante enero a diciembre 2013 en quienes se realizó diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Los principales resultados obtenidos en el presente estudio se resumen en una frecuencia de coinfección TB/VIH de 48% dentro de los cuales se presentó toda la mortalidad, ya que durante la realización del estudio no falleció ningún paciente inmunocompetente, siendo el porcentaje de mortalidad 21% del total. Los casos de presentación extrapulmonar representan el 65% y el mayor tiempo de estancia hospitalaria fue de 8 a 30 días en un 36%. Importante destacar que en los pacientes con coinfección TB/VIH el 93% pertenecía al estadio 3 CDC y el 91% cursaba con infecciones oportunistas asociadas.

II. ANTECEDENTES

En Guatemala la prevalencia de SIDA es alta (53 por 100.000 habitantes, en 2008), con cifras que superan los 100 casos por 100.000 habitantes en los grupos de alto riesgo como los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH) y los trabajadores comerciales del sexo (TCS)(1). La transmisión es preponderantemente sexual. (1) La epidemia está concentrada en el grupo de edad de 20 a 39 años (67% de los casos) y particularmente en grupos de alto riesgo (prevalencias de infección por VIH de 11,5% en HSH y entre 5-10 % en TCS). (12)

El departamento de Guatemala ya no es el más afectado, otros 7 departamentos del país (30% del territorio nacional) concentran el 75% de los casos de SIDA. (3) Se concentra en ciertas áreas, pero se considera generalizada en algunas regiones. Geográficamente está concentrada 16 departamentos los cuales son: Izabal, Suchitepéquez, Escuintla, Guatemala, Retalhuleu y Quetzaltenango, que aportan el 77% de los casos SIDA. Además, Guatemala recibe el flujo de migrantes provenientes de otros países centro y sudamericanos que pasan por la ruta de la costa sur con rumbo a México y Estados Unidos. (12)

2.1. Virus de Inmunodeficiencia Humana

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos durante el verano de 1981, cuando los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en cinco varones homosexuales previamente sanos de Los Ángeles, así como de sarcoma de Kaposi en 26 varones homosexuales previamente sanos de Nueva York. En pocos meses, la enfermedad comenzó a describirse en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral e inmediatamente después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. (13)

En 1983 se aisló el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró que dicho virus era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) que permitió percatarse del alcance y evolución de la epidemia de infección por VIH. (13)

El VIH se transmite por medio de contactos homosexuales y heterosexuales; con la sangre y los hemoderivados; y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el período perinatal o a través de la leche materna. (13)

La infección por el VIH es sobre todo una enfermedad de transmisión sexual en todo el mundo. La transmisión entre miembros del sexo opuesto indudablemente es la forma más frecuente de transmisión de la infección en todo el mundo, en particular en los países en vías de desarrollo. (13)

La infección del VIH/SIDA es una pandemia global, habiéndose publicado casos en todos los países. Actualmente se calcula que alrededor de 37 millones de adultos están infectados por el VIH en todo el mundo y dos tercios de ellos se encuentran en África subsahariana; 50% de los casos son mujeres. Además, 2.5 millones de niños menores de 15 años viven con VIH/SIDA. (13)

Dentro de su fisiopatología y patogenia, cabe mencionar que el sello de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como células T colaboradoras o inductoras. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 que funciona como el principal receptor celular del VIH. (13)

Cuando el número de linfocitos T CD4+desciende por debajo de cierto nivel, el paciente está muy expuesto a sufrir una serie de enfermedades oportunistas, sobre todo las infecciones y neoplasias que definen al SIDA. (13)

Después del primer brote de viremia que ocurre durante la infección primaria, los individuos con infección por VIH suelen reaccionar poniendo en marcha una sólida respuesta inmunitaria que a menudo reduce sustancialmente los niveles de la viremia y que contribuye, casi con seguridad, a hacer más lenta la progresión de la enfermedad y a retrasar en último término el desarrollo de la enfermedad clínicamente evidente durante un plazo cuya mediana es de 10 años. (13)

Se han descrito casos de nuevas infecciones concomitantes por dos cepas diferentes de subtipos de VIH. Estas formas de coinfección pueden resultar de una segunda exposición al virus, ya sea poco después de la infección inicial o durante el curso establecido de la enfermedad; esta última circunstancia es lo que ha venido a denominarse sobreinfección, y demuestra que la infección por el VIH no necesariamente proporciona protección frente a una nueva infección por otra cepa del VIH. ⁽¹⁴⁾

2.2. Coinfección de VIH y Tuberculosis:

En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis (TBC) “Emergencia Global” debido a su importante resurgimiento, implementando diversas medidas estratégicas de control global. Pese a ello, el año 2005 se estimaron 8,8 millones de casos nuevos a nivel mundial, llevando a una prevalencia de 14 millones de individuos enfermos de TBC. ^(15,16)

Diversos factores han contribuido a la reemergencia de TBC tales como el aumento de las migraciones, dificultades en el diagnóstico y tratamiento en países de escasos recursos, la aparición de cepas resistentes e importantemente la creciente pandemia de VIH. A nivel mundial, el número estimado de personas viviendo con VIH (PVVIH) es de 39,5 millones, con una incidencia anual de 4,3 millones. Como resultado de la interacción entre TBC y VIH se genera una epidemia dual, ya que la infección por VIH es un factor de riesgo tanto para primoinfección TBC como para progresión más rápida a enfermedad TBC. Las cifras globales de asociación TBC-VIH demuestran que 11% de los casos nuevos de TBC y 12% de muertes por TBC en adultos son atribuibles a la infección por VIH. ^(15, 17,18)

La infección tuberculosa en los pacientes con infección por VIH/SIDA tiene características particulares que la diferencian de aquella en inmunocompetentes y que explican en parte por qué este virus ha contribuido a amplificar la epidemia de TBC. La TBC se considera uno de los prototipos de infección en la cual la respuesta inmune de tipo celular es clave para su adecuado control. Ante una primera infección, el rol de la población de linfocitos CD4 naive es fundamental para reconocer los antígenos micobacterianos, y tras activarse, proliferar y reclutar a macrófagos. La confluencia y coordinación de linfocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células determinan el grado de inflamación tisular y la formación de granulomas característicos de esta enfermedad. En los pacientes con

inmunodepresión celular, la respuesta de hipersensibilidad es pobre y la reacción tisular no específica, lo que permite una proliferación de enormes cantidades de bacilos tuberculosos escasamente contenidos por algunos leucocitos. Esto explica que en pacientes con infección por VIH/SIDA, el curso de la TBC sea rápidamente progresivo, evolucionando con mayor frecuencia hacia formas diseminadas y de mayor carga bacteriana, lo que confiere mayor mortalidad y mayor riesgo de transmisión a la comunidad. (19,20)

Por otra parte, se sabe que la mantención de la inmunidad a largo plazo, luego de una primoinfección tuberculosa, requiere de vigilancia constante del sistema inmunológico, en especial de linfocitos CD4, ya que en los tejidos persisten por años bacilos de Koch viables con posibilidad de reactivación. De hecho, en pacientes con infección por VIH/SIDA, el riesgo de reactivación de una TBC latente es altísimo y se estima en 7 a 10% por año versus tan solo 6 a 8% a lo largo de la vida en individuos inmunocompetentes. (19, 21,22)

El riesgo de desarrollar resistencia durante el tratamiento antituberculoso también parece ser mayor en población infectada con VIH y la TBC multi-resistente está emergiendo como un desafío mayor en áreas de África sub-Sahariana con alta prevalencia de VIH, donde se plantea que el fenómeno pudiese ser más amplio que brotes sólo localizados o esporádicos. (19,23)

La tuberculosis es el ejemplo de infección que requiere la inmunidad celular para su control. La característica principal de la infección VIH es el deterioro funcional constante y progresivo de los linfocitos CD4 tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, con el consiguiente deterioro secundario de todo el sistema inmune celular. Los mecanismos patogénicos del deterioro de los linfocitos CD4 están relacionados directamente con un efecto citopático del VIH, pero existen otros mecanismos de destrucción indirecta implicados como causa del proceso de inmunosupresión (apoptosis secundaria a proteínas virales, alteraciones en la homeostasis linfocitaria) ya que la destrucción linfocitaria por efecto citopático directo no explica todos los fenómenos de disregulación inmunitaria que se observan en el sida. (24,25)

En el momento en que el deterioro de la inmunidad celular sea lo suficientemente grave permitirá el desarrollo de la tuberculosis, incluso con cifras de linfocitos CD4

superiores a las que se presentan otras infecciones oportunistas debido a un mayor poder patógeno de *Mycobacterium tuberculosis complex*. (24)

En general, la localización pulmonar es más frecuente en los pacientes con cifras elevadas de linfocitos CD4 y se aprecia un mayor número de localizaciones extrapulmonares y de tuberculosis diseminadas en los casos con cifras menores de linfocitos CD4. (24,26)

El mecanismo patogénico más frecuentemente implicado en el desarrollo de tuberculosis en los infectados por el VIH es la reactivación endógena, aunque existe la posibilidad de la primoinfección e incluso el de la reinfección exógena. (24,27)

Se estima que las personas infectadas con el VIH y *M. tuberculosis* tienen 100 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa que las personas negativas para VIH infectadas con el *M. tuberculosis*. La tuberculosis tiene un efecto nocivo sobre el curso de la infección por el VIH. En estudios in vitro se ha demostrado que la tuberculosis incrementa la replicación del virus por encima de 160 copias lo cual vuelve crónico el curso de la infección.

(4, 28, 29,30)

Existen algunos aspectos diferentes en la clínica de la tuberculosis, si se compara entre poblaciones infectadas por el VIH y no infectadas. Una clínica atípica junto a manifestaciones generales más llamativas como fiebre, adenopatías y esplenomegalia es más frecuente en los VIH15. La característica más sobresaliente es la elevada frecuencia de localizaciones extrapulmonares y/o diseminadas. (24, 31)

Es esencial para el diagnóstico de tuberculosis mantener un alto grado de sospecha, debido a su elevada frecuencia, especialmente en áreas de alta prevalencia de la enfermedad, y a la multiplicidad de formas de presentación clínica que puede imitar cualquier otra complicación de la infección por VIH. (32)

El rendimiento de las pruebas de laboratorio es similar al de otros grupos de pacientes, aunque debe destacarse la utilidad de algunas muestras tradicionalmente no utilizadas, como los hemocultivos, y el mayor número de bacilos observables en la mayoría de muestras clínicas. Especial mención merece la prueba de la tuberculina y las pruebas de

hipersensibilidad cutánea retardada para el diagnóstico de anergia. Aproximadamente el 30-40% de las personas con infección por VIH tienen PPD-positivo. ⁽³²⁾

La reconstitución inmunológica asociada con el TARGA podría hacer revertir la positividad de la prueba de la tuberculina o de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en personas anérgicas. ⁽³²⁾

2.3. Tuberculosis Pulmonar en Personas con VIH

La localización pulmonar se presenta con igual frecuencia que en los no infectados. Tampoco existen variaciones en cuanto a los síntomas de localización como tos, expectoración, hemoptisis, etc., pero sí en cuanto a los hallazgos radiológicos. El patrón clásico de tuberculosis postprimaria de infiltrados cavitados o no en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores, es menos frecuente en los VIH, en los cuales pueden existir desde radiografía normal, hasta condensaciones intersticiales o únicamente adenopatías mediastínicas. El rendimiento diagnóstico de la baciloscopia de esputo no parece estar disminuido en los pacientes VIH, aunque es significativa una mayor carga bacilífera en las tuberculosis pulmonares de los pacientes no-VIH. Debido a la clínica radiológica atípica de la tuberculosis pulmonar, el diagnóstico la recogida de esputo de forma rutinaria. ^(24, 33, 34,35)

2.4. Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en Personas con VIH

La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente de tuberculosis en todas las personas con o sin VIH, y por lo tanto la más importante desde el punto de vista clínico. Dada su transmisibilidad, también es la de mayor importancia desde el punto de vista de salud pública. ⁽¹⁾

El diagnóstico de la TB pulmonar en las personas con VIH se realiza de la misma forma que en las personas sin VIH y se basa en:

- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico bacteriológico
- Diagnóstico radiológico y otros métodos ⁽¹⁾

2.4.1. Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más importantes en una persona con VIH pueden limitarse a fiebre, tos reciente, pérdida de peso y diaforesis nocturna. La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes porque hay menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial. La tos en la persona con VIH siempre debe ser investigada, independientemente de sus características o duración, recogiendo muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico de TB. El examen físico en general no ayuda a distinguir la TB pulmonar de otras infecciones pulmonares y a menudo no hay signos auscultatorios. ⁽¹⁾

2.4.2. Diagnóstico Bacteriológico

Los métodos bacteriológicos son:

- Baciloscopia
- Cultivo

La búsqueda de bacilos se realiza en los sintomáticos respiratorios a través de la baciloscopia. El diagnóstico definitivo de la tuberculosis pulmonar se efectúa con el aislamiento del *M. tuberculosis* en muestras de esputo o lavado broncoalveolar a través del cultivo. ⁽¹⁾

2.4.2.1. Baciloscopia:

Es el examen microscópico directo de muestras de esputo buscando bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) mediante la tinción de Ziehl Neelsen. Es de bajo costo, de fácil ejecución y los resultados pueden estar disponibles en pocas horas. La baciloscopia de esputo es la manera más costo-efectiva de diagnosticar la tuberculosis. A todos los pacientes con VIH con tos y ya sea que cumplan con la definición de sintomáticos respiratorios o no, tradicionalmente se les solicita tres muestras de esputo. En la actualidad y de acuerdo a recomendaciones de OMS, dos muestras de esputo son suficientes, siempre y cuando los países hayan logrado un óptimo control de calidad de las baciloscopias certificado mediante un sistema externo de aseguramiento de la calidad. ⁽¹⁾

El rendimiento diagnóstico de la baciloscopia de esputo no parece estar disminuido en los pacientes infectados por el VIH, aunque es significativa una mayor carga bacilífera en las tuberculosis pulmonares de los pacientes sin esta coinfección. (36,37)

2.4.2.2. Cultivos

El cultivo de esputo para *M. tuberculosis* es mucho más sensible que la baciloscopia en el diagnóstico de la TB pulmonar, pudiendo incrementar la confirmación diagnóstica en aproximadamente 15 a 20%. Sin embargo, tiene un costo mayor, su accesibilidad es menor dado que requiere mayor capacidad técnica y tecnológica y requiere más tiempo para obtener resultados (de 2 a 6 semanas dependiendo del método). (1)

Los métodos más utilizados son:

- Lowenstein-Jensen. Es el más difundido en el mundo entero. Se trata de un método tradicional, en medio sólido, utilizando como base el huevo coagulado con pH cercano al neutro. Ofrece como ventaja una mayor sencillez de realización, la posibilidad de hacer conteo de colonias y su bajo costo. Tiene el inconveniente del lento crecimiento bacteriano y de su lectura manual. Para su realización se necesita de un laboratorio equipado, con adecuado nivel de bioseguridad y personal calificado. (1)
- Ogawa Kudoh. Es una modificación del método de Petroff. Es un procedimiento de bajo costo, complejidad y riesgo biológico. Es muy útil en situaciones en las que es necesario establecer el cultivo en laboratorios con estufa de incubación pero sin centrifuga adecuada o como medio de transporte de la muestra a un laboratorio de referencia. El laboratorio que lo realiza no requiere de un área específica de contención de actividades de mayor riesgo biológico. Es suficientemente sensible como para asegurar que el cultivo contribuya a confirmar el diagnóstico de TB pulmonar en casos con baciloscopia negativa y útil para recuperar los bacilos de esputos de pacientes bacilíferos que requieren pruebas de sensibilidad a drogas. (1)
- Cultivo en medios líquidos. Son una alternativa a los tradicionales y utilizan medios de cultivo semi-sintéticos enriquecidos para favorecer el desarrollo del bacilo

tuberculoso. La lectura se basa en la cuantificación de la disminución de O₂ y el aumento del CO₂ resultantes de la reproducción del bacilo, y es automatizada en función de sensores que detectan cambios en la presión de estos gases. El más difundido es el BACTEC MGIT 960. Estos cultivos permiten disminuir los tiempos de diagnóstico a 10 días en promedio, sin embargo, son de costo superior a los tradicionales y requieren de laboratorios con buen nivel de bioseguridad, personal suficiente y entrenado. ⁽¹⁾

En las personas con VIH el cultivo del esputo debe ser un examen de rutina porque aumenta el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, particularmente en los pacientes con enfermedad avanzada que tienden a ser poco bacilíferos; es necesario para realizar test de tipificación (determinar si es *M. tuberculosis* o una micobacteria no tuberculosa) en la mayoría de los laboratorios de Latinoamérica y el Caribe y para efectuar pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) antituberculosas. ⁽¹⁾

2.4.3. Diagnóstico Radiológico

La TB pulmonar con VIH no presenta ningún signo radiológico patognomónico y el diagnóstico de la enfermedad no se realiza sólo con un estudio radiológico. La radiografía de tórax sospechosa obliga a tomar en cuenta la clínica y el nexo epidemiológico, pero sobre todo a realizar los estudios microbiológicos en todos los pacientes. En una persona con tuberculosis pulmonar y VIH el grado de inmunodeficiencia determina la presentación de la radiografía de tórax. En la inmunodeficiencia leve la radiografía de tórax no es diferente a la de un paciente sin VIH (cavitaciones, infiltrados en los vértices). En la inmunodeficiencia severa el aspecto de la radiografía de tórax es a menudo atípico, predominando la afección linfática y los signos de diseminación hematogena (infiltrado intersticial difuso o patrón miliar). ⁽¹⁾

CUADRO 1.
HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR Y VIH

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN PACIENTES CON VIH Y TUBERCULOSIS PULMONAR	
Inmunodeficiencia Leve	Inmunodeficiencia Severa
Cavitación	Cavitación (muy rara)
Infiltrados en lóbulos superiores	Infiltrados en lóbulos inferiores
Infiltrados bilaterales	Infiltrados unilaterales
Derrame Pleural	Derrame Pleural (poco frecuente)
Linfadenopatía intratorácica (poco frecuente)	Linfadenopatía intratorácica
Fibrosis Pulmonar y pérdida de volumen	Infiltrado intersticial difuso
Consolidación	Radiografía de tórax normal

Fuente: Guía Clínica de Coinfección TB/VIH; 2010. Capítulo II, Diagnóstico de la Tuberculosis Pulmonar en personas con VIH

2.4.4. Otros Métodos:

En países de alta prevalencia de tuberculosis la prueba de tuberculina es de escaso valor en el diagnóstico de tuberculosis en adultos. Una prueba de tuberculina positiva por sí sola no distingue entre la infección tuberculosa latente y la enfermedad tuberculosa activa. Además, aunque en la evaluación del resultado de su aplicación no se toma en cuenta, la vacuna BCG puede condicionar una prueba de tuberculina positiva En los pacientes con sida, así como en pacientes severamente desnutridos o con tuberculosis miliar, la prueba de tuberculina puede ser negativa aunque tengan la enfermedad tuberculosa activa. ⁽¹⁾

Las pruebas de gamma interferón son exámenes de sangre que se utilizan en algunos contextos —al igual que la prueba de tuberculina— como ayuda para diagnosticar tanto la infección tuberculosa latente como la enfermedad activa. Consiste en mezclar una muestra de sangre con antígenos que representan dos proteínas de M. tuberculosis, incubarla por 16 a 24 horas para luego medir la cantidad de gamma interferón. Si el paciente está infectado sus glóbulos blancos liberaran gamma interferón en respuesta al contacto con

los antígenos. Entre las ventajas de esta prueba en comparación con la prueba de tuberculina está la rapidez de los resultados, objetividad de la lectura, la no potenciación de la respuesta a la repetida aplicación y que la BCG no influye en su resultado. Entre las desventajas esta que tampoco distinguen entre infección latente y enfermedad tuberculosa activa, el costo, la necesidad de procesamiento de la muestra dentro de las 12 horas de la extracción, errores en la recolección y transporte de la muestra e insuficiente información sobre su uso en menores de 17 años e inmunosuprimidos (incluyendo VIH). (1)

La detección e identificación directamente de un espécimen clínico del *M. tuberculosis* es posible a través de técnicas de amplificación de ácido nucleico. Estas técnicas permiten la amplificación de secuencias específicas de ácido nucleico que luego pueden ser detectadas a través de una sonda molecular. Tienen la ventaja de poder detectar el *M. tuberculosis* una o más semanas antes que el cultivo y dar resultados en 24 a 48 horas, pero la sensibilidad puede ser muy variable (95–50%) dependiendo de si la baciloscopia es positiva o negativa. Es por ello que en la actualidad solo se recomienda su uso no rutinario en algunos contextos y en pacientes sospechosos de tener TB, ya que los resultados siempre tienen que ser correlacionados con el resultado de la baciloscopia. Aunque hay evidencia individual de la utilidad de estos métodos en TB extrapulmonar y en niños que no producen esputo, es necesaria más investigación antes de hacer recomendaciones para su uso en estos casos. (1)

2.5. Diagnóstico de Tuberculosis Extrapulmonar en Personas con VIH

Las formas comunes de tuberculosis extrapulmonar asociadas a la infección por VIH son:

- Ganglionar
- Pleural
- Abdominal
- Pericárdica
- Miliar o diseminada
- Meníngea

En todo paciente con tuberculosis extrapulmonar es necesario investigar tuberculosis pulmonar con baciloscopías y radiografía de tórax. No obstante, muchos pacientes con tuberculosis extrapulmonar no tienen tuberculosis pulmonar concomitante. ⁽¹⁾

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar es, con frecuencia, difícil. El diagnóstico puede ser presuntivo si se pueden descartar otras condiciones. Los pacientes con tuberculosis extrapulmonar se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) y síntomas relacionados al sitio de la tuberculosis. El poder hacer un diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar depende de la disponibilidad de herramientas diagnósticas como rayos x, ultrasonografía, biopsia y cultivos. ⁽¹⁾

La reciente definición de caso revisada de tuberculosis extrapulmonar para utilización en entornos de alta prevalencia de VIH que busca acelerar el diagnóstico y tratamiento es aquella que tiene: ⁽¹⁾

- Una muestra de una localización extrapulmonar cuyo cultivo es positivo para M. tuberculosis o cuya baciloscopia es positiva para BAAR o
- Datos histopatológicos o datos clínicos sólidos indicativos de tuberculosis extrapulmonar activa y
- Confirmación de laboratorio de la infección por el VIH o
- Indicios clínicos sólidos de infección por el VIH y
- Decisión médica de tratar al paciente con un curso completo de quimioterapia antituberculosa

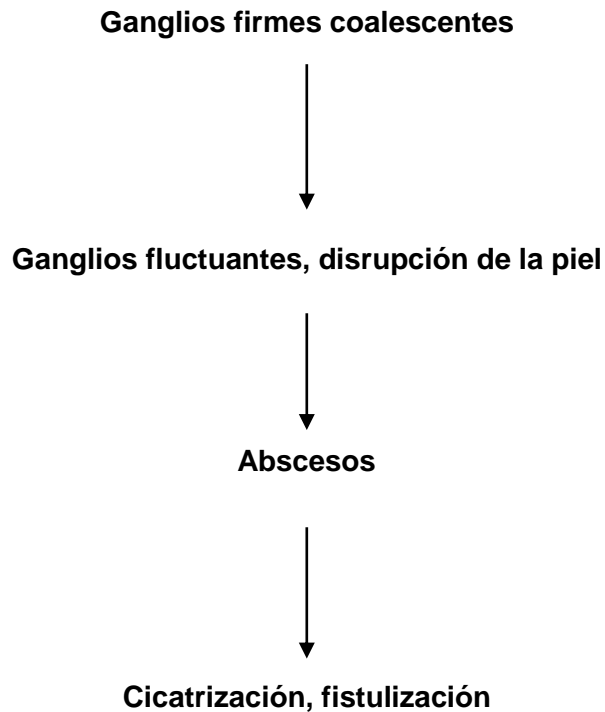
2.5.1. Tuberculosis Ganglionar

Es la forma de tuberculosis extrapulmonar más frecuente en pacientes con o sin VIH. Es la segunda localización más frecuente después de la pulmonar. Los ganglios más afectados son los laterocervicales, axilares y mediastínicos. ⁽²⁴⁾

Las adenopatías accesibles son inicialmente duras y dolorosas y posteriormente sufren un reblandecimiento. La aspiración con aguja fina y la biopsia ganglionar son lo suficientemente diagnósticas como para que su realización sea obligada en el estudio de adenopatías en los pacientes con VIH. ⁽²⁴⁾

2.5.1.1. Manifestaciones Clínicas

Los nodos linfáticos más frecuentemente afectados, tanto en personas con VIH como sin VIH, son los cervicales. Pueden, no obstante, estar también afectados otros (axilares, mediastinales, etc.). La evolución natural de como los nodos linfáticos se afectan debe tenerse presente a la hora de sospechar la tuberculosis ganglionar, y es la siguiente: ⁽¹⁾



2.5.1.2. Diagnóstico

La evaluación de un paciente con linfadenopatías debe comenzar con una historia clínica y un examen físico completo. Si lo anterior no explica los ganglios aumentados de tamaño, se debe realizar una citología por aspiración con aguja fina (CAAF). Este es un procedimiento sencillo que por lo general se realiza de manera ambulatoria en unos pocos minutos. Cuando se cuenta con citotecnólogos o patólogos se puede hacer un diagnóstico inmediato. ⁽¹⁾

2.5.2. Tuberculosis Pleural

2.5.2.1. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pleural son una combinación de síntomas constitucionales: ⁽¹⁾

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso

Y síntomas o hallazgos locales producidos por el derrame pleural:

- Dolor torácico del tipo pleurítico
- Disnea
- Desplazamiento de tráquea y mediastino alejándose del derrame
- Expansión torácica disminuida
- Percusión mate del lado del derrame
- Ruidos respiratorios disminuidos en el lado del derrame

2.5.2.2. Diagnóstico

La radiografía de tórax muestra típicamente:

- Radiopacidad homogénea unilateral
- Borde cóncavo superior (curva de Damoiseau)

En una persona con VIH y derrame pleural siempre es necesaria una toracentesis diagnóstica e idealmente una biopsia pleural. En la tuberculosis pleural el líquido pleural típicamente presenta las siguientes características: ⁽¹⁾

- Color amarillento ocasionalmente tenido de sangre
- Leucocitosis moderada a predominio linfocítico
- Exudado (proteínas >3g /dl).

Cuando no se puede obtener un análisis citoquímico del líquido pleural, es posible diagnosticar un exudado si tras dejar reposar el líquido, este coagula. Por esta razón hay que interpretar con cautela un resultado bajo de concentración de proteínas de un líquido pleural que se haya demorado en transportar o haya sido dejado reposar en el laboratorio. La microscopia rara vez revela BAAR y los cultivos para *M. tuberculosis* tardan demasiado para orientar la conducta clínica inmediata. Un marcador bioquímico como es la adenosindeaminasa (ADA) positivo contribuye al diagnóstico de tuberculosis pleural. (1)

2.5.3. Tuberculosis Abdominal

La tuberculosis abdominal puede ser:

- Gastrointestinal
- Mesentérica
- Peritoneal
- Genitourinaria

2.5.3.1. Manifestaciones Clínicas

La tuberculosis gastrointestinal puede presentarse simplemente como una masa abdominal, ya sea en la cercanía del estómago, o del ciego. En este último caso puede a veces palparse una masa en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La tuberculosis abdominal en sus variantes intestinales, mesentéricas y genitourinaria puede presentarse con frecuencia como un cuadro abdominal agudo. (1)

La tuberculosis abdominal se localiza con más frecuencia en los ganglios linfáticos mesentéricos o en el intestino delgado, y cuando se disemina al peritoneo produce ascitis. Los pacientes con tuberculosis peritoneal, además de ascitis, presentan síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso). Puede estar presente hepatomegalia y adenopatías o masas abdominales. En estos casos el examen físico detecta la ascitis y la extracción y análisis del líquido permiten hacer el diagnóstico de la tuberculosis. (1)

2.5.3.2. Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis abdominal frecuentemente es incidental a una cirugía por abdomen agudo o laparotomía exploradora, ya que es difícil que se sospeche clínicamente dado lo insidioso e inespecífico de la sintomatología (fiebre, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso). (1)

El diagnóstico de la tuberculosis peritoneal usualmente es presuntivo y se hace a través de una paracentesis que obtiene un líquido amarillento que a veces es turbio o tenido de sangre (ver cuadro 4). El líquido ascítico en una tuberculosis peritoneal es un exudado linfocítico. La microscopía o cultivo de la ascitis rara vez muestra BAAR. (1)

Un paciente severamente enfermo y emaciado tendrá bajos niveles séricos de albumina y debido a ello el líquido no superará el umbral convencional de proteínas mayores de 3g/dl para clasificarlo como un exudado. En estos casos, es importante calcular el cociente entre la concentración de proteína en la ascitis y en el suero, que cuando es mayor a 0.5 indica exudado. Un ADA del líquido ascítico positivo contribuye al diagnóstico. La ultrasonografía abdominal puede mostrar hallazgos compatibles con tuberculosis como ganglios mesentéricos o retroperitoneales aumentados de tamaño.

Una tomografía abdominal puede identificar adenopatías necróticas o abscesos del psoas. Debe realizarse una radiografía de tórax para descartar una tuberculosis pulmonar concomitante. (1)

2.5.4. Tuberculosis Pericárdica

2.5.4.1. Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con pericarditis tuberculosa se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) y cardiovasculares (dolor torácico, disnea, tos, ascitis, edema de miembros inferiores). En el examen físico se puede encontrar taquicardia, presión arterial baja, ruidos cardíacos apagados, frote pericárdico y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax revelara una silueta cardíaca en garrafón, y el EKG cambios en el segmento ST y onda T con complejos QRS de bajo voltaje. (1)

2.5.4.2. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo a través de una pericardiocentesis y/o una ventana pericárdica con biopsia solo es seguro cuando se dispone de ecocardiograma y un cirujano experimentado. El líquido pericárdico es un exudado linfocítico. Un ADA del líquido pericárdico positivo contribuye al diagnóstico. Los derrames pericárdicos rara vez revelan BAAR. Una pericardiocentesis terapéutica urgente es necesaria si hay taponamiento cardíaco.

2.5.5. Tuberculosis Diseminada

Resulta de la diseminación hematógena y sistémica de los bacilos tuberculosos. Esto se produce a partir de una infección primaria reciente o de la erosión de una lesión tuberculosa a un vaso sanguíneo. (1)

2.5.5.1. Manifestaciones Clínicas

Los pacientes se presentan más frecuentemente con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) y no con síntomas respiratorios. En el examen físico pueden presentar tubérculos coroides en el fondo de ojo y hepatoesplenomegalia en el examen abdominal. La tuberculosis miliar es una causa subdiagnosticada del síndrome de desgaste del sida avanzado debido a que a menudo se presenta como un proceso febril insidioso e inexplicable. (1)

2.5.5.2. Diagnóstico

La radiografía de tórax típicamente muestra un infiltrado micro nodular difuso que recuerda el milium (mijo o maicillo). De ahí viene el nombre de "miliar". La radiografía de tórax en la tuberculosis miliar puede aparecer normal en los casos avanzados debido a la inmunosupresión severa y la incapacidad consecuente para montar una respuesta inflamatoria. El hemograma completo puede mostrar anemia o pancitopenia y las pruebas de función hepática pueden estar alteradas. El diagnóstico definitivo de tuberculosis miliar a veces es posible a través de baciloscopia o cultivo de esputo, líquido cefalorraquídeo, sangre o biopsia de médula ósea o hígado. (1)

2.5.6. Tuberculosis Meníngea

La forma más común de tuberculosis del sistema nervioso central es la meningitis tuberculosa. La propagación del M. tuberculosis a las meninges ocurre debido a diseminación hematológica o ruptura de un tuberculoma cerebral al espacio subaracnoideo. Los pacientes VIH con tuberculosis tienen incrementado el riesgo de meningitis, pero no existen diferencias en cuanto a la clínica y a la evolución. Según Dubé y col la presencia de masas intracerebrales en los grupos con VIH es más frecuente que en los no VIH. (1,24)

2.5.6.1. Manifestaciones Clínicas

Un alto índice de sospecha es necesario para hacer diagnóstico y tratamiento tempranos. Inicialmente se da una fase de malestar, cefalea y fiebre, seguida en dos o tres semanas de cefalea persistente, meningismo, vómitos, confusión y signos neurológicos focales. La parálisis de pares craneales, más comúnmente el III pero también el IV y el VI, que resulta de la formación de exudados e inflamación en la base del cráneo debe hacer pensar en meningitis tuberculosa. Los tuberculomas y la oclusión vascular pueden causar déficits neurológicos focales y convulsiones. El deterioro clínico rápido está asociado al desarrollo de hidrocefalia comunicante. (1)

2.5.6.2. Diagnóstico

El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), que permitirá el diagnóstico diferencial con otros tipos de meningitis. En la mayor parte de los casos en que se sospecha de meningitis tuberculosa, la realización de una punción lumbar es segura (cuadro 6), y debe intentarse para descartar otros diagnósticos graves como meningitis bacteriana o por criptococo. Si el paciente tiene un déficit neurológico focal (lesión cerebral ocupante de espacio) o si el fondo de ojo muestra papiledema (aumento de la presión intracraneana), se recomienda una tomografía cerebral antes de la punción lumbar, si está disponible. Si hay indicios claros de hipertensión intracraneana, el estudio radiológico no es factible y la tuberculosis meníngea es una posibilidad, el tratamiento antituberculoso empírico es aconsejable en vez de arriesgar la vida del paciente con la punción lumbar o demorando el tratamiento. (1)

En la meningitis tuberculosa la presión de apertura del PCR es alta. El aspecto del PCR es claro o en ocasiones levemente turbio. Usualmente, el conteo de leucocitos revela linfocitos predominantes, proteínas aumentadas y glucosa disminuida. La microscopia del LCR rara vez revela BAAR. El cultivo del LCR demora y con frecuencia es negativo. Un ADA del líquido cefalorraquídeo elevado contribuye al diagnóstico. Es importante que los rangos de positividad se validen para cada país o población a través de la investigación. El PCR del LCR aunque tiene alta especificidad tiene una sensibilidad baja por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico. ⁽¹⁾

2.6. Diagnóstico de Infección por VIH en personas con Tuberculosis

La infección por VIH se puede establecer en el laboratorio mediante pruebas de:

- Detección de anticuerpos contra el virus
- Detección de antígenos del virus
- Detección de ARN/ADN viral
- Cultivo del virus ⁽¹⁾

En la práctica clínica las pruebas que se realizan en la sangre o el suero son de detección de anticuerpos. Las pruebas más comunes de este tipo suelen ser:

- Pruebas rápidas
- Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA)

Se trata de pruebas confiables que tienen una sensibilidad y especificidad superior al 99%. Sin embargo, como toda prueba de anticuerpos, tienen que lidiar con el llamado “periodo de ventana”, que es el tiempo que puede transcurrir desde la infección por el VIH hasta que haya anticuerpos detectables que posibiliten que la persona de un resultado positivo (también denominado reactivo) en la prueba serológica. Este período de ventana puede durar desde tres semanas hasta seis meses a partir de la infección. La gran mayoría de personas infectadas seroconvierten alrededor de los tres meses y son muy pocas las que tardan seis meses en hacerlo. Estas pruebas, consideradas de tamizaje, deben ser repetidas y confirmadas en caso de resultar positivas de acuerdo a los algoritmos nacionales. Dado su alto grado de confiabilidad, toda persona con una prueba de anticuerpos para VIH

repetidamente reactiva debe considerarse infectada. Dichas pruebas deben ser confirmadas por cualquiera de tres metodologías de detección de anticuerpos: ⁽¹⁾

- Western Blot
- ELISA, de método diferente al empleado en el tamizaje inicial
- Inmunofluorescencia

La frecuencia de falsos positivos en las pruebas de ELISA y Western Blot es sumamente baja (0.0004 a 0.0007%). ⁽¹⁾

2.6.1. Causas de falsos positivos (poco comunes):

Vacuna de influenza reciente

- Embarazo (particularmente multíparas)
- Enfermedad del colágeno (lupus eritematoso sistémico)
- Insuficiencia renal crónica
- Error de rotulación o manejo de muestra ⁽¹⁾

La frecuencia de falsos negativos es también muy rara y casi siempre se debe al período de ventana mencionado anteriormente. Según la prevalencia de la infección en la población, los falsos negativos pueden fluctuar de 0.03% a menos del 0.001%. ⁽¹⁾

2.6.2. Causas de falsos negativos (poco comunes):

- Período de ventana
- Enfermedad del colágeno (lupus eritematoso sistémico)
- Sida avanzado (muy rara)
- Error de rotulación o de manejo de muestra

En raras ocasiones las pruebas serológicas ELISA o Western Blot, pueden arrojar “resultados indeterminados”, ya que no son negativas pero tampoco detectan anticuerpos, lo que podría ser reportado como positivo. ⁽¹⁾

2.6.3. Causas de resultados indeterminados:

- Infección aguda por VIH
- Sida avanzado
- Reacciones cruzadas de anticuerpos (linfoma, esclerosis múltiple, vacunación reciente)
- Error de manejo de muestra
- Idiopática ⁽¹⁾

Toda persona con un resultado indeterminado debe ser evaluada en cuanto a factores de riesgo para la infección por VIH. Si estos factores existen, la prueba debe ser repetida en controles sucesivos en 1, 3 y 6 meses. Si la persona carece de factores de riesgo, el resultado indeterminado no debe ser desestimado y debe repetirse al mismo tiempo que se descarta una condición distinta a la infección por VIH. ⁽¹⁾

En uso clínico existen pruebas de detección del virus que cuantifican copias del material genético viral por mililitro. Esta cuantificación se denomina carga viral y puede realizarse por dos metodologías: ⁽¹⁾

- Amplificación del ARN viral
- Detección del ADN ramificado

Aunque es una prueba virológica, la carga viral puede dar falsos negativos especialmente en personas con títulos bajos, razón por la cual no debe reemplazar a las pruebas de anticuerpos para diagnosticar la infección por VIH. ⁽¹⁾

La carga viral en personas sintomáticas con enfermedad avanzada se cuantifica en el orden de los miles, cientos de miles y con frecuencia más de un millón de copias por mililitro (ml). Se utiliza principalmente para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral. Por los métodos actuales, la carga viral mínima que se puede cuantificar es de 40 o 50 copias por ml y niveles inferiores a este valor se catalogan como “indetectables”. Ni el médico ni el paciente en tratamiento debe interpretar esto como erradicación o curación dado que siempre persiste la replicación viral. ⁽¹⁾

2.7. Definición de Caso de Tuberculosis

2.7.1. Caso sospechoso de tuberculosis: cualquier persona que presenta síntomas o signos sugestivos de tuberculosis.

2.7.2. Caso de tuberculosis: un caso definitivo de tuberculosis o uno en el que clínicamente se ha hecho el diagnóstico de tuberculosis y se ha decidido tratar con un curso completo de tratamiento antituberculoso.

2.7.3. Caso definitivo de tuberculosis: un paciente con complejo *Mycobacterium tuberculosis* identificado en un espécimen clínico, por cultivo o métodos nuevos como una prueba de amplificación de ácido nucleico. ⁽¹⁾

Los casos de tuberculosis también se clasifican de acuerdo a:

- Sitio anatómico de la enfermedad
- Resultados bacteriológicos (incluyendo drogo-resistencia)
- Historia de tratamiento previo
- Resultado serológico de prueba de VIH ⁽¹⁾

2.7.4. Sitio anatómico de la enfermedad: en general los regímenes de tratamiento son los mismos independientemente del sitio de la tuberculosis. La importancia de definir el sitio es identificar a los infecciosos (TB pulmonar o laríngea). ⁽¹⁾

2.7.5. TB pulmonar: es un caso de tuberculosis que involucra parénquima pulmonar. Las tuberculosis miliares se clasifican como pulmonares porque tienen lesiones en los pulmones. Los pacientes que tienen tanto TB pulmonar como extrapulmonar son clasificados como pulmonares. ⁽¹⁾

2.7.6. TB extrapulmonar: es un caso de tuberculosis (ver definición anterior) que involucra órganos distintos de los pulmones (Ejemplos: ganglios, pleura, abdomen, pericardio, meninges, etc.). El diagnóstico se basa

en por lo menos un espécimen clínico con M. tuberculosis o evidencia histológica o fuerte evidencia clínica seguidos de la decisión por un clínico de tratar con un curso completo de tratamiento antituberculoso.

(1)

2.7.7. Resultados bacteriológicos: se refiere a los resultados de esputo de los casos pulmonares o la identificación de M. tuberculosis en cualquier caso mediante cultivo o métodos nuevos. (1)

2.7.8. Historia de tratamiento previo: los pacientes con tratamiento previo son importantes de identificar porque tienen un riesgo incrementado de drogo-resistencia incluyendo TB-MDR. El tratamiento dependerá de clasificarlo apropiadamente como recaída, abandono o fracaso. (1)

2.8. Categorías de pacientes con TB para su registro al momento del diagnóstico

Los pacientes con TB se clasifican desde el punto de vista programático al momento del diagnóstico en una de las siguientes categorías: (1)

2.8.1. Nuevo: un paciente que nunca ha tomado medicamentos antituberculosos o que los ha tomado por menos de un mes.

2.8.2. Recaída: un paciente con TB que recibió tratamiento previo y que fue declarado curado o con tratamiento terminado y que nuevamente ha desarrollado TB bacteriológicamente positiva (esputo o cultivo).

2.8.3. Fracaso: un paciente que después de cinco meses de tratamiento sigue presentando o vuelve a presentar una baciloscopia positiva. También se dice del paciente con baciloscopia negativa antes de iniciar la terapia, pero positivo tras el segundo mes de tratamiento.

2.8.4. Abandono o tratamiento posterior a interrupción: un paciente con tuberculosis que después de haber interrumpido por un mes o más, regresa a tratamiento bacteriológicamente positivo.

2.8.5. Tratamiento después de fracaso: un paciente que inicia un régimen de retratamiento después de haber fracasado un tratamiento previo. ⁽¹⁾

2.9. Tratamiento de la Tuberculosis

Los datos actualmente disponibles indican que las pautas de tratamiento recomendadas en individuos VIH-negativos son igualmente eficaces en pacientes infectados por VIH y no se ha observado un mayor índice de fracasos terapéuticos o recidivas tras el tratamiento. ⁽¹⁾

2.9.1. Objetivos del Tratamiento

- Curar al paciente de la tuberculosis.
- Prevenir la muerte de la tuberculosis activa o sus efectos a largo plazo.
- Prevenir la recaída de esta enfermedad.
- Prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento antituberculoso.
- Disminuir la transmisión de tuberculosis a otras personas. ⁽³⁶⁾

2.9.2. Regímenes de Tratamiento Antituberculoso

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, recomiendan regímenes estandarizados. ⁽¹⁾

2.9.3. CUADRO 2. MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA

MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA						
Medicamento de Primera Línea	Mecanismo de Acción	Potencia	Dosis recomendada (mg/kg peso)			
			Diaria	Máxima (mg)	Intermitente (3v/semana)	Máxima (mg)
Isoniacida	Bactericida	Alta	4 – 6	300	8 – 12	900
Rifampicina	Bactericida	Alta	8 – 12	600	8 -12	600
Pirazinamida	Bactericida	Baja	20 -30	-	-	-
Etambutol	Bacteriostático	Baja	15- 20	-	25 -35	-
Estreptomina	Bactericida	Baja	12 -18	1000	-	-

Fuente: Guía de Coinfección TB/VIH, 2010. Capítulo V, Tratamiento de la Tuberculosis en personas con VIH.

Los programas nacionales de TB deben utilizar tres regímenes estándar:

- Régimen para pacientes nuevos: 2HRZE/4HR
- Régimen de retratamiento con medicamentos de primera línea: 2HRZES/1HRZE/5HRE ⁽¹⁾

En el régimen para pacientes nuevos la fase inicial o intensiva (dos meses) con la combinación de cuatro medicamentos elimina rápidamente los bacilos en división activa, lo que contribuye a la disminución de la contagiosidad, evita la selección de cepas resistentes a medicamentos, especialmente a la isoniacida, y contribuye a la mejoría clínica del paciente. En la segunda fase o de continuación (cuatro meses) se utilizan dos medicamentos con el fin de eliminar a los bacilos en división intermitente. En los casos de tuberculosis extrapulmonar con riesgo serio de discapacidad y de difícil evaluación de respuesta al tratamiento (tuberculosis ósea o articular) o con riesgo serio de mortalidad (tuberculosis del sistema nervioso central) la segunda fase se puede prolongar hasta completar 9 a 12 meses de tratamiento respectivamente. ⁽¹⁾

En la primera fase del tratamiento antituberculoso se recomienda administración diaria de la medicación; en la segunda fase se recomienda en forma diaria o al menos tres veces por semana. ⁽¹⁾

La tuberculosis (TB) se convirtió en una enfermedad curable a mediados de la década de 1950, cuando determinadas asociaciones antibióticas lograban esta meta en la gran mayoría de los pacientes (38, 39)

Pero el uso indiscriminado que se ha hecho de los fármacos en estos más de 50 años de la era antibiótica en el tratamiento de la TB ha hecho que se hayan ido seleccionando cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a los diferentes medicamentos, lo que ha convertido de nuevo a muchos pacientes en difíciles de curar. Al principio, fue la resistencia a la estreptomina y al ácido para-amino-salicílico (PAS), los 2 fármacos más antiguos descubiertos y usados en el tratamiento de la TB. Luego fue la resistencia a la Isoniacida y, sobretodo, la resistencia a este fármaco unida a la resistencia a la estreptomina y a ácido PAS, que en aquel entonces eran los 3 fármacos base del tratamiento de la TB. (38, 40)

El pronóstico de los pacientes con TB cambio radicalmente hace más de 50 años con el advenimiento de la era quimioterápica. Los primeros fármacos descubiertos con acción antituberculosa fueron el ácido PAS y la estreptomina, en 1943. Aunque el primer fármaco investigado fue el ácido PAS, los estudios con estreptomina fueron mucho más numerosos en las décadas de 1940 y de 1950, y fueron decisivos en el desarrollo de las bases bacteriológicas del tratamiento de la TB. Muy poco después del descubrimiento de la estreptomina, comenzaron en Gran Bretaña y en EE.UU. los ensayos clínicos con estreptomina en monoterapia, que ya demostraron una considerable reducción en la mortalidad por TB. Sin embargo, también pudo apreciarse que algunos de los pacientes, después de mejorar durante los primeros meses, posteriormente volvían a deteriorarse, en muchas ocasiones por adquisición de resistencia a esta estreptomina. Entre los que sobrevivieron, la conversión del esputo no difería mucho entre aquellos que habían recibido estreptomina y los que no. (38, 41,42)

La alta eficacia del régimen de 6 meses con rifampicina, que convertía en curable a casi la totalidad de los pacientes con TB, era sólo para los casos causados por organismos sensibles a los fármacos. Aunque estos pacientes siguen siendo la gran mayoría en todos los países del planeta, desafortunadamente el número de sujetos portadores de cepas resistentes a los fármacos se ha incrementado notablemente en los últimos 20 a 30 años, en

estrecha relación con el mal uso de aquellos. Esta situación es especialmente preocupante en algunas zonas o países del mundo. (38)

La eficacia del citado régimen de 6 meses decrece claramente si existe resistencia, bien a Isoniacida o a rifampicina, e incluso más si la resistencia es a estos 2 fármacos. En estas situaciones, es necesario recurrir a otros fármacos de primera línea menos eficaces (estreptomicina, pirazinamida, etambutol) o a los denominados fármacos de segunda línea, entre los que hay sólo 2 grupos que son bactericidas: las fluoroquinolonas y los inyectables (aminoglucósidos y polipéptidos). Y es que, tradicionalmente, los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis* se han clasificado en los denominados de primera línea, que son los más eficaces, mejor tolerados, menos tóxicos y más baratos, y los de segunda línea, mucho más caros, tóxicos y menos eficaces. (38, 40)

2.9.4. CUADRO 3. CLASIFICACIÓN TRADICIONAL DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA			
Fármaco	Vía	Dosis	Efectos Adversos Frecuentes
Rifampicina	Oral, IV	10 mg/kg	Hepatitis, Reacciones de Hipersensibilidad
Isoniacida	Oral, IV, IM	5 mg/kg	Hepatitis, Neuritis periférica
Pirazinamida	Oral	25 – 30 mg/kg	Hepatitis, Hiperuricemia
Etambutol	Oral	25 mg/kg, (15 mg en fases de continuación)	Neuritis óptica
Estreptomina	IM, IV	15 mg/kg	Nefrotoxicidad, alteraciones VIII nervio craneal
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LÍNEA			
Protionamida	Oral	750 – 1000 mg	Gastroenteritis, Hepatitis
Cicloserina	Oral	750 – 1000 mg	Alteración de la personalidad, Depresión
Capreomicina	IM, IV	0.75 – 1 g/día o 48 horas	Ototoxicidad, Nefrotoxicidad
Kanamicina	IM, IV	0.75 – 1 g/día o 48 horas	Ototoxicidad, Nefrotoxicidad
Amikacina	IM, IV	0.75 – 1 g/día o 48 horas	Ototoxicidad, Nefrotoxicidad
Ofloxacina	Oral	800 mg	Tenosinovitis
Levofloxacina	Oral, IV	500 – 750 mg	Tenosinovitis
Moxifloxacina	Oral	400 mg	Tenosinovitis
Ácido PAS	Oral	10 – 15 g	Gastroenteritis, Hepatitis
Clofacimina	Oral	100 – 300 mg	Pigmentación, Enteritis eosinófila
Linezolid	IV	1200 mg	Leucopenia, Gastroenteritis, Polineuritis

IM: intramuscular. IV: intravenoso

2.9.5. CUADRO 4. CLASIFICACIÓN RACIONAL Y SECUENCIAL DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Clasificación Racional y Secuencial de los Fármacos Antituberculosos
1. Fármacos de primera línea de administración oral: ^a Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida
2. Fluoroquinolonas: ^b Ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina
3. Inyectables: ^c Estreptomina, kanamicina, amikacina, capreomicina
4. Otros fármacos de segunda línea menos eficaces: ^d Etionamida/protionamida, cicloserina, PAS
5. Otros fármacos menos eficaces o con escasa experiencia clínica: ^e Clofazimina, amoxicilina/ácido clavulánico, linezolid, altas dosis de isoniacida, claritromicina

PAS: ácido para-amino-salicílico.

a. Utilizar todos los posibles.

b. Utilizar sólo uno de ellos, pues su diana genética es la misma. Evitar ciprofloxacina por su probable menor eficacia.

c. Utilizar sólo uno de ellos pues su diana genética es muy similar. Evitar estreptomina por su elevada tasa de resistencia asociada a isoniacida.

d. Utilizar todos los posibles, si son necesarios. Etionamida y protionamida son prácticamente el mismo fármaco.

e. Utilizar todos los posibles, si son necesarios

2.9.6. CUADRO 5. ESQUEMAS PARA PACIENTES CON TUBERCULOSIS SEGÚN RESISTENCIA

ESQUEMAS BÁSICOS RECOMENDADOS PARA LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEPENDIENDO DE LOS DIFERENTES PATRONES DE RESISTENCIA
1. Casos con susceptibilidad a todos los fármacos ^a 2(H-R-Z-E)/4(H-R)
2. Casos con resistencia a H o a R, pero no a ambos ^b a. Resistencia a H 2 (R-E-Fq-Z)/7(R-E-Fq) b. Resistencia a R 2(H-E-Fq-Z)/16(H-E-Fq)
3. Casos con TB-MR pero sin resistencia a fármacos de segunda línea ^c X (Cm-Fq-Eth-Cs)/XX(Fq-Eth-Cs)
4. Casos con TB-MR y resistencia a las Fq o a los inyectables, pero no a los dos a. Resistencia a uno de los inyectables. Mismo esquema que en punto 3, pero cambiando Cm por uno de los inyectables no utilizados b. Resistencia a todos los inyectables 24 (Fq-Eth-Cs-PAS) c. Resistencia a las Fq ^d X (Cm-Eth-Cs-PAS)/XX(Eth-Cs-PAS)
5. Casos con TB-MR y resistencia a las Fq y a todos los inyectables Individualizar siempre el tratamiento
6. Casos con TB-TR Individualizar siempre el tratamiento

Cm: capreomicina; E: etambutol; Eth: etionamida; Fq: fluoroquinolonas; H: isoniazida; PAS: ácido para-amino-salicílico; R: rifampicina; TB-MR: tuberculosis multirresistente; TB-TR: tuberculosis totalmente resistente; Z: pirazinamida.

- a. Valorar prolongar el tratamiento con HR hasta los 9 meses en los casos con radiografía cavitaria y cultivo positivo al final del segundo mes.
- b. La resistencia a Rifampicina obliga a un tratamiento mínimo de 18 meses.
- c. X: fase intensiva, hasta la negativización de las baciloscopías y/o los cultivos. XX: fase continuación, hasta 18 meses después de la fase inicial.
- d. Siempre individualizar el tratamiento, sobre todo si existe resistencia a Eth, Cs y/o PAS. Valorar añadir moxifloxacina si la resistencia es a Ofloxacina. X: fase intensiva, hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos. XX: fase continuación, hasta 18 meses después de la fase inicial.

Una de las principales preguntas aun no bien definidas en el campo de la medicina es cuando iniciar terapia antirretroviral en los pacientes coinfectados; recientemente en la Conferencia Mundial de SIDA 2008, se presentaron datos de dos cohortes pequeñas de pacientes que mostraron un beneficio importante al iniciar tempranamente terapia antirretroviral (TARGA); observando un incremento en la tasa de cura de TB y una mayor sobrevida en los pacientes que iniciaron terapia TARGA dentro de las dos primeras semanas del tratamiento TB vs. 8 semanas. (36, 43, 44)

Antes de la introducción de los tratamientos de combinación que incluyen inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos se recomendaba la combinación de Isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y pirazinamida (25 mg/kg/día). En caso de sospecha de resistencia a Isoniacida debe añadirse etambutol (15 mg/kg/día). (32)

No existen datos disponibles que permitan afirmar que determinadas formas de tuberculosis (diseminada, osteoarticular, meníngea) precisen la adición rutinaria de un cuarto fármaco, aunque algunos autores lo recomiendan. La duración óptima del tratamiento antituberculoso es desconocida, pero se recomienda entre 6 y 9 meses con Isoniacida y rifampicina, con la incorporación de pirazinamida durante los dos primeros meses. Probablemente, en los pacientes con mejor situación inmunológica pueda acortarse la administración de la medicación a 6 meses, ya que los estudios que han demostrado superioridad de 9 o 12 meses de tratamiento se llevaron a cabo con pacientes muy inmunodeprimidos. En caso de no poder administrarse Isoniacida o rifampicina, probablemente se deba continuar el tratamiento durante 12-18 meses. (32)

La escasa adherencia al tratamiento antituberculoso, con el consiguiente riesgo de fracaso terapéutico, de transmisión de la enfermedad a contactos y de desarrollo de resistencias múltiples, hacen necesario garantizar que el cumplimiento del tratamiento prescrito sea adecuado. Se recomienda por ello la puesta en marcha de programas de tratamiento antituberculoso directamente supervisado, también útil en la vigilancia de la adherencia a la quimioprofilaxis. (32)

Antes de la aparición de los inhibidores de la proteasa y los no análogos, el tratamiento antirretroviral no condicionaba los fármacos antituberculosos a administrar. La aparición de los nuevos fármacos antirretrovirales complicó en gran medida el tratamiento antituberculoso, debido a las interacciones medicamentosas. La interacción deriva del hecho de que tanto las rifamicinas como los inhibidores de la proteasa y los no análogos se metabolizan por el sistema enzimático P450. (32)

Mientras tanto al momento actual el inicio de TARGA por recomendación de expertos, está basado fundamentalmente en la cifra de LT CD4 que el paciente tenga, debiendo posponer TARGA si el paciente cuenta con LT CD4 > 350 hasta que termine el tratamiento TB, mientras que si tiene una cifra de LT CD4 < 200 debe de iniciar TARGA apenas tolere el tratamiento anti TB. (34,36)

Actualmente no se recomienda iniciar ambas terapias simultáneamente, por diferentes razones:

- La dificultad de cumplimiento del tratamiento (por el elevado número de pastillas)
- Los efectos indeseables, que aparecen con la mayoría de los fármacos que se utilizan en las primeras seis semanas de tratamiento
- El solapamiento de los efectos tóxicos de los dos grupos de fármacos (toxicidad hepática, cutánea, fiebre, intolerancia digestiva), con la dificultad consiguiente para decidir la suspensión y reinstauración de los fármacos
- La posibilidad de desarrollar reacciones de empeoramiento paradójico por restauración inmunológica, especialmente frecuente cuando se inician conjuntamente los dos tratamientos. (34, 36)

Por ello debe considerarse iniciar el tratamiento antituberculoso exclusivo, con la pauta estándar, y a los dos meses, coincidiendo con la simplificación del tratamiento, iniciar tratamiento antirretroviral. Incluso en situaciones de profunda inmunosupresión en el diagnóstico de tuberculosis (10-20 CD4/mm³), el retraso del inicio del tratamiento antirretroviral tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso no se asoció con deterioro clínico o el desarrollo de nuevas infecciones. (34,36)

2.9.7. Tratamiento de la Tuberculosis con Resistencia a Isoniacida o Rifampicina

El segundo nivel de complejidad son los pacientes con resistencia, bien a Isoniacida o bien a rifampicina, pero no a los 2 fármacos a la vez, con o sin resistencia a otros fármacos de primera línea. En este grupo, los pacientes más problemáticos serán aquellos con resistencia a rifampicina, dada la excelente actividad de este fármaco contra todas las poblaciones bacilares y su eficacia durante todo el tratamiento. (38, 45)

Sin embargo, es muy posible que la resistencia inicial a Isoniacida pueda poner en riesgo la selección de resistencia a rifampicina en la segunda fase del tratamiento categoría I (donde quedaría actuando sola, en una clara monoterapia encubierta), sobre todo en los casos que siguen teniendo baciloscopia positiva al final del segundo mes. Cuando un paciente es portador de resistencia a isoniacida, el tratamiento deberá reforzarse y mantenerse hasta los 9 o 12 meses. El régimen más adecuado en este caso será la asociación, durante 9 meses, de rifampicina, etambutol y una fluoroquinolona, con el refuerzo de la pirazinamida durante los dos primeros meses. Este esquema puede conseguir una tasa de éxito también superior al 95%. (38, 46)

2.9.8. Tratamiento de la Tuberculosis Multirresistente

El tercer nivel de complejidad corresponde a los pacientes con resistencia, al menos, a Isoniacida más rifampicina (TB-MR), en quienes la posibilidad de conseguir la curación con el régimen categoría I disminuye al 20–50%. Entre los que se curan con este tratamiento con fármacos de primera línea, existe un mayor riesgo de recaída. La posibilidad de éxito en el tratamiento de estos pacientes es más difícil de obtener, ya que los pacientes requieren regímenes de tratamiento de al menos 18–24 meses, utilizando fármacos menos eficaces, más tóxicos y mucho más caros. (38, 47, 48)

Aunque en la mayoría de los casos de TB-MR no se puede utilizar el resto de los fármacos de primera línea por resistencia probada o sospechada, la posibilidad de su uso con el resto de fármacos de segunda línea mejora la eficacia del régimen, que puede pasar de un 80 a un 93% en el caso de poder utilizar alguno de estos fármacos. En el mismo sentido, la gran mayoría de los estudios encuentran que la tasa de curación está

claramente asociada a, entre otros factores, la posibilidad de utilizar fluoroquinolonas e inyectables en el tratamiento. (38, 48)

El régimen ideal para estos pacientes es la asociación, durante 18–24 meses, de una fluoroquinolona (ofloxacina o levofloxacina, no ciprofloxacina por ser menos eficaz), etionamida/protionamida y cicloserina (etambutol podría reemplazar a cicloserina tan sólo en los casos en los que exista probada sensibilidad y no haya sido utilizado en el enfermo en el pasado), con el refuerzo de un inyectable y la pirazinamida hasta conseguir la negativización de los cultivos o hasta un mínimo de 6 meses. La eficacia de este régimen u otro similar, con un adecuado manejo de las reacciones adversas, puede superar el 80–90%. (38, 48)

2.9.9. Tratamiento de la Tuberculosis Multirresistente y con Resistencia a Fluoroquinolonas o a Inyectables

Entre los fármacos de segunda línea sólo las fluoroquinolonas y los inyectables (aminoglucósidos, como kanamicina y amikacina, y polipéptidos, como capreomicina) tienen actividad bactericida y pueden considerarse muy eficaces. Tal como se ha expuesto, el uso de las fluoroquinolonas se encontró como un factor asociado a una respuesta favorable en el tratamiento de la TB-MR en la mayoría de los estudios. (38, 48)

En los últimos años, la TB-XR (Tuberculosis extensamente resistente) se ha convertido en un importante problema creciente que conlleva la incurabilidad de una proporción importante de los pacientes que la presentan, incluso en países con recursos ilimitados.

La TB-XR fue primero definida, el 24 de marzo de 2006, como TB-MR más resistencia a un mínimo de 3 de los 6 grupos de fármacos de segunda línea (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, polipéptidos, tioamidas, cicloserina y ácido PAS). Sin embargo, esta definición dejaba abierta la posibilidad de susceptibilidad a las fluoroquinolonas y a los aminoglucósidos (kanamicina, amikacina) o polipéptidos (capreomicina) en algunos de los pacientes con TB-XR, lo que significaba una mayor probabilidad de éxito con el tratamiento. (38, 49, 50)

2.9.10. Tratamiento de la Tuberculosis Totalmente Resistente

Aunque es seguro que es una situación que se ha dado con algunos pacientes determinados en bastantes países que han tenido amplio acceso a todos los fármacos de segunda línea, esta definición no se ha concretado hasta octubre del año 2008 en la 39ª Conferencia Mundial de Salud Respiratoria. Conllevaría resistencia a todos los fármacos de primera línea y a los 6 grupos de los de segunda línea (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, polipéptidos, tiaminas, cicloserina y ácido PAS). Es decir, se trataría de pacientes prácticamente incurables, donde es muy posible que no se puedan alcanzar tasas de curación superiores a la evolución natural de los sujetos que no reciben tratamiento. Supondría que no se curaría ni tan siquiera el 30% de los pacientes. Aquí sólo que daría intentar asociaciones de múltiples fármacos, a pesar de su sospechosa o probada sensibilidad, para intentar el efecto sinérgico de los fármacos o intentando que cada uno de ellos pueda matar a los escasos bacilos que le pueden quedar sensibles en cada población bacilar. Y, por supuesto, que habría que intentar la posibilidad de que alguno de estos desafortunados pacientes pudiese tener opción a la cirugía. (38, 46, 51)

2.10. Quimioprofilaxis en Coinfección por VIH y Tuberculosis

El denominado en la actualidad “tratamiento de la infección latente por TBC en personas HIV positivas”, en quienes se ha comunicado la aparición de 35-162 casos de TB/1000 personas/año, consiste en la administración en dosis habituales de isoniacida durante 9 meses o en su defecto rifampicina por 4 meses. El esquema de rifampicina-pirazinamida durante dos meses ha dejado de usarse por su hepatotoxicidad. (52,53)

El tratamiento de la infección latente por TBC previene las reactivaciones endógenas en pacientes HIV positivos con intradermorreacción positiva al PPD 2 UT (tomándose como positivos los nódulos iguales o mayores a 5 mm). La isoniacida no presenta interacciones con fármacos antirretrovirales; en caso de utilizarse rifampicina (intolerancia, toxicidad o fuente de infección resistente a isoniacida) no pueden administrarse conjuntamente IP. (52,53)

2.11. Tratamiento de la Coinfección de VIH y Tuberculosis

En este punto, lo primero que debe tenerse en cuenta es que algunos efectos adversos, como la polineuropatía periférica asociada con la isoniacida, pueden verse potenciados por el uso de la TARGA incluyendo estavudina (d4T), didanosina (ddl) o zalcitabina (ddC) y la hepatotoxicidad relacionada con la isoniacida, rifampicina y pirazinamida puede favorecerse con el uso de Inhibidores de Proteasa (IP) o Inhibidores no nucleósidos de Transcriptasa Inversa (ITRNN). (52)

El momento óptimo para el inicio de la TARGA en pacientes con sida y TBC activa no está bien determinado. En pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad HIV/sida o en aquellos con formas extrapulmonares de TBC o recuentos de CD4+ de < de 200/μl se recomienda iniciar la TARGA al mes de iniciado el tratamiento antituberculoso. En cambio, en aquellos que desarrollan la TBC con recuentos de CD4+ de entre 200 y 350/μl, el inicio de la TARGA podrá postergarse hasta 2 meses luego del inicio de la terapia antituberculosa. (52, 54)

Si bien la TARGA mejoró notablemente el pronóstico de los pacientes con TBC y sida, ha complicado el tratamiento de la TBC. Este hecho se debe a que tanto los IP como los ITRNN exhiben importantes interacciones con la rifampicina. Estas interacciones farmacológicas surgen fundamentalmente de modificaciones del metabolismo de las drogas antirretrovirales y de la rifampicina en relación con la inhibición o inducción del sistema enzimático citocromo P450 hepático (específicamente la isoenzima CYP 3A4) e intestinal y de la p-glicoproteína. (52, 55, 56, 57)

Las enzimas del sistema citocromo P450 son hemoproteínas de membrana que se encuentran en el hígado e intestino y cuya función es la de metabolizar sustancias exógenas y endógenas. La P-glicoproteína depende del ATP para ejercer su función de bomba de eflujo de drogas presente, en el hígado. (52, 55, 56, 57)

La rifampicina induce la actividad del sistema citocromo P450 y de esta manera reduce las concentraciones plasmáticas de los IP (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y atazanavir) y de los ITRNN (efavirenz y nevirapina) hasta niveles subterapéuticos. Esto se asocia con incompleta supresión de la replicación viral y

aparición de mutantes del HIV resistentes. Por esta razón, la administración concomitante de rifampicina con estas drogas antirretrovirales obliga a modificar las dosis de IP o ITRNN. Por ejemplo, rifampicina reduce los niveles plasmáticos de efavirenz (EFV) en un 13% a 37%, por lo que conviene incrementar la dosis de éste a 800 mg/diarios. Se prefiere EFV a nevirapina (NVP) para evitar la suma de hepatotoxicidad entre esta última y los fármacos antituberculosos. (52, 58)

En relación con los IP, si el paciente se encuentra recibiendo rifampicina se ha sugerido, aunque sin estudios aleatorizados que avalen esta indicación, implementar un esquema que incluya lopinavir/ritonavir en dosis de 400 mg cada uno dos veces al día 29, 30. Ninguno de los otros IP debe usarse si el paciente está recibiendo rifampicina ya que ésta reduce los niveles de todos aquellos en más de un 75%. (52, 56)

En contraste con lo que ocurre con los IP y los ITRNN, otras clases de antirretrovirales disponibles, como los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (ITRNN) (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir), el análogo nucleotídico tenofovir y los inhibidores de fusión (enfuvirtide) no son metabolizados a través del sistema citocromo P450 y por lo tanto pueden usarse en forma concomitante con la rifampicina sin necesidad de modificar las dosis. (52, 56)

En la práctica clínica, el uso de IP en esquemas de terapia antirretroviral debe ser evitado en pacientes bajo tratamiento antituberculoso con rifampicina. Si el paciente debe recibir IP es recomendable utilizar rifabutina (no disponible en la Argentina) en lugar de rifampicina. (52)

Otra alternativa terapéutica al uso de EFV está dada por la combinación de 3 ITRN del tipo de zidovudina, lamivudina y abacavir. Esta combinación tiene la ventaja de no presentar interacciones farmacológicas con rifampicina y reducir notablemente el número de comprimidos diarios que debe ingerir el paciente, aunque la eficacia antirretroviral de este tipo de regímenes es menor que aquellos que incluyen IP o ITRNN. (52)

2.11.1. INTERACCIONES TERAPÉUTICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y RIFAMPICINA

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	RIFAMPICINA
Inhibidores de Proteasa: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Atazanavir	Disminuye su área bajo la curva en más del 75% Asociación contraindicada
Inhibidores de Proteasa Potenciados: Lopinavir/Ritonavir	No modifica significativamente la farmacocinética del Lopinavir a dosis de 400 mg de c/u dos veces al día
Nevirapina	Disminuye su área bajo la curva en 31 %. Evitar asociarlos si es posible
Delarvidina	Disminuye su área bajo la curva en 96%. Asociación contraindicada. Disminuye el ABC 26%
Efavirenz	Puede asociarse en dosis de 600-800 mg/día
Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Inversa	Sin interacciones de relevancia terapéutica

Fuente: Artículo Especial; Tratamiento Antirretroviral en pacientes con SIDA y Micobacteriosis

2.12. Coinfección de Tuberculosis y VIH en Guatemala:

2.12.1. Tuberculosis en Guatemala:

Para Junio del 2009 se notificaron 1.332 nuevos casos (SIGSA) de tuberculosis en todas sus formas (tasa de 9,50 por 100.000 habitantes) lo que representa el 16% (1332/8.500) de casos esperados, de estos 66% son BK+ nuevos. Los casos pulmonares representan el 96,25%. ⁽⁵⁹⁾

El grupo de edad más notificado se encuentra en el intervalo de 20-59 años, sin embargo el más afectado es el de: 60-69 años de edad. (Tasa 60 y 61 por 100.000 habitantes respectivamente). Los menores de 10 años representan el 12%, dato importante ya que es el grupo contacto vulnerable. La relación de masculinidad es de 1,1:1 lo cual hace ver la similitud en la distribución de los casos registrados por sexo. ⁽⁵⁹⁾

Los departamentos con las tasas más altas por lugar de residencia son: Quetzaltenango, Escuintla, San Marcos, Retalhuleu, Guatemala y Suchitepéquez estos departamentos notifican el 87% de todos los casos de Tuberculosis, siendo estos los que registran las tasas más altas de notificación en casos de Sida, confirmando la relación que tienen estas dos enfermedades. ⁽⁵⁹⁾

2.13. Coinfección de Tuberculosis y VIH en Hospital Roosevelt

El Hospital Roosevelt cuenta con la Unidad de Enfermedades Infecciosas, la que tiene a su cargo múltiples objetivos, dentro de los cuales se cumplen la evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades infecciosas en dicho centro hospitalario y dentro de estas la tuberculosis, infección por VIH y la coinfección entre ambas. ⁽⁶⁰⁾

La Unidad de Enfermedades Infecciosas, cuenta con un programa específico de Tuberculosis, en donde desde el año 2007, en donde se les da seguimiento a todos los pacientes con diagnóstico o sospecha de tuberculosis, con o sin coinfección de VIH. ⁽⁶⁰⁾

**2.13.1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN HOSPITAL ROOSEVELT CON
TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN CON VIH, AÑO 2011**

Mes de Año	Coinfección		TB y VIH (-)		TOTAL
	M	F	M	F	
Enero	9	5	8	7	29
Febrero	3	3	2	5	13
Marzo	8	2	5	5	20
Abril	7	3	5	10	25
Mayo	8	1	5	5	19
Junio	12	0	8	1	21
Julio	7	7	3	4	21
Agosto	12	7	5	6	30
Septiembre	6	3	9	11	29
Octubre	9	8	7	5	29
Noviembre	7	6	3	3	19
Diciembre	11	5	5	1	22
Totales	99	50	65	63	277

Fuente: Memorias de Labores, Año 2011; Clínica de Enfermedades Infecciosas

2.13.2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN HOSPITAL ROOSEVELT CON TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH, SEGÚN BACILOSCOPIA

Clasificación	Coinfección		Tuberculosis VIH (-)		Total
	M	F	M	F	
Tuberculosis Pulmonar Baciloscopía (+)	9	3	16	11	39
Tuberculosis Pulmonar Baciloscopía (-)	20	12	17	15	64
Tuberculosis Extrapulmonar	58	24	27	31	140
Totales	87	39	60	57	243

Fuente: Memorias de Labores, Año 2011; Clínica de Enfermedades Infecciosas

2.13.3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN HOSPITAL ROOSEVELT CON TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH, SEGÚN TIPO DE TUBERCULOSIS

Tipos de Tuberculosis	Coinfección		Tuberculosis VIH (-)		Total
	M	F	M	F	
Pulmonar	40	20	36	27	123
Diseminada	31	16	1	13	61
Meníngea	8	6	3	2	19
Ganglionar	12	1	5	6	24
Pleural	3	0	7	4	14
Peritoneal	0	1	3	2	6
Intestinal	1	0	0	1	2
Mal de Pott	1	0	2	3	6
Pericárdica	1	0	1	0	2
Cutánea	0	0	2	0	2
Laríngea, Traqueal	0	0	0	0	0
Bronquial	1	0	2	1	4
Totales	98	44	62	59	263

Fuente: Memorias de Labores, Año 2011; Clínica de Enfermedades Infecciosas

III. OBJETIVOS

3.1. General:

Determinar la morbi-mortalidad en pacientes con y sin coinfección de VIH y tuberculosis, ingresados a los servicios de medicina interna del Hospital Roosevelt.

3.2. Específicos:

3.2.1. Establecer las diferencias en diagnóstico clínico, radiológico y microbiológico de Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes VIH positivo y negativo.

3.2.2. Determinar el estado inmunológico y su asociación con Infecciones oportunistas concomitantes en los pacientes VIH positivo con infección por tuberculosis y su relación con mortalidad.

3.2.3. Determinar las diferencias en, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad de pacientes VIH positivo y negativo con infección por tuberculosis.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo y Diseño de la Investigación

Estudio observacional analítico longitudinal

4.2. Población

Pacientes adultos VIH positivo y negativo con infección por tuberculosis pulmonar o extrapulmonar ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el período de enero a diciembre 2013.

4.3. Selección y Tamaño de la Muestra

De acuerdo a cifras oficiales del área de Epidemiología y Estadística del Hospital Roosevelt y de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, se tiene una prevalencia del 16% por año de paciente con coinfección de VIH y tuberculosis, con un error estimado del 5% y un intervalo de confianza de 95% (IC 95%); el tamaño de la muestra que se requiere es de al menos 175 pacientes.

4.4. Unidad de Análisis

Diagnóstico clínico, radiográfico y microbiológico de infección por tuberculosis en pacientes VIH positivo. Información obtenida en boleta de recolección de datos y expedientes médicos.

4.5. Criterios de Inclusión y Exclusión

i. Criterios de Inclusión:

Pacientes de ambos sexos mayores de 12 años

Pacientes de diagnóstico de Tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) con coinfección por VIH ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Pacientes de diagnóstico de Tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) sin coinfección por VIH ingresados a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

Pacientes que hayan leído, estado de acuerdo y firmado consentimiento informado.

- ii. **Criterios de Exclusión :**
Ninguno.

4.6. Variables Estudiadas

- i. Edad
- ii. Sexo
- iii. Coinfección por VIH y Tuberculosis
- iv. Diagnóstico Clínico de Tuberculosis
- v. Diagnóstico Microbiológico de Tuberculosis
- vi. Estado Inmunológico en Pacientes VIH positivo
- vii. Infecciones Oportunistas
- viii. Estancia Hospitalaria

4.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento	Dato de la edad en años anotado en el registro clínico	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica masculino o femenino	División del género en masculino y femenino, anotado en el registro clínico	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Coinfección por VIH y Tuberculosis	Presencia concomitante de infección por virus de inmunodeficiencia humana y por Mycobacterium tuberculosis	Resultado positivo para pruebas de detección de inmunocompromiso adquirido y diagnóstico clínico o microbiológico positivo para tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Diagnóstico Clínico de Tuberculosis	Presencia de manifestaciones clínicas características para cada tipo de manifestación de la tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar)	Presencia de fiebres, diaforesis nocturna, pérdida de peso en todos los casos. Pulmonar: tos crónica y/o hemoptisis, signos auscultatorios. Ganglionar: linfadenopatías. Pleural: dolor torácico pleurítico, disnea, ruidos respiratorios disminuidos, características clínicas de derrame pleural. Abdominal: masa abdominal, abdomen agudo, ascitis. Pericárdica: dolor torácico, disnea, tos, edema de miembros inferiores, taquicardia, presión arterial baja, ruidos cardiacos apagados, frote pericárdico, signos de IC derecha. Diseminada: hepatoesplenomegalia, tubérculos coroideos. Meníngea: cefalea, fiebre, meningismo, vómitos, confusión, signos de focalización.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

Diagnóstico Microbiológico de Tuberculosis	Presencia de Mycobacterium tuberculosis demostrada mediante positividad en distintos tipos de cultivo	Presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en cualquier tipo de muestra o tejido que se tome para cultivo. Resultados tomados del expediente médico o de la unidad de Microbiología de Hospital Roosevelt.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Estado Inmunológico en Pacientes VIH positivo	Recuento de Linfocitos T CD4 en pacientes con diagnóstico de infección por VIH	Número de linfocitos T CD4 con los que cuenta el paciente con diagnóstico de infección por VIH. Resultados tomados del expediente médico o de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt.	Cuantitativa	Intervalo	Número de Células por mm ³
Infecciones Oportunistas	Infecciones en las personas con diagnóstico de infección por VIH que se asocian con el estado inmunológico.	Infecciones que se asocian con la infección por VIH presentes en los pacientes sujetos a estudio	Cualitativa	Nominal	Presentes Ausentes
Estancia Hospitalaria	Número de días que permanece hospitalizado cada uno de los pacientes, durante un período de tiempo.	Número de días que permanece hospitalizado cada uno de los pacientes desde su diagnóstico hasta su egreso en cualquier condición.	Cuantitativa	Razón	Número de días hospitalizado

4.8. Procedimientos para la Recolección de Información

4.8.1. Técnica: Recolección de datos por medio de Instrumento de Investigación en base a información establecida en los expedientes médicos, la información obtenida de la evaluación clínica y en resultados de cultivos realizados.

4.8.2. Procedimiento: Con previa autorización de las autoridades del Hospital Roosevelt, durante los meses de enero a diciembre del año 2013, se realizó búsqueda activa de casos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Al detectar los casos sospechosos de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* con o sin coinfección por VIH se llevó a cabo entrevista y evaluación médica, se asignó un número de acuerdo al orden cronológico en el que se detectaron y se anotó el número de registro médico del Hospital Roosevelt, así como el de la Clínica de Enfermedades Infecciosas. Posteriormente, ya habiendo identificado al paciente con sospecha de infección por *Mycobacterium tuberculosis*; ya sea en sus manifestaciones pulmonar o extrapulmonar; se evaluó clínicamente y se determinó según sospecha clínica la realización de:

- 4.8.2.1. Estudios radiográficos
- 4.8.2.2. Frotos de secreciones y líquidos corporales (pleural, peritoneal, cefalorraquídeo, pericárdico)
- 4.8.2.3. Cultivo de secreciones, tejidos, líquidos corporales
- 4.8.2.4. Números de biopsia, cultivos y de Rayos X
- 4.8.2.5. Recuento de linfocitos T CD4
- 4.8.2.6. Presencia de otras Infecciones Oportunistas
- 4.8.2.7. Tratamiento Antirretroviral Actual
- 4.8.2.8. Diagnóstico microbiológico en base a frotos Ziehl Neelsen y Kinyoun de secreciones y líquidos corporales

Se coordinó con la Unidad de Microbiología del Hospital Roosevelt y se dio seguimiento a los resultados de las muestras de cualquier tipo, de las cuales se haya realizado cultivo para micobacterias, así como con el departamento de Patología y se dio seguimiento a las muestras que hayan

sido enviadas para análisis. Se analizó la información de la siguiente manera:

- Morbilidad: Pacientes con infección por Mycobacterium tuberculosis pulmonar sin coinfección por VIH, distribuidos de acuerdo a sexo y grupo etario.
- Pacientes con infección por Mycobacterium tuberculosis en sus manifestaciones extrapulmonares sin coinfección por VIH (Ganglionar, Pleural, Abdominal, Pericárdica, Diseminada, Meníngea), distribuidos de acuerdo a sexo y grupo etario.
- Pacientes con infección por Mycobacterium tuberculosis pulmonar con coinfección por VIH, distribuidos de acuerdo a sexo y grupo etario.
- Pacientes con infección por Mycobacterium tuberculosis en sus manifestaciones extrapulmonares con coinfección por VIH (Ganglionar, Pleural, Abdominal, Pericárdica, Diseminada, Meníngea), distribuidos de acuerdo a sexo y grupo etario.
- Distribución de Pacientes con Infección por Mycobacterium Tuberculosis de acuerdo a medio de confirmación diagnóstica:
 - Baciloscopia
 - Cultivo: Sangre, Líquido pleural, Líquido abdominal, Líquido cefalorraquídeo, Líquido pericárdico, Líquido articular, Tejido.
- Distribución de Pacientes con Infección por Mycobacterium Tuberculosis y coinfección por VIH de acuerdo a:
 - Recuento de linfocitos T CD4
 - Estadio clínico según CDC
 - Presencia de otras infecciones oportunistas
 - Tratamiento Antirretroviral
 - Tratamiento al momento del diagnóstico de Tuberculosis
- Distribución de Pacientes con Infección por Mycobacterium Tuberculosis con y sin coinfección por VIH de acuerdo a estancia hospitalaria.
- Mortalidad de Pacientes con Infección por Mycobacterium Tuberculosis con y sin coinfección por VIH.
-

4.9. Instrumentos utilizados para la recolección de la Información

Boleta de recolección de datos, equipo médico, equipo de microbiología para realizar cultivos, equipo microscópico para evaluación de muestras tomadas por biopsia.

4.10. Procedimientos para Garantizar aspectos éticos de la Investigación

Se realizó hoja de información al paciente para que éste la leyese o le fuese leída, para comprensión del estudio; así como hoja de consentimiento informado.

4.11. Procedimientos de Análisis de la Información

Los métodos estadísticos utilizados fueron descripción univariante con tablas de frecuencias absolutas y relativas. Resumen de variables cuantitativas. Comparación de variables según categorías de variables independientes en tablas de frecuencias absolutas y relativas. Inferencia estadística con pruebas de Mann Whitney (variable respuesta cuantitativa no paramétrica entre dos grupos), Kruskal Wallis (variable respuesta cuantitativa no paramétrica entre tres o más grupos), Chi cuadrado (variables cualitativas). Realizados en SSPS.

V. RESULTADOS

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH ESTUDIADOS EN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE EL PERÍODO DE ENERO A DICIEMBRE 2013

	Inmunocompetentes (n = 104)		Inmunocomprometidos (n = 96)		Total (n = 200)
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia
SEXO					
Masculino	61	31	62	31	123
Femenino	43	21	34	17	77
GRUPO ETARIO					
12-24 años	22	11	7	4	29
25-44 años	45	22	63	31	108
45-65 años	26	13	21	11	47
> 65 años	11	6	5	2	16
PROCEDENCIA					
Guatemala	65	33	48	24	113
Escuintla	4	2	13	6	17
San Marcos	7	3	4	2	11
Sacatepéquez	6	3	3	2	9
Izabal	1	0.5	7	3	8
Otros	21	11	21	11	42
ESCOLARIDAD					
Ninguna	18	9	10	5	28
Primaria	35	18	46	23	81
Básica	19	9	20	10	39
Diversificado	30	15	20	10	50
Universitaria	2	1	0	0	2

TABLA 2
MORBILIDAD DE INFECCIÓN POR MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN
COINFECCIÓN POR VIH SEGÚN MANIFESTACIÓN PULMONAR O
EXTRAPULMONAR EN PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE ENERO A DICIEMBRE 2013

	Inmunocompetentes (n = 104)		Inmunocomprometidos (n = 96)		Total
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Pulmonar	49	47	22	23	71
Diseminada	10	10	33	34	43
Meníngea	10	10	20	21	30
Ganglionar	10	10	10	10	20
Pleural	8	8	2	2	10
Peritoneal	4	4	3	3	7
Ósea	6	6	0	0	6
Pericárdica	3	3	1	1	4
Renal	0	0	3	3	3
Intestinal	1	1	1	1	2
Tuberculoma	0	0	1	1	1
Otras	3	3	0	0	3

Fuente: Instrumento de recolección de datos y revisión de expedientes médicos en servicios de Medicina Interna de Hospital Roosevelt durante el período comprendido de enero a diciembre 2013

TABLA 3
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN PULMONAR POR MICOBACTERIUM
TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH EN SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE ENERO A
DICIEMBRE 2013

MÉTODOS	TB (N = 49)		TB – VIH (N = 22)		VALOR P
	F	%	F	%	
ZN +	33	67.3	16	72.7	0.649
ZN + CULTIVO +	33	67.3	16	72.7	0.649
ZN + CULTIVO + GENE XPERT +	6	12.2	0	0	0.08
ZN – CULTIVO +	4	8.1	2	9	0.649
ZN – GENE XPERT +	1	2	0	0	0.66
ZN – GENE XPERT + CULTIVO +	1	2	0	0	0.673

Fuente: Instrumento de recolección de datos y revisión de expedientes médicos en servicios de Medicina Interna de Hospital Roosevelt durante el período comprendido de enero a diciembre 2013

TABLA 4
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCIÓN EXTRAPULMONAR POR
MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON Y SIN COINFECCIÓN POR
VIH EN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE
ENERO A DICIEMBRE 2013

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	TB (N 55)		TB – VIH (N 74)		VALOR P	
	F	%	F	%		
CULTIVO +	Líquido Corporal	29	5.7	40	54	0.275
	Sangre	52	94.5	73	98.6	
	Biopsia	16	29	13	17.6	
CULTIVO + GENE XPRT +	Líquido Corporal	14	25.4	8	10.8	0.743
	Sangre	35	63.6	58	78.3	
	Biopsia	0	0	5	6.7	
CULTIVO - GENE XPRT +	Líquido Corporal	0	0	0	0	0
	Sangre	0	0	0	0	
	Biopsia	0	0	0	0	
CULTIVO - GENE XPRT - SÍNTOMAS +		1	18	0	0	0.051

Fuente: Instrumento de recolección de datos y revisión de expedientes médicos en servicios de Medicina Interna de Hospital Roosevelt durante el período comprendido de enero a diciembre 2013

TABLA 5
CONDICION AL EGRESO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH SEGÚN EN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE ENERO A DICIEMBRE 2013

PACIENTES INMUNOCOMPETENTES E INMUNOCOMPROMETIDOS						
MANIFESTACION	CONDICIÓN	TB-VIH (N 96)		TB (N 104)		VALOR P
		F	%	F	%	
TB PULMONAR (N 71)	Vivo	22	22.9	48	46.1	0.69
	Fallecido	0	0	1	1	
TB EXTRAPULMONAR (N129)	Vivo	45	46.9	44	42.3	0.015
	Fallecido	29	30.2	11	10.6	
PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS						
MANIFESTACIÓN	CONDICIÓN	TARV (N 39)		NO TARV (N 57)		VALOR P
		F	%	F	%	
TB PULMONAR (N 22)	Vivo	15	38.4	7	12.2	—
	Fallecido	0	0	0	0	
TB EXTRAPULMONAR (N 74)	Vivo	18	46.1	27	47.3	0.083
	Fallecido	6	15.3	23	40.3	

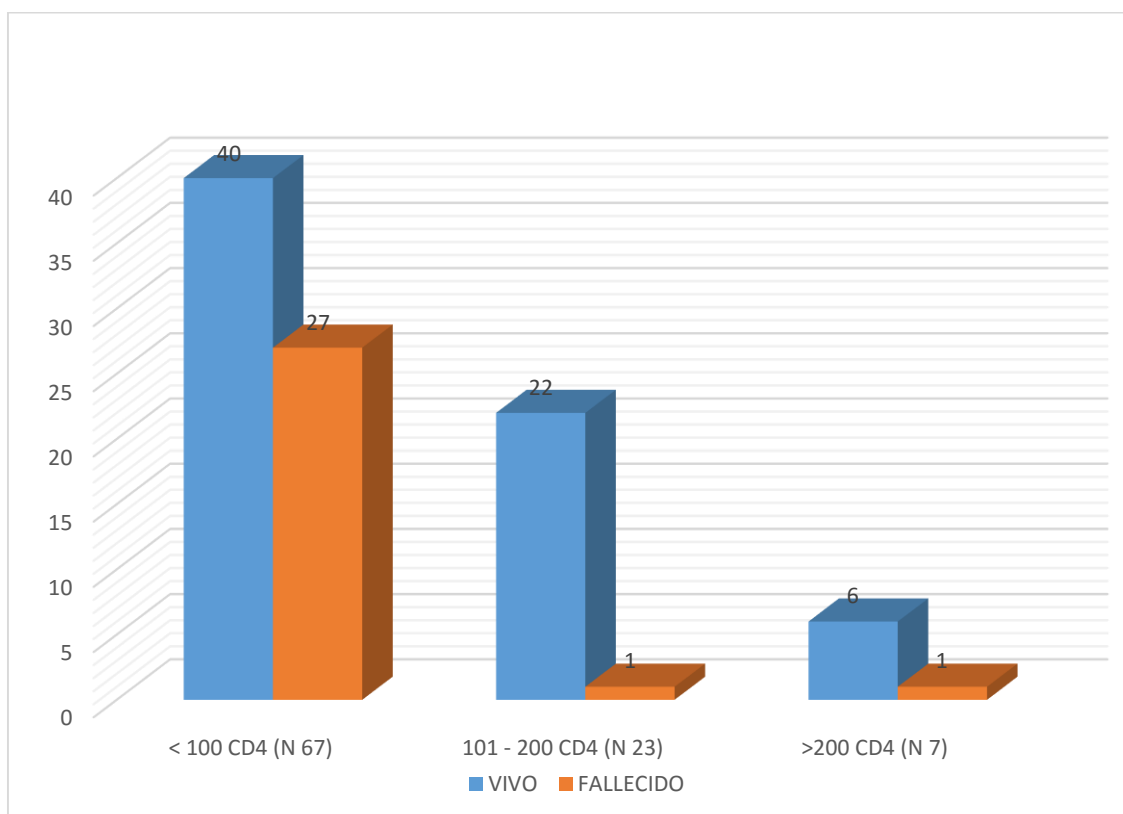
Fuente: Instrumento de recolección de datos y revisión de expedientes médicos en servicios de Medicina Interna de Hospital Roosevelt durante el período comprendido de enero a diciembre 2013

TABLA 6
MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MICOBACTERIUM
TUBERCULOSIS Y COINFECCIÓN POR VIH EN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA
DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE ENERO A DICIEMBRE 2013

CONDICION	< 100 CD4 (N 67)		101 - 200 CD4 (N 23)		>200 CD4 (N 7)		VALOR P
	F	%	F	%	F	%	
Vivo	40	59.7	22	95.7	6	85.7	0.001
Fallecido	27	40.3	1	4.3	1	14.3	
Días de Estancia	10 (6.5,14)	-	10 (9,13)	-	8 (5,10)	-	0.168

Fuente: Instrumento de recolección de datos y revisión de expedientes médicos en servicios de Medicina Interna de Hospital Roosevelt durante el período comprendido de enero a diciembre 2013

GRÁFICA 1
MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MICOBACTERIUM
TUBERCULOSIS Y COINFECCIÓN POR VIH EN SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA
DE HOSPITAL ROOSEVELT DURANTE ENERO A DICIEMBRE 2013



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se incluyeron 200 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico, microbiológico y radiológico de *Mycobacterium tuberculosis*: 123 de sexo masculino (61.5%) y 77 de sexo femenino (39.5%); con edad media de 31 años (25 - 44). El 48% presentó coinfección con VIH. El 64% de los pacientes presentó manifestación extrapulmonar de la infección; siendo los sitios más frecuentes: diseminada (33%), meníngea (23.2%) y ganglionar (15.5%) respectivamente. Del 36% de pacientes con presentación de tuberculosis pulmonar, en el 24.5% el diagnóstico se realizó con tinción de Ziehl Neelsen y Cultivo positivos. Dentro de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar el diagnóstico fue por medio de cultivo de sangre (96.9%), líquido corporal (34.5%) y biopsia (22.5%) respectivamente.

La mortalidad global fue de 20.5%. En coinfección TB – VIH se demostró mortalidad de 28.12% con recuentos de linfocitos T CD4 <100 y 2.08% con recuentos mayores a 100 células/dL.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1.** Dentro de las características demográficas de los 200 pacientes estudiados, evidenció un 61.5% de sexo masculino, con una media de edad de 31 años, procedentes del departamento de Guatemala en 56.5% y grado de escolaridad primaria en 40.55.
- 6.1.2.** La incidencia de coinfección TB – VIH fue de 48% del total.
- 6.1.3.** La principal presentación de infección por *Mycobacterium tuberculosis*; fue extrapulmonar en un 65%.
- 6.1.4.** En el grupo de pacientes con tuberculosis pulmonar, el diagnóstico fue microbiológico; por medio de Ziehl Neelsen con confirmación con cultivo en el 24.5%.
- 6.1.5.** Dentro de los 129 pacientes con manifestación extrapulmonar de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, el diagnóstico fue microbiológico; por medio de cultivo de sangre en el 96.9%, de líquido corporal en el 34.5% y de biopsia en el 22.5%.
- 6.1.6.** La mortalidad global en la muestra estudiada fue del 20.5%
- 6.1.7.** En el grupo con coinfección TB – VIH, la mortalidad fue mayor en pacientes con recuentos de linfocitos TCD4 < 100; en un 28.12%

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1.** En toda unidad de salud debe realizarse tamizaje para infección por *Mycobacterium tuberculosis*; debido a la alta incidencia de casos en el país.
- 6.2.2.** Se debe realizar cultivo en todos los pacientes para confirmar el diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*,
- 6.2.3.** En el grupo con coinfección TB – VIH debe tomarse en cuenta el inicio de TARV y el recuento de linfocitos TCD4 para el inicio de tratamiento antifímico.
- 6.2.4.** Se recomienda la profilaxis con Isoniacida en el grupo de pacientes con coinfección TB – VIH con recuentos de linfocitos TCD4 menores a 200 cel/mL para evitar altas tasas de mortalidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C. 2010.
2. Bortman Marcelo, Sáenz LB, Pimenta I, Isern C, Rodríguez A, Miranda M et al. Reduciendo la Vulnerabilidad al VIH/SIDA en Centro América: Guatemala Situación del VIH/SIDA y Respuesta a la Epidemia. Banco Mundial Programa Global de VIH Diciembre 2006. Disponible: www.worldbank.org/AIDS
3. CID Gallup, PASCA, USAID. Percepción sobre el SIDA en Centroamérica, Encuesta de Opinión Pública en Centroamérica. 2003
4. Catiblanco, C.A.; Ribón, W.; Coinfección de Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA: un análisis según las fuentes de información de Colombia, artículo original, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia., Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia., 2006.
5. Kaplan JE. Diagnosis, treatment and prevention of selected common HIV- related opportunistic infections in the Caribbean region. International AIDS Society-USA. Topics in HIV Medicine 2004- 2005;12:136-41.
6. Septkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. CID. 2002;34:1098-107
7. De Pinho AM, López SG, Harrinson LH, Schechter M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV infected patients in Brazil. AIDS. 2001; 15:2129-35.
8. Small PM, Fujiwara PI. Medical progress: management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med. 2001; 345(3):189-200.
9. García DP, Martínez GA, Cayla JA, Jansa JM, Iglesias B, Guerrero, R et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6(12):1051-7.
10. Ridzon R, Whitney CG, McKennaMT et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis: Am J RespirCrit Care Med. 1998;157(6 Pt.1):1881-4.
11. Whalen C, Okwera A, Johnson J et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. Am J RespirCrit Care Med. 1996; 153(6 Pt.1):1977-81.
12. Evaluación Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) 2004.

13. Harrison, Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S et al. Principios de Medicina Interna Harrison, 16ª. Ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2006. Tomo I, Capítulo 173, sección 14.
14. Pachón J, Pujol E, Rivero A, Milla M. La infección por el VIH: Guía Práctica. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, España 2003, págs. 29 - 54
15. Villarroel, L.; Rabagliati, R.; Balcells, M.E.; Karzulovic, L.; Pérez, C., Tuberculosis en individuos con infección por VIH en Chile: Estudio de prevalencia e impacto sobre mortalidad, RevMed Chile 2008; 136: 578-586.
16. World Health Organisation, Geneva. Global Tuberculosis database. In: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104>.
17. Corbett EI, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC ET AL. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med 2003; 163: 1009-21.
18. Ministerio de Salud. División de Prevención y Control de Enfermedades. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Organización y Normas Técnicas, 2005.
19. Balcells M., M. E.; Tuberculosis en el paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana, Rev Chil Infect 2009; 26 (2): 126-134.
20. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R. eds. Mandell, Douglas & Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed, 2005.
21. Ellner J. The immune response in human tuberculosis: Implications for tuberculosis control. J Infect Dis 1997; 176: 1351-9.
22. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
23. Andrews J R, Shah N S, Gandhi N, Moll T, Friedland G. Tugela Ferry Care and Research (TF CARES) Collaboration. Multidrugresistant and extensively drug-resistant tuberculosis: implications for the HIV epidemic and antiretroviral therapy rollout in South Africa. J Infect Dis 2007; 196 Suppl 3: S482-90.
24. Úriz, J.; Repáraz, J.; Castiello, J.; Sola, J. Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Navarra. Pamplona. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 131-142.
25. ALCAMÍ J. Avances en la inmunopatología de la infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 486-496.
26. Uriz J, Sola J, Castiello J, Regalado J, Kutz M. Mycobacterium tuberculosis y SIDA. II Congreso Nacional sobre el SIDA. Bilbao 1993. Abstract C-112.

27. Small PM, Shaffer RW, Hopewell PC, Sigh P, Murphy MJ, Desmond E et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* with advanced HIV infection. *N England J Med* 328: 1137-1144.
28. Hurtado RM, Katz JT. Tuberculosis update. *Infectious diseases*. 9;1:7-8.
29. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis: *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt.1):1881-4.
30. Whalen C, Okwera A, Johnson J et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*.1996; 153(6 Pt.1):1977-81.
31. Bouza , Diaz MD, Moreno S, Bernardo De Quirós JC, Vicente T, Berenguer J. *Mycobacterium tuberculosis* bacteriemia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 296-500.
32. S Moreno Guillén. Tuberculosis asociada a la infección por VIH: clínica, tratamiento y prevención, *Rev Esp Sanid Penit* 2000; 2: 68-73
33. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miro JM, Pechiar M et al. Characteristics of tuberculosis in HIV infected patients: a case control study. *IDS* 1998; 2: 429-433.
34. Fernández A, Arazo P, Aguirre JM, Arribas JL. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Intern (Madrid)* 1993; 10: 381-385.
35. 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.
36. Mendoza Tiocona, A.; Iglesias Quilca, D., Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA, artículo de revisión.
37. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, et al. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-961.
38. Caminero, J.A. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencia, artículo de revisión, Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España, *Med Clin (Barc)*.2010;134(4):173–181.
39. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. International Union against Tuberculosis and Lung Disease, editor. Paris: Imprimerie Chirat; 2003.

40. Lehmann J. Twenty years afterward. Historical notes on the discovery of the antituberculosis effect of para-aminosalicylic acid (PAS) and the first clinical trials [editorial]. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:953–6.
41. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A medical research council investigation. *BMJ.* 1948;2:769–83
42. Long ER, Ferebee SH. A controlled investigation of streptomycin treatment in pulmonary tuberculosis. *Public Health Rep.* 1950;65:1421–51.
43. Saraceni V, et al. IAC 2008. Abstract MOAB0305.
44. Tabarsi P, et al. IAC 2008. Abstract MOPDB205.
45. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:796–806.
46. World Health Organization. Guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization Document, 2006. WHO/HTM/TB. 2006.361:1–174.
47. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000;283:2537–45.
48. Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, Hsu CJ, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *EurRespir J.* 2006; 28:980–5.
49. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis in a rural area of South Africa. *Lancet.* 2006;368:1575–80
50. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000–2004. *MorbMortalWklyRep.* 2006;55:301–5.
51. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Lambregts-van Weezenbeek C, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis.* 2006; 194:479–85.
52. Corti, M.E., Palmero. D. J., Tratamiento Antirretroviral en pacientes con SIDA y micobacteriosis, artículo especial, División B, HIV/sida y División Tisioneumonología, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñoz, Buenos Aires. (Buenos Aires) 2005; 65: 353-360.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49 (No. RR - 6): 1-54.
54. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 388-98.

55. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (January 20, 2004) http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/Rifampin.htm
56. University of California, San Francisco. HIV IN SITE. Database of antiretroviral drugs interactions 2005. http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?drug_name=Rifampin&arv_id=&page=ar-00-02&post=8&submit=Submit
[http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?drug_name=Clarithromycin&arv_id = &page = ar-00-02 & post =8&submit=Submit](http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?drug_name=Clarithromycin&arv_id=&page=ar-00-02&post=8&submit=Submit) (Consultados: 24/6/05).
57. Schuetz EG, Schinkel AH, Relling MV, Schuetz JD. P-glycoprotein: a major determinant of rifampicin-inducible expression of cytochrome P4503A in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4001-5.
58. Ministerio de Salud y Acción Social Argentina. Recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral 2003-2004. <http://www.msal.gov.ar/htm/site/Lusida/RecomTerap/Recomendaciones-tratamiento-hiv-adultos.pdf>.
59. García, J. Análisis de Situación de Tuberculosis, Guatemala; Vigilancia de Tuberculosis; CNE; octubre 2009.
60. Mejía, C., Memoria de Labores año 2011; Clínica de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt; enero 2012.

VIII. ANEXOS

MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____ **FECHA DE NACIMIENTO:** _____
EDAD: _____ **SEXO:** _____ **EDUCACIÓN:** _____
MUNICIPIO: _____ **DEPARTAMENTO:** _____
CAPITAL/VILLA NUEVA/ MIXCO: ZONA: _____ **COLONIA:** _____
REGISTRO MÉDICO HR: _____ **No: Rx:** _____
REGISTRO CLÍNICA 17: _____
FECHA DE INGRESO: _____ **SERVICIO:** _____

SÍNTOMAS DE TAMIZAJE DE TUBERCULOSIS (PROPUESTA DE OMS):

TOS CON/SIN EXPECTORACIÓN:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
FIEBRE VESPERTINA:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
PERDIDA DE PESO:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
SUDORACIONES NOCTURNAS:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
ADENOPATÍAS:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
USO DE PROFILAXIS CON INH:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

COMORBILIDADES:

DIABETES MELLITUS: _____ **CÁNCER:** _____ **DESNUTRICIÓN: (IMC):** _____
IRC: _____ **OTRAS:** _____

PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

INFECCIÓN POR VIH: SI NO
TOMA ARV ACTUALMENTE: SI NO
Fecha de Inicio de tratamiento: _____ **Tiempo de tomar (meses/años):** _____
Esquema de primera Línea: _____ **Esquema de rescate:** _____
RECUENTO CD4: _____ **ESTADIO CDC:** _____
INFECCIONES OPORTUNISTAS ACTUALES: SI NO
INFECCIONES OPORTUNISTAS PASADAS: SI NO
CUAL (ES): _____

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO:

PATRÓN EN RX TÓRAX.	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
BACILOSCOPIAS SERIADAS	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
RESULTADOS: 1. _____	2. _____	3. _____		
CULTIVO ESPUTO	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
No: _____			RESULTADO: _____	
CULTIVO SANGRE:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
No: _____			RESULTADO: _____	
CULTIVO LÍQUIDO CORPORAL	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
No: _____			CUÁL: _____	
BIOPSIA:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
No: _____			RESULTADO: _____	
GENE XPERT:	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
No: _____			RESULTADO: _____	

PROCEDIMIENTO MÉDICO-QUIRÚRGICO

ACCESO VASCULAR CENTRAL	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
TUBO OROTRAQUEAL	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
TUBO TORACOSTOMIA	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
CIRUGÍA	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

CUÁL: _____

INFECCIONES NOSOCOMIALES ASOCIADAS

NEUMONÍA	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
ITU	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
INFECCIÓN ENDOVASCULAR	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

MORTALIDAD

< 24 HORAS 24 HORAS A 7 DÍAS > 7 DÍAS

AL EGRESO: _____

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN AL EGRESO:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado (a) a participar en la investigación "MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH"

Entiendo que no hay ningún riesgo para mi persona, al participar en esta investigación.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte de ninguna manera o mi cuidado médico.

Nombre del participante _____

Firma del participante _____

Fecha _____

Si es analfabeta:

Debe firmar un testigo que sepa leer y escribir (si es posible, esta persona debiera ser seleccionada por el participante y no debe tener relación con el equipo de investigación). Los participantes analfabetas debieran incluir también su huella dactilar.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona participante ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante

Firma del testigo _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado _____ (iniciales del investigador/subinvestigador)

PERMISO PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "MORBI-MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS CON Y SIN COINFECCIÓN POR VIH" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca su reproducción total o parcial.