

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA Y
RIESGO DE DESARROLLO DE TUBERCULOSIS EN
PERSONAS INFECTADAS POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS DOCTORAL
JOSU BARAYA-ECHABURU ARTECHE**

1994



DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
28040 MADRID

D. JOSE PRIETO PRIETO, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I, DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que el presente trabajo, titulado "Hipersensibilidad cutánea retardada y riesgo de desarrollo de tuberculosis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana", presentado por D. Josu Baraya-Echaburu Arteche, ha sido realizado bajo la dirección de los Profesores D. Santiago Moreno Guillén y D. Emilio Bouza Santiago, considerándolo apto para ser admitido como Tesis Doctoral.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid, a diez de Enero de mil novecientos noventa y cuatro.

Fdo. Prof. José Prieto Prieto



EMILIO BOUZA SANTIAGO, DOCTOR EN MEDICINA Y JEFE DE SERVICIO DE MICROBIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO "GREGORIO MARAÑÓN", Y SANTIAGO MORENO GUILLEN, DOCTOR EN MEDICINA Y MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO "GREGORIO MARAÑÓN", DE MADRID,

CERTIFICAN: Que el presente trabajo titulado "Hipersensibilidad cutánea retardada y desarrollo de tuberculosis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana" ha sido realizado por D. Josu Baraia Etxaburu, para optar al Grado de Doctor en Medicina, bajo nuestra dirección.

De los cual damos fé, en Madrid a 23 de Diciembre de 1993.

Una firma manuscrita que parece ser 'E. Bouza Santiago', con una línea horizontal que se extiende a la izquierda.

E. Bouza Santiago

Una firma manuscrita que parece ser 'S. Moreno Guillén', con una línea horizontal que se extiende a la izquierda.

S. Moreno Guillén

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han dedicado parte de su tiempo y entusiasmo en la realización de este trabajo:

A los Dres. Santiago Moreno y Emilio Bouza, Directores de esta Tesis, maestros queridos de quienes he recibido las claves de mi formación en Enfermedades Infecciosas y, en esta ocasión, el estímulo constante y el juicio crítico necesarios para vertebrar el contenido de este trabajo.

Al Dr. Fernández-Cruz y a todo el Servicio de Inmunología por su generosidad poniendo a nuestra disposición su archivo de datos, así como contestando a cuantas cuestiones surgieron en la interpretación de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

A todos y cada uno de los miembros del Servicio de Microbiología del Hospital Gregorio Marañón, por todo lo que me han enseñado durante mis primeros pasos de vida profesional y por el coraje que de ellos he recibido para poder llevar a cabo esta labor. Los resultados del estudio microbiológico contenidos en este estudio son una muestra del buen hacer diario de todo el personal del Laboratorio.

A todos aquellos que desinteresada y generosamente han colaborado en la recogida de datos en las distintas fases del estudio, en especial a los miembros de los equipos de Enfermedades Infecciosas de los Hospitales Gregorio Marañón, Ramón y Cajal, Primero de Octubre y Carlos III, a Juan C. Alberdi y a Dulce López-Gay del Departamento de Epidemiología de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid y a la Dra. Fuensanta Cuesta.

Al Dr. Santamaría y a mis actuales compañeros de trabajo en la Sección de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Basurto de Bilbao, que creando un ambiente de trabajo confortable y estimulante me han facilitado la labor de redacción de la tesis. Al Dr. Bustamante, a quien debo mis conocimientos básicos sobre la tuberculosis.

Al Personal del Archivo Central del Hospital Gregorio Marañón, por las facilidades ofrecidas para acceder a las historias clínicas de los pacientes estudiados.

A Begoña y Marta de la Biblioteca del Hospital de Basurto, por colaborar, siempre con una sonrisa, en las largas tareas de búsqueda bibliográfica.

A mi mujer, Beatriz Astigarraga, por contagiarme su entusiasmo, por sus certeros comentarios y por su fundamental intervención en la elaboración de las tablas, gráficas y formato de la tesis. A Julio Astigarraga, por su valiosísima aportación en la corrección final de este trabajo, así como por el continuo interés que ha manifestado por el mismo. Y a toda mi familia, por las muestras de ánimo y cariño que, como siempre, han derrochado durante este tiempo.

Y, por último, a los pacientes que han participado en este estudio y a todos aquellos que atendemos cada día, a ellos van dirigidas las conclusiones de este estudio con la pretensión de mejorar su cuidado y atención.

A mis padres
a mi mujer y
a mi hija

INDICE

I. INTRODUCCION	1
1. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	2
A. Historia de la infección por VIH	2
B. Características del VIH	3
C. Marcadores inmunológicos de la infección por VIH	9
a. Recuento de células CD4	9
b. Hipersensibilidad cutánea retardada	11
D. Epidemiología	13
a. Mecanismos de transmisión	13
b. Incidencia de la infección por VIH y de SIDA	15
E. Manifestaciones clínicas	16
F. Diagnóstico	21
G. Tratamiento	22
2. Tuberculosis e infección por VIH	24
A. Introducción	24
B. Historia de la tuberculosis	24
C. Microbiología de la tuberculosis	25
D. Epidemiología	26
a. Datos epidemiológicos	26
b. Vías de transmisión	28
c. Riesgo de infección	28
d. Riesgo de progresión de infección a enfermedad	29
E. Patogénesis	30
a. Desarrollo de la inmunidad celular	30
b. Prueba de la tuberculina	31
c. Mecanismos patogénicos	34
d. Coinfección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y VIH	34
F. Manifestaciones clínicas	35
G. Alteraciones radiológicas	37
H. Diagnóstico	38

I. Tratamiento	40
J. Profilaxis	42
II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO . . .	45
1. Justificación	46
2. Objetivos	48
III. MATERIAL Y METODOS	49
1. El Hospital	50
2. Población de estudio	50
3. Estudio inmunológico	51
A. Hipersensibilidad cutánea retardada	51
B. Poblaciones linfocitarias	53
4. Seguimiento clínico	54
5. Fuentes de información	57
6. Protocolo de recogida de datos	58
A. Modelo de ficha	58
B. Criterios para la cumplimentación de la ficha	61
7. Informatización y tratamiento estadístico	68
IV. RESULTADOS	70
1. Hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes infectados por	
VIH	71
A. Características de los pacientes	71
B. Resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	72
C. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en	
relación con diversas variables	76
a. Recuento de células CD4	76
b. Tipo, dosis y número de antígenos	77
c. Sexo, edad y factor de riesgo	79

D. Variación de la respuesta cutánea en el tiempo	82
E. Características de la reacción de la tuberculina	83
2. Tuberculosis en pacientes infectados por VIH	85
2.1. Incidencia de tuberculosis	85
A. Población de estudio.	85
B. Riesgo de desarrollo de tuberculosis	90
a. En el grupo de estudio	90
b. Según el factor de riesgo	93
c. En los pacientes convertidores del PPD	95
d. En los pacientes que recibieron quimioprofilaxis	95
e. Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis	96
2.2. Estudio clínico de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH	98
A. Características demográficas	98
B. Estadio de infección por VIH en el diagnóstico de tuberculosis	98
C. Forma clínica de la tuberculosis	100
D. Alteraciones radiológicas	101
E. Diagnóstico microbiológico	102
2.3. Estudio inmunológico de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis	104
A. Hipersensibilidad cutánea retardada	104
a. Resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea.	
Comparación con los pacientes sin tuberculosis	104
b. Relación con la forma clínica de tuberculosis	109
B. Células CD4	109
a. Recuento de células CD4. Comparación con pacientes sin tuberculosis	109
b. Relación con la forma clínica de tuberculosis	110
C. Relación entre las pruebas cutáneas y las células CD4	110
D. Reacción tuberculínica	112

V. DISCUSION113

1. Hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes infectados por VIH114

- VIH114**
- A. Prevalencia del estado de anergia 114
 - a. Relación con las células CD4 115
 - b. Relación con el factor de riesgo 118
 - c. Método de estudio de la anergia 120
- B. Prevalencia de la infección tuberculosa 126
 - a. Relación con el factor de riesgo y las células CD4 128
 - b. Variación de la prueba tuberculínica en el tiempo 129

2. Desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH 130

- A. Incidencia global de tuberculosis 130
- B. Incidencia en pacientes PPD-positivo 131
- C. Incidencia en pacientes PPD-negativo 132
- D. Incidencia en pacientes anérgicos 135
- E. Incidencia en pacientes adictos a drogas por vía parenteral 138
- F. Profilaxis con isoniacida 139
 - a. Eficacia 139
 - b. Duración 141
 - c. Momento de inicio 142

3. Clínica de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH 143

- A. La tuberculosis en el curso evolutivo de la infección por VIH 143
- B. Forma clínica de la tuberculosis en el paciente infectado por VIH 145
- C. Alteraciones radiológicas 146
- D. Diagnóstico microbiológico 147

4. Estudio inmunológico de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis149

- A. Valor del PPD en el diagnóstico de la tuberculosis 149
- B. Anergia en los pacientes con tuberculosis 151

C. Recuento de células CD4 en el diagnóstico de la tuberculosis . . .	152
D. Recuento de células CD4 y respuesta al PPD en relación con la forma de tuberculosis	154
E. La reacción tuberculínica en la tuberculosis	155
VI. CONCLUSIONES	157
VII. BIBLIOGRAFIA	160

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes estudiados	71
Tabla 2. Respuesta a cada uno de los tres antígenos según la dosis empleada .	73
Tabla 3. Respuesta a un solo antígeno según la dosis empleada	75
Tabla 4. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según el recuento de células CD4	76
Tabla 5. Respuesta a un solo antígeno de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según el recuento de células CD4	78
Tabla 6. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en relación con la edad y el sexo	79
Tabla 7. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en relación con la práctica de riesgo	80
Tabla 8. Recuento de células CD4 según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y la práctica de riesgo	81
Tabla 9. Recuento de células CD4 en los pacientes no anérgicos a los que se repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	82
Tabla 10. Recuento de células CD4 en los pacientes anérgicos a los que se repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	83
Tabla 11. Recuento de células CD4 según el diámetro del PPD	84
Tabla 12. Comparación de características de pacientes con y sin datos clínicos	85
Tabla 13. Características de la población de estudio en relación con las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	87
Tabla 14. Características de los pacientes según el grupo de riesgo	89
Tabla 15. Desarrollo de tuberculosis en pacientes sin quimioprofilaxis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada . .	91
Tabla 16. Desarrollo de tuberculosis de certeza en pacientes sin profilaxis según respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	93
Tabla 17. Desarrollo de tuberculosis en pacientes sin quimioprofilaxis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el factor de riesgo	94

Tabla 18. Comparación de las características de los pacientes con y sin tuberculosis	97
Tabla 19. Características de los pacientes con tuberculosis	98
Tabla 20. Valor de la prueba de tuberculina en el diagnóstico de tuberculosis en individuos ADVP infectados por VIH	106
Tabla 21. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en los ADVP con y sin tuberculosis según recuento de células CD4 .	107
Tabla 22. Forma de presentación clínica de la tuberculosis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	109
Tabla 23. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes con tuberculosis según el recuento células CD4	111

FIGURAS

Figura 1. Distribución de pacientes según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	72
Figura 2. Distribución de pacientes según la dosis y el tipo de antígeno al que respondieron	74
Figura 3. Distribución de pacientes según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el recuento de células CD4 . .	77
Figura 4. Selección del grupo de estudio	86
Figura 5. Tasa de desarrollo de tuberculosis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada	92
Figura 6. Desarrollo de tuberculosis en relación con la realización de quimioprofilaxis	96
Figura 7. Distribución de pacientes según el estadio de infección por VIH . .	99
Figura 8. Forma de tuberculosis según el estadio de infección por VIH . . .	100
Figura 9. Muestras positivas en los casos de tuberculosis extrapulmonar . . .	103
Figura 10. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en los pacientes con y sin tuberculosis	105
Figura 11. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes con y sin tuberculosis según el recuento de células CD4	108

ABREVIATURAS

ADA: Enzima Adenosin Desaminasa

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

ATS: American Thoracic Society. Sociedad Americana del Tórax

AZT: Azidodesoxitimidina

BCG: Vacuna de Bacilo Calmette Guerin

CDC: Centers for Disease Control. Centros de Control de la Enfermedad

CT: Cepillo telescopado

ELISA: Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay. Técnica de inmunoabsorbencia enzimática

IFI: Técnica de Inmunofluorescencia indirecta

INH: Isoniacida

LBA: Lavado broncoalveolar

LCR: Líquido cefalorraquídeo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Polymerasa Chain Reaction. Técnica de amplificación enzimática de material genético

PHCR: Pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

PPD: Purified Protein Derivative. Prueba de tuberculina

PTT: Punción transtorácica

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

TB: Tuberculosis

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WB: Western-Blot. Técnica de detección inmunológica de proteínas

I.INTRODUCCION

1. INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

A. Historia de la infección por VIH

A mediados de 1981 se describieron varios casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y de sarcoma de Kaposi en jóvenes homosexuales de Nueva York, Los Angeles y San Francisco (1,2). Dado que todos los casos tenían en común la presencia de una inmunodeficiencia grave, cuya causa era entonces desconocida, fueron incluidos en el denominado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA. La confirmación posterior de casos similares entre adictos a drogas por vía parenteral y receptores de sangre sugirió un agente infeccioso como causante de dicho síndrome. En 1983, un equipo de investigación francés dirigido por Luc Montagnier identificó en muestras de enfermos con SIDA y Complejo Relacionado con SIDA (CRS) un nuevo retrovirus al que se denominó Virus Asociado a Linfadenopatía (LAV). Poco después, Robert Gallo y sus colaboradores confirmaron la presencia en pacientes con SIDA de un retrovirus que identificaron como Virus Linfotrópico de células T Humanas, tipo III (HTLV-III). Desde 1986, por consenso internacional, al retrovirus causante del SIDA se le denomina Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los principales datos sobre la historia de la infección por VIH aparecen en la siguiente lista.

1981-82	Reconocimiento de los primeros casos de SIDA
1983-84	Identificación del agente causal
1985	Prueba de ELISA para el diagnóstico de la infección por VIH. Despistaje en productos sanguíneos
1987	Se demuestra la eficacia antiretroviral del AZT

B. Características del VIH

a. Taxonomía

El VIH es un retrovirus que pertenece a la subfamilia de los lentivirus (3). Los retrovirus son virus RNA con envoltura lipídica que tienen la capacidad de transcribir la información genética de un segmento de cadena RNA a un segmento de cadena DNA mediante una enzima denominada transcriptasa inversa.

Estos virus se encuentran en casi todas las especies animales y tienen un tropismo especial por las células del sistema inmune y del sistema nervioso central. Producen una infección latente que determina una progresión, generalmente lenta, de la enfermedad.

Previamente al descubrimiento del VIH, habían sido identificados otros dos retrovirus humanos: el HTLV-I o retrovirus asociado a la leucemia/linfoma de células T y a la paraparesia espástica tropical y el HTLV-II o retrovirus asociado a la leucemia de células peludas. Posteriormente, se ha aislado el retrovirus HTLV-IV a partir de pacientes con linfoma, pero no se ha implicado de forma definitiva en la patología humana (4).

Se han descrito dos subtipos de VIH causantes de SIDA, el VIH-1 y el VIH-2. De los dos subtipos de virus, el VIH-1 es el más frecuentemente aislado en todo el mundo. El VIH-2, íntimamente relacionado con el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV), es endémico en el oeste africano y presenta una menor capacidad patogénica que el VIH-1.

b. Estructura

El virión maduro está compuesto por un núcleo cilíndrico, que incluye dos copias idénticas de RNA viral, y una envoltura lipídica esférica.

El genoma del VIH (9,7 kilobases) está compuesto por los genes *gag*, *pol* y *env* en orden de 5' a 3', situados entre largas secuencias terminales de repetición (LTR).

El gen *gag* codifica las proteínas del núcleo viral: p55, p40, p24 y p17. El gen *pol* codifica las enzimas que intervienen en la replicación: p66 (p64) o transcriptasa inversa, p51 (p53) o endonucleasa y p32. El gen *env* es la base genética de las proteínas de la envoltura interna y externa: gp160 o precursor gp, gp120 o glicoproteína externa y gp41 o glicoproteína de la transmembrana.

Se han identificado otros genes con diferentes funciones, como son: el gen *tat* (transactivador), el gen *rev* (regulador de la expresividad de las proteínas virales), el gen *vif* (factor de infectividad del virión), el gen *nef* (factor negativo), el gen *vpr* (proteína viral R) y el gen *vpu* (proteína viral U) (5).

La variabilidad genética del VIH radica principalmente en el segmento del gen *env* que codifica la glicoproteína gp120. Los cambios genéticos en esa región conllevan la aparición de características fenotípicas distintas a nivel de la membrana externa, que facilitan la resistencia del virus frente al sistema inmune y dificultan la elaboración de una vacuna eficaz (6,7).

c. Ciclo vital

Los pasos que sigue el VIH para infectar a la célula CD4 son los siguientes:

1. Unión de la proteína gp120 de la envoltura del virión a la proteína CD4 o receptor de superficie de la célula CD4 (8,9).
2. Fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, con posterior formación de vacuolas endocíticas.
3. Transcripción de RNA a DNA viral, mediante la transcriptasa inversa del virus, en el citoplasma de la célula.
4. El DNA viral adquiere una forma circular mediante la endonucleasa o integrasa viral que une las secuencias repetitivas o LTR.
5. Transporte del DNA viral desde el citoplasma al núcleo.
6. Integración del DNA dentro del genoma celular (provirus DNA), adoptando el virus su forma latente.
7. Activación del provirus o DNA viral integrado. Por acción de la RNA polimerasa se forma RNA genómico y mensajero a partir de DNA viral. La síntesis está regulada por un promotor contenido en la secuencia LTR y ,en parte, por el gen *tat*. La coinfección por otros virus, principalmente del grupo Herpes, y la acción de ciertas citoquinas probablemente participen en la activación del provirus (6).

8. El RNA transcrito, genómico o mensajero, pasa del núcleo al citoplasma. A partir del RNA mensajero se produce la síntesis de proteínas virales (estructurales, reguladoras y funcionales) mediante la participación de enzimas celulares.

9. Modificación de los polipéptidos *gag* y *pol* por acción de una proteasa viral y de enzimas de glicosilación celulares.

10. Ensamblaje de las partículas virales alrededor de las dos copias de RNA viral en la superficie celular.

11. Liberación del virus al exterior de la célula por gemación del virión desde la superficie celular o por lisis celular.

d. Mecanismos patogénicos

La característica inmunopatogénica más importante de la infección por VIH es la progresiva depleción de la subpoblación de linfocitos CD4, o cooperadores, y la subsiguiente alteración de la relación entre las células CD4 y CD8. La infección por VIH puede producir además una alteración funcional de los linfocitos CD4 no destruidos, de los linfocitos B y del sistema monocito-macrófago. Existen otras células que también son susceptibles de ser infectadas por el VIH, como son las células madre de la médula ósea, las células de Langerhans, las células endoteliales, las colorrectales, las de la retina, etc.

Los mecanismos a través de los cuales el VIH causa una disminución del número de células CD4 no son del todo conocidos. Entre los mecanismos propuestos se encuentran los siguientes:

- el acúmulo de grandes cantidades de DNA viral no integrado,
- el aumento de la permeabilidad de la membrana y
- la formación de células gigantes multinucleadas o sincitiales (10).

Las células gigantes multinucleadas se forman tras la unión de la glicoproteína viral de los linfocitos CD4 infectados y el receptor de los linfocitos CD4 no infectados (11). Mediante la formación de sincitios, el virus se propaga entre las células y escapa al control de los anticuerpos neutralizantes.

Otros factores que se han implicado en la disminución del número de los linfocitos CD4 infectados son:

- la actividad citotóxica de los linfocitos CD8,
- la afectación de las células madre de los linfocitos CD4 y
- la participación de un fenómeno autoinmune.

Una respuesta autoinmune, mediada por anticuerpos o linfocitos citotóxicos, destruiría a las células CD4 que presentaran proteínas virales unidas a sus receptores CD4 (12).

Aunque los linfocitos CD8 no son infectados por el VIH, su función puede afectarse secundariamente a la alteración de los linfocitos CD4. Al inicio de la infección por el VIH los linfocitos CD8 se encuentran aumentados en un intento de suprimir la replicación viral y, en estadios más avanzados, disminuye su número.

Durante la infección por VIH los linfocitos B presentan una activación policlonal probablemente secundaria a la alteración funcional de los linfocitos CD4 y de las células Natural Killer y a la coinfección por otros virus como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV). La activación de los linfocitos B se traduce clínicamente en una mayor incidencia de linfomas, una

mayor susceptibilidad a la infección por bacterias piógenas, un aumento en la cantidad de inmunocomplejos y autoanticuerpos circulantes y una falta de respuesta a la vacunación (13).

El VIH infecta al monocito o macrófago uniéndose a la molécula CD4 de la superficie celular y, aunque no produce su lisis, altera su función. El monocito infectado se convierte en reservorio de la infección y actúa como vehículo de diseminación del VIH a otros órganos, como son el sistema nervioso central, el pulmón y la médula ósea (14).

e. Respuesta inmune

La infección viral provoca una respuesta del sistema inmune, tanto humoral, como celular. Los anticuerpos producidos frente a múltiples proteínas virales no previenen la propagación del VIH ni la progresión clínica de la enfermedad. Aunque el desarrollo de una respuesta inmune celular, mediada por linfocitos T y células Natural Killer, puede tener una acción protectora mayor que la de la inmunidad humoral, dicha acción no es duradera.

El control inmunológico de la infección por el VIH se ve dificultado por la aparición de distintos fenotipos virales, como consecuencia de pequeños cambios de las regiones hipervariables de la envoltura, codificados por el gen *env*. Estos cambios son consecuencia de la inmunoselección ejercida por la presencia continuada de anticuerpos neutralizantes (15).

Mediante los marcadores serológicos, al inicio de la infección por VIH, coincidiendo con la replicación viral, puede detectarse una antigenemia de p24 durante varias semanas. En un plazo de 1 a 3 meses aparecen los anticuerpos, IgM e IgG, frente a las proteínas del núcleo (p24) y de la envoltura (gp41, gp120). En estadios avanzados de la enfermedad, se pierden los anticuerpos frente a la

proteína del núcleo y reaparece la antigenemia (p24), la cual expresa un exceso de replicación viral y constituye un factor de mal pronóstico (16).

C. Marcadores inmunológicos de la infección por VIH

Aunque algunos factores pronósticos clínicos proporcionan una información independiente de la de ciertos marcadores de laboratorio, diversos estudios han demostrado, en base a análisis multivariados, que los marcadores de laboratorio tienen un valor pronóstico mayor que los clínicos (17).

Se han utilizado diversos parámetros inmunológicos con objeto de predecir el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad a estadios más avanzados (CRS y SIDA). Se ha observado que la población de células CD4, la neopterinina, la beta-2 microglobulina y, en menor medida, el antígeno p24 se correlacionan independientemente con la progresión de la enfermedad por VIH y el desarrollo de SIDA (18-26). La demostración de un estado de anergia, se ha asociado a estadios avanzados de la infección por VIH y a una mayor tendencia a la progresión a SIDA, pero la correlación no es completa (26). Dado que en la mayoría de los hospitales, el recuento de células CD4 y las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada son los parámetros inmunológicos que se disponen en la práctica clínica, a continuación los estudiaremos más extensamente.

a. Recuento de células CD4

Los estudios inmunológicos realizados en los primeros pacientes que desarrollaron enfermedades oportunistas definitorias de SIDA demostraron un marcado descenso del número de linfocitos CD4 y una inversión del cociente

entre poblaciones linfoides T4 y T8 (27). En estudios posteriores se ha constatado que existe una correlación directa entre el número de células CD4 y la evolución de la enfermedad. La mayoría de los autores demuestran que el número absoluto de células CD4 es el factor predictivo más importante para el desarrollo de SIDA y que los recuentos de células CD4 inferiores a $200 \times 10^6/L$ se asocian con el peor pronóstico (18,21-24). También se ha demostrado una mayor progresión a SIDA cuando:

- existe una baja proporción de células CD4,
- disminuye el cociente entre células CD4 y CD8 y
- se produce un descenso rápido en el número de células CD4.

Sin embargo, no siempre existe una buena correlación entre el recuento de células CD4 y la situación clínica del paciente infectado por VIH previamente al desarrollo de SIDA (28).

Diversas clasificaciones de la enfermedad asociada a la infección por VIH, basadas en la situación clínica y/o inmunológica del paciente, utilizan como parámetro el recuento de células CD4. En la clasificación de Walter Reed se conjuga el número de células CD4 y el resultado de las pruebas cutáneas (29). Por otra parte, en la definición de "caso SIDA" propuesta recientemente por los Centers for Disease Control, se incluye a todo paciente infectado por VIH que tenga un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$, independientemente de otros datos clínicos o inmunológicos (30).

Finalmente, el número de células CD4 también se utiliza para establecer el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral con AZT y el tratamiento profiláctico para la neumonía por *P. carinii*. Este último se inicia cuando el recuento de células del paciente se encuentra por debajo de $200 \times 10^6/L$ (31).

b. Hipersensibilidad cutánea retardada

Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada ofrecen una gran información en la evaluación inicial de la inmunidad mediada por células. Ello se debe a que, en la mayor parte de los casos, existe una buena correspondencia entre la reactividad a la prueba cutánea y las pruebas in vitro para el estudio de la inmunidad celular. A efectos prácticos, el hallazgo de una respuesta normal en la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada hace menos probable la existencia de una inmunodeficiencia celular significativa (32).

La prueba de hipersensibilidad cutánea retardada se basa en la administración intradérmica de 0,1 mililitros de un antígeno soluble. La respuesta al antígeno se considera positiva cuando se obtiene una induración superior o igual a 2 milímetros a las 48-72 horas de su inoculación. Habitualmente se utiliza una batería de antígenos frente a la cual se encuentra sensibilizado, al menos, el 80% de la población que se va a examinar. Los antígenos comúnmente empleados son: derivado proteico purificado (PPD) o tuberculina, *Candida*, *Trichophyton*, estreptoquinasa-estreptodornasa, toxoide tetánico o diftérico y otros.

En un intento de estandarizar el estudio de la anergia se ideó una prueba de aplicación múltiple, o multitest, que emplea siete antígenos y un control con glicerol, cuyo uso se encuentra muy extendido (33). Al parecer, los resultados obtenidos con el multitest son comparables a los obtenidos mediante el método de Mantoux; sin embargo, algunos autores critican el multitest porque la cantidad de antígeno que inocula el aplicador puede variar, dependiendo de la presión ejercida sobre la piel y la resistencia de ésta en cada sujeto (34).

El resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada puede verse influenciado por una serie de factores técnicos, que incluyen el tipo y número de antígenos utilizados, la profundidad en la inoculación del antígeno y

la subjetividad en la lectura de la reacción (35).

La respuesta negativa a todos los antígenos utilizados es indicativa de un estado de anergia en el individuo evaluado. Es conocido que la anergia puede demostrarse aproximadamente en el 10% de la población general (34). Sin embargo, existen una serie de circunstancias que contribuyen al estado de anergia, como son: la leucocitosis, la anemia, el embarazo, la uremia, la diabetes mellitus, la cirugía, la sarcoidosis, un estado nutricional deficiente, ciertas infecciones víricas (fundamentalmente la producida por VIH), la tuberculosis y otros (36-39).

En los pacientes infectados por VIH la anergia cutánea puede demostrarse incluso en un estadio precoz de la infección, aunque es más evidente en los estadios más avanzados de la enfermedad (40). En estos casos, la anergia cutánea sería secundaria a una depresión funcional de los linfocitos CD4. Dado que la presentación del antígeno por parte del macrófago se realiza correctamente, se piensa que las proteínas virales podrían interferir en la unión entre la molécula CD4 de la superficie del linfocito CD4 y la molécula clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad expresada en el macrófago presentador del antígeno (41). Por último, se ha implicado un defecto en la producción de interleukina-2 por parte del linfocito CD4 infectado como causa de la falta de respuesta cutánea.

Existen pocos trabajos que hayan analizado la importancia de la anergia cutánea como factor predictivo de progresión de enfermedad (26,42). En un estudio realizado por Fernández-Cruz y cols. en nuestro hospital, se demostró que, si bien la anergia se asoció con la progresión a fases más avanzadas de la infección por VIH, esta asociación se perdía en el análisis multivariable (26).

La respuesta cutánea en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada es uno de los parámetros utilizados para evaluar el grado de inmunodeficiencia asociado a la infección por VIH en la clasificación de Walter Reed (29).

D. Epidemiología

a. Mecanismos de transmisión

El VIH se transmite exclusivamente por tres vías: la vía sexual, la exposición parenteral a productos sanguíneos infectados y la vía materno-filial durante el período perinatal.

La transmisión del virus es más eficaz cuando está mediada por células infectadas, debido al bajo nivel de viriones libres en sangre y otros fluidos del organismo (43).

a.1. Transmisión por vía sexual (homo-bisexual o heterosexual)

Es la forma de transmisión del VIH más frecuente porque afecta a más del 75% de los individuos infectados por VIH a nivel mundial. La transmisión homosexual ha sido la forma de transmisión sexual más importante en países como Estados Unidos. La relación heterosexual es el mecanismo de transmisión predominante en los países en vías de desarrollo, pero está adquiriendo una importancia creciente en los países más desarrollados (44). Por otro lado, diversos estudios han demostrado que las enfermedades genitales ulcerosas facilitan la transmisión del VIH por vía sexual (45).

a.2. Transmisión parenteral por sangre y derivados

La transmisión por vía parenteral tiene lugar entre los individuos adictos a drogas que comparten material de autoinoculación contaminado con sangre infectada. El riesgo de transmisión del VIH entre los hemofílicos o individuos receptores de transfusiones sanguíneas es prácticamente nulo desde que, a partir

de 1985, se realiza el despistaje serológico de todos los donantes de sangre, se excluye a los donantes con alguna práctica de riesgo y se realizan tratamientos de inactivación y destrucción de potenciales virus en los derivados sanguíneos.

Se considera que el riesgo de transmisión del VIH al personal sanitario tras exposición parenteral es muy bajo (alrededor del 0,35%) (46).

a.3. Transmisión perinatal

La transmisión del VIH de la madre infectada a su hijo puede ocurrir durante el período preparto (vía transplacentaria), durante el parto (por sangre y secreciones cervico-vaginales) y, raramente, en el postparto (por la leche materna). Se estima que el riesgo de transmisión perinatal del VIH es del 13% y que aumenta paralelamente con el grado de inmunosupresión de la madre (47).

Según el tipo de transmisión dominante, se han definido tres patrones epidemiológicos de transmisión del VIH a nivel mundial.

El primer patrón es más frecuente en Estados Unidos, Oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda, y parte de Sudamérica. En él la transmisión habitualmente se produce mediante relaciones homo-bisexuales o asociada a la adicción a drogas por vía parenteral. En el segundo patrón predomina la transmisión heterosexual y perinatal y afecta fundamentalmente a África, el Caribe y parte de Sudamérica (48). El tercer patrón es más frecuente en el Este de Europa, Norte de África y Asia, donde se han documentado pocos casos de SIDA pero es previsible que aumenten en el futuro. En estos lugares la transmisión ocurre a través de cualquiera de los mecanismos previamente descritos.

b. Incidencia de la infección por VIH y de SIDA

b.1. En el mundo

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de la década de los 80, existían alrededor de 10 millones de personas infectadas por VIH a nivel mundial: 1 millón en Estados Unidos, 1 millón en Sudamérica, medio millón en Europa, 5 a 6 millones en Africa subsahariana, 1 millón en Asia y 30.000 en Oceanía (49).

En todo el mundo se comunicaron a la OMS un total de 611.589 casos de SIDA hasta el 31 de Diciembre de 1992. Los casos fueron declarados en los siguientes lugares: en Africa 211.032 (34,5%), en América 313.083 (51%), en Asia 2.582 (0,4%), en Europa 80.810 (13%) y en Oceanía 4.082 (0,7%) (50).

En Europa, países como Francia, España, Dinamarca, Italia, Mónaco y Suiza, presentan una tasa acumulada de casos de SIDA superior a 200 por millón de habitantes (concretamente de 441,2 por millón de habitantes) (51).

b.2. En España

Desde 1981 hasta el 30 de Junio de 1993, en España se han notificado 19.815 casos de SIDA, lo cual supone una tasa de 508 casos de SIDA por millón de habitantes. El número acumulado de casos pediátricos (menores de 13 años) asciende a 499, lo que supone el 2,5% del total de casos (52).

En la Comunidad de Madrid se han declarado 4.739 (24%) de los 19.815 casos de SIDA. El hospital Gregorio Marañón ha notificado el mayor número de casos (aproximadamente el 20%) de la Comunidad de Madrid.

Del total de casos registrados en España, el 82% corresponde a varones y el 83% a individuos con edades comprendidas entre 20 y 40 años en el momento del diagnóstico. Los adictos a drogas por vía parenteral constituyen el 64% de los casos, los varones homosexuales o bisexuales el 15% y las personas infectadas mediante contactos heterosexuales el 6%. A lo largo de los años se ha observado:

- una marcada disminución del porcentaje de personas infectados por transfusiones sanguíneas y hemoderivados,
- un aumento del porcentaje de individuos infectados por transmisión heterosexual y
- un mantenimiento del porcentaje de infectados en el grupo de adictos.

Las enfermedades indicativas de SIDA más frecuentes son las infecciones oportunistas (65%), la tuberculosis extrapulmonar (19%), el síndrome caquético (5%) y el sarcoma de Kaposi (4%).

En el conjunto de España, desde 1991 se produce más de un caso de SIDA por 10.000 habitantes al año. En las Comunidades de Baleares, Cataluña, Madrid, País Vasco y La Rioja se observan las mayores tasas de incidencia, que, en ocasiones, superan los 2 casos por 10.000 habitantes.

E. Manifestaciones clínicas

La infección por el VIH presenta un amplio espectro clínico, cuyos dos extremos son la infección asintomática y el desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias, algunas de las cuales se incluyen dentro de la definición de caso SIDA (53). El Complejo Relacionado con SIDA (CRS) incluye el desarrollo de candidiasis oral, leucoplasia oral vellosa, diarrea crónica o la persistencia de síntomas constitucionales (16).

La clasificación de los CDC, basada en manifestaciones clínicas, sin un pretendido valor pronóstico, divide la infección por el VIH en cuatro estadios:

- Estadio I, infección aguda,
- Estadio II, infección asintomática,
- Estadio III, linfadenopatía persistente generalizada y
- Estadio IV, que incluye cinco subgrupos (A, enfermedad constitucional; B, enfermedad neurológica; C, enfermedades infecciosas secundarias, a su vez subdividido en dos categorías, C1 y C2; D, tumores secundarios; E, otras condiciones (53).

En la definición de "caso SIDA" de 1987 de los CDC se incluyen las infecciones secundarias de la categoría C1, los tumores incluidos en el grupo D, el síndrome constitucional asociado al VIH incluido en el grupo A y la encefalopatía asociada al VIH incluida en el grupo B (53).

Recientemente los CDC han propuesto una nueva definición de caso SIDA que incluye a todo paciente infectado por VIH que tenga un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$, independientemente de otros datos clínicos o inmunológicos (30).

A continuación mencionaremos los aspectos más destacados de algunos síndromes clínicos asociados a la infección por VIH.

1. Primoinfección por VIH

Generalmente cursa de forma asintomática, pero en ocasiones se manifiesta como un síndrome parecido a la mononucleosis. Aparece dentro de las primeras 2-6 semanas tras la infección y se manifiesta clínicamente con fiebre, linfadenopatía, faringitis, mialgias, diarrea, meningitis aséptica, neuropatía periférica, etc. (54).

2. Linfadenopatía generalizada persistente

Se define por la presencia de adenopatías mayores de 1 cm en dos o más lugares extrainguinales durante al menos 3 meses. El sustrato anatomopatológico de este proceso es una hiperplasia folicular asociada a la infección por VIH (55).

3. Síndrome constitucional

Es criterio de SIDA cuando la fiebre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$), la diarrea y la pérdida de más de un 10% de peso persisten durante más de un mes.

4. Enfermedades pulmonares

Las infecciones oportunistas pulmonares constituyen la patología definitiva de SIDA más frecuente y la mayor causa de muerte en estos pacientes. La neumonía por *P. carinii*, la tuberculosis y la neumonía bacteriana son los procesos más comunes. Otras entidades menos frecuentes que pueden afectar al pulmón son el sarcoma de Kaposi, la criptococosis y la infección por CMV (16,56). La tuberculosis se revisa de forma monográfica en otro apartado de este trabajo.

La presentación habitual de la infección por *P. carinii* ocurre en forma de infiltrado intersticial bilateral y difuso, generalmente sin derrame pleural y sin adenopatías intratorácicas (57).

La incidencia de las infecciones pulmonares bacterianas, producidas entre otros por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis*, es mayor en los individuos infectados por VIH que en los no infectados. El patrón radiológico puede ser típico (lobar) o atípico (16).

El diagnóstico etiológico de las infecciones pulmonares se obtiene mediante

el estudio microbiológico de las muestras respiratorias. La combinación del lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial en pacientes con SIDA pueden alcanzar un rendimiento diagnóstico próximo al 95% para cualquier patógeno (16).

5. Afectación del aparato digestivo

La candidiasis oral y la leucoplaquia oral vellosa sirven de marcadores clínicos de progresión de la enfermedad porque se acompañan de un importante deterioro inmunológico (58).

La esofagitis cursa con disfagia, odinofagia y dolor retroesternal. Habitualmente está producida por *Candida albicans*, pero puede ser secundaria a una infección vírica (citomegalovirus y herpes virus) u otros procesos.

La colecistitis alitiásica y la colangitis esclerosante, asociadas a la infección por CMV y *Cryptosporidium*, pueden ser causa de fiebre, dolor en hipocondrio derecho y patrón enzimático de colestasis.

La afectación hepática puede deberse a una infección vírica, a una infiltración hepática por diversos procesos (granulomas tuberculosos, linfoma, etc) o al efecto tóxico de determinados fármacos.

La gastroenteritis puede ser aguda o crónica y estar causada por múltiples patógenos (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, micobacterias, *Cryptosporidium*, *Giardia*, CMV, etc.).

6. Alteraciones neurológicas

La meningitis aséptica habitualmente se presenta durante la primoinfección por VIH y cursa como una meningitis vírica. La encefalopatía por VIH

generalmente ocurre en estadios avanzados de la enfermedad. Se caracteriza por un deterioro progresivo a nivel cognitivo, psicomotor y afectivo, cuyo sustrato anatomopatológico es la gliosis, desmielinización y presencia de células gigantes multinucleadas en la sustancia blanca y ganglios de la base.

Tardíamente, en la evolución de la infección por VIH, diversos procesos producen lesiones en el parénquima cerebral que cursan con alteración del nivel de conciencia, cefalea, signos de focalidad neurológica y fiebre. La toxoplasmosis cerebral es la causa más frecuente, pero puede existir afectación por otras entidades como el linfoma cerebral, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, abscesos piógenos, tuberculomas, criptocomas, etc. (59).

La neuropatía periférica más frecuentemente asociada al VIH es la polineuritis sensitiva que produce una alteración sensorial simétrica y distal. Otras formas menos comunes son la polineuropatía desmielinizante crónica, el síndrome de Guillain-Barré y la mononeuritis múltiple.

7. Alteraciones hematológicas

Hasta un 15% de los pacientes infectados por el VIH pueden presentar una trombocitopenia persistente, generalmente asintomática, de causa inmunológica. Por otro lado, la anemia que se observa en los pacientes infectados por VIH es normocítica y normocrómica, similar a la asociada a los procesos crónicos.

8. Alteraciones cutáneas y musculoesqueléticas

Las lesiones cutáneas más comunes son las producidas por virus del grupo Herpes y por el sarcoma de Kaposi. Las lesiones herpéticas presentan un carácter crónico y recurrente cuando el deterioro inmunológico es importante.

La miopatía en el paciente infectado por VIH puede estar asociada al propio VIH o al tratamiento con zidovudina, por un mecanismo de toxicidad sobre las mitocondrias del miocito.

9. Alteraciones renales

Múltiples factores pueden originar un daño renal en estos pacientes: la drogadicción, la infección por el VHB, la hipotensión o los fármacos nefrotóxicos. Además, se ha descrito una entidad, la nefropatía asociada al SIDA, caracterizada por una glomerulosclerosis focal y segmentaria, proteinuria e insuficiencia renal de rápida evolución (60).

10. Tumores asociados

Los más frecuentes son el sarcoma de Kaposi y el linfoma no-Hodgkin. El sarcoma de Kaposi afecta principalmente a varones homosexuales. Es un tumor de las células del endotelio capilar y linfático que da lugar a nódulos violáceos localizados preferentemente en piel, cavidad oral, tubo digestivo, y, con menor frecuencia, a nivel visceral (61). Por último, la mayor parte de los linfomas no-Hodgkin son de tipo B, de alto grado de malignidad y de localización extranodal.

F. Diagnóstico

La infección por VIH puede diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos, antígenos virales, cultivo viral y detección de genoma viral por técnicas de PCR.

El método diagnóstico de despistaje es la detección de anticuerpos

mediante una prueba de ELISA, que presenta una elevadísima sensibilidad y especificidad (99% y 95-99%, respectivamente). Con el método ELISA, la tasa de falsos positivos en los bancos de sangre es inferior al 2%.

Tras la obtención de dos pruebas de ELISA positivas, el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas muy específicas, como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el Western-Blot (WB). Recientemente, la Organización Mundial de la Salud, ha establecido unos criterios de confirmación de positividad por WB, según los cuales se requiere la presencia de dos de las tres bandas más importantes (p24, gp41, gp120-160) (62).

G. Tratamiento

Los tratamientos antivirales intentan bloquear alguno de los siguientes pasos del ciclo vital del virus:

- la unión del VIH al receptor celular,
- la actividad de la transcriptasa inversa u otros enzimas virales y
- el ensamblaje del virus.

Actualmente, el tratamiento más eficaz es el azidodesoxitimidina (AZT). Este fármaco es un análogo nucleósido que, en su forma fosforilada, inhibe a la transcriptasa inversa del virus, provocando la interrupción de la elongación de la cadena de DNA viral. Fischl fue el primer autor que demostró que en los pacientes con SIDA, el AZT reduce la incidencia de infecciones oportunistas y prolonga la supervivencia (63). El AZT es, asimismo, útil para el tratamiento de la trombocitopenia y las alteraciones cognitivas de la encefalopatía por VIH.

Los efectos secundarios del AZT incluyen náuseas, mialgias, insomnio,

cefalea y la toxicidad hematológica, a menudo dosis dependiente. Con la dosis actualmente recomendada ha disminuído la frecuencia de estos efectos secundarios y la necesidad de suspensión del tratamiento.

La dideoxiinosina (ddI) y la dideoxicitidina (ddC) son otros dos fármacos análogos a los nucleósidos que comparten el mismo mecanismo de acción con el AZT. Diversos trabajos han demostrado el beneficio de estos fármacos en la mejora de los marcadores serológicos y celulares relacionados con el avance de la enfermedad (64). Un estudio reciente ha demostrado la eficacia del ddI en pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH que previamente habían tomado AZT (65).

Se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos combinando dos o tres fármacos (AZT y α -interferón, AZT y un análogo nucleósido, etc.), cuyo objetivo es aumentar la actividad antiviral, retrasar la aparición de mutantes resistentes de VIH y disminuir la toxicidad de cada uno de los productos por separado.

Dado que es improbable que un tratamiento antiviral consiga erradicar el virus del organismo de una persona infectada, es necesario encontrar una vacuna que prevenga la transmisión del VIH, la infección y la enfermedad. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna protectora presenta grandes dificultades debido principalmente a la transmisión intracelular del virus y al alto grado de heterogenicidad de su envoltura (66).

2. TUBERCULOSIS E INFECCION POR VIH

A. Introducción

La tuberculosis es una enfermedad pandémica, transmisible, prevenible y curable, cuya existencia se conoce desde los orígenes de la humanidad. Se estima que aproximadamente el 30-50% de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque la tuberculosis afecta a la población general, incide de forma particular en individuos que, como los infectados por VIH, presentan algún grado de inmunodeficiencia celular. La inmunodepresión puede alterar las características de la tuberculosis, dando lugar a formas de presentación clínica atípicas, lo cual dificulta su identificación. El control de la tuberculosis se basa en un diagnóstico y tratamiento precoz de los individuos enfermos.

B. Historia de la tuberculosis

El origen de la tuberculosis es tan antiguo como el de la humanidad. Existen signos patológicos de tuberculosis en esqueletos del Neolítico, precolombinos y egipcios. Los médicos griegos la denominan "phthisis" por su carácter emaciador. En el siglo XIX, con el desarrollo de la vida urbana y la revolución industrial, la tuberculosis se convirtió en una de las principales causas de enfermedad, llegando a causar el 30% de las muertes de adultos en Europa. En 1882, Koch descubrió su agente causal, el bacilo tuberculoso. El primer fármaco eficaz, la estreptomycin, estuvo disponible en 1946. Posteriormente, se

asoció el ácido p-aminosalicílico (PAS) para evitar el desarrollo de resistencias. Con la introducción de la isoniacida en 1952, la tuberculosis llegó a ser curable en la mayoría de los pacientes. La combinación de isoniacida y rifampicina ha permitido acortar las pautas terapéuticas a 6 meses (67).

C. Microbiología de la tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis, junto con *Mycobacterium bovis*, son las dos principales especies del género *Mycobacterium* causantes de tuberculosis en el hombre. El género *Mycobacterium* pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* y al orden de los *Actinomycetales*.

M. tuberculosis es un bacilo aerobio, no formador de esporas e inmóvil. Presenta un aspecto típico de bacilo delgado, ligeramente incurvado y tiene una longitud de 2-4 μm y una anchura de 0,2-0,5 μm . El elevado contenido en lípidos de alto peso molecular de su pared celular le confiere resistencia frente a la decoloración por un ácido-alcohol. La visualización microscópica del bacilo tuberculoso se realiza mediante la tinción de Ziehl-Neelsen y la tinción por inmunofluorescencia con Auramina-Rhodamina, que se basan en la ácido-alcohol resistencia de las micobacterias. Con la tinción de Gram se tiñe débil e irregularmente en forma de bacilo grampositivo ("bacilo fantasma"). Para que la baciloscopia de esputo sea positiva se estima que es necesaria la presencia de 10.000 microorganismos por mililitro de muestra.

El crecimiento del bacilo tuberculoso es lento (3-6 semanas) en los medios de cultivo sintéticos habituales. Sin embargo, los sistemas radiométricos logran detectar el crecimiento de *M. tuberculosis* en sólo 2-6 días.

Una serie de características morfológicas y bioquímicas de la colonia,

permiten su identificación y el diagnóstico diferencial con otras especies de micobacterias. La especie *M. tuberculosis* carece de pigmento, produce ácido nicotínico, reduce nitratos y es capaz de descomponer el peróxido de hidrógeno mediante una catalasa termolábil (se inactiva a 69 °C y a ph 7,0) (68).

D. Epidemiología

a. Datos epidemiológicos

La tuberculosis constituye un problema de salud pública en muchos países del mundo, entre ellos España. Se calcula que:

- entre el 30-50% de la población mundial se encuentra infectada por *M. tuberculosis*,
- existen 30 millones de enfermos de tuberculosis en el mundo y
- cada año se producen 10 millones de nuevos casos y fallecen 3 millones de personas de tuberculosis (69).

La OMS estima que más de 4 millones de personas en el mundo están infectados por VIH y *M. tuberculosis* (70).

La incidencia de tuberculosis en un grupo de población o área geográfica determinado se relaciona directamente con la prevalencia de infección tuberculosa que presenta dicho grupo. Según De March Ayuela, la infección tuberculosa afecta al 29% de la población española y al 28% de la europea (71). En ciertos lugares, la prevalencia de infección tuberculosa es muy superior: el 50-70% de la población adulta de Africa o el 80% de los inmigrantes haitianos en Norteamérica (72-74). Por el contrario, en Estados Unidos, la infección tuberculosa afecta aproximadamente al 5% de la población general (71,75).

En cuanto a los casos de tuberculosis en España, hasta hace muy pocos años no se disponía de estadísticas fiables al respecto. A mediados de la década de los 80 la tasa anual de casos declarados era de 27,3 por 100.000 habitantes, pero la incidencia real se estimaba en 60-68 casos por 100.000 habitantes (76,77). El Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha obtenido, mediante encuestas enviadas a todas las Comunidades Autónomas, una incidencia anual de tuberculosis en España en 1988 y 1989, de 36,5 y 32,8 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (78). Estas tasas probablemente sean ligeramente inferiores a las reales.

En los países desarrollados se ha podido demostrar una tendencia descendente de la morbi-mortalidad por tuberculosis (4-6% anual) que se inició a mediados de siglo favorecida por la introducción de una quimioterapia eficaz (79). Sin embargo, según estudios de los CDC, en Estados Unidos desde 1985 se ha invertido esta tasa decreciente y en 1990 se ha producido un crecimiento del 6% anual (80-82). Se piensa que el resurgimiento de la tuberculosis se debe, en gran parte, a la epidemia de VIH, como demuestran diversos signos indirectos, como son:

- la coincidencia de gran número de casos de tuberculosis y de SIDA en los mismos lugares geográficos o en los mismos grupos demográficos y
- el incremento desproporcionado en el número de casos de tuberculosis extrapulmonar (81,83-87).

En España, el impacto de la epidemia de VIH sobre la tuberculosis está siendo muy notable. Esto se debe a que es el país occidental con la mayor tasa de coinfección por VIH y *M. tuberculosis*, afectando aproximadamente al 0,05% de la población (71). Varios hechos demuestran la gran predisposición para el desarrollo de tuberculosis en estos individuos. En dos hospitales madrileños, el 21% de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis por cultivo se

encontraban infectados por VIH (88). Diversos grupos de trabajo españoles han comunicado que, aproximadamente, la mitad (40-67%) de los enfermos de SIDA desarrolla tuberculosis en algún momento de su evolución (71,89).

Autores como De March Ayuela sostienen que, si bien la infección por VIH está provocando un aumento en el número absoluto de casos de tuberculosis, la enfermedad continúa su curso descendente en Europa y en España (71,90,91).

La peor situación epidemiológica en relación con la tuberculosis corresponde a los países en desarrollo. En Africa subsahariana la proporción de adultos coinfectados por *M. tuberculosis* y VIH (60% y 15%, respectivamente) está provocando elevadísimas tasas de tuberculosis (72,92-96).

b. Vías de transmisión

La forma más común es la vía respiratoria mediante la inhalación de pequeñas gotas infecciosas ($<5\mu\text{m}$) formadas por la aerosolización de las secreciones respiratorias al toser, estornudar o hablar.

La transmisión por vía digestiva a través de leche contaminada por *M. bovis* es en la actualidad casi inexistente. Se han documentado casos de contagio a través de abrasiones de la piel en personal de laboratorio y por vía sexual (68).

c. Riesgo de infección

El riesgo de infección tuberculosa va a depender de la capacidad infectiva del enfermo bacilífero, relacionada con la producción de gotas infecciosas, y de la intensidad y duración de la exposición, relacionada, en parte, con las condiciones socioeconómicas de los individuos.

Se ha calculado que es necesario que un paciente bacilífero infecte a 20 personas para que se produzca un nuevo caso infeccioso y se mantenga el mismo nivel de infección en la población (79). Actualmente, en los países desarrollados, alrededor del 20-30% de los contactos estrechos de enfermos bacilíferos presentan una conversión tuberculínica, lo que supone que, por cada enfermo contagioso se producen dos o tres nuevos casos de infección (97).

d. Riesgo de progresión de infección a enfermedad

Se acepta que, aproximadamente, un 5-15% de los pacientes con infección latente por *M. tuberculosis* desarrollarán la enfermedad activa a lo largo de su vida. El desarrollo de tuberculosis es más probable durante el período inmediatamente posterior a la infección (3,3% durante el primer año) (68).

El desarrollo de la enfermedad activa en los individuos infectados depende de la intensidad y duración de la exposición, de la edad y del estado inmunológico del individuo (98). El grado de positividad tuberculínica parece tener cierto valor predictivo para el futuro desarrollo de tuberculosis (99,100). Por otra parte, las grandes reacciones a la tuberculina se han asociado con una mayor probabilidad de tuberculosis activa (101).

El riesgo de progresión de infección a enfermedad activa es:

- elevadísimo (50%) en los niños menores de 6 meses,
- importante (5-10%) entre los 15 y 25 años y a partir de los 65 años y
- bajo (<5%) entre los 3 y 15 años y entre los 25 y 65 años (68).

Además, el riesgo de desarrollo de la enfermedad aumenta en aquellas situaciones que conllevan la depresión del sistema inmune, tales como la malnutrición, el alcoholismo, las neoplasias, el tratamiento corticoideo y quimioterápico, etc. La influencia de la infección por VIH en el desarrollo de la

tuberculosis se comenta posteriormente al tratar la patogenia de la coinfección.

E. Patogénesis

a. Desarrollo de la inmunidad celular

El componente celular del sistema inmune desempeña un papel fundamental en la protección del organismo frente a patógenos intracelulares, así como, en la regulación de todo el sistema inmune. La tuberculosis es el prototipo de las infecciones que requieren el desarrollo de la inmunidad celular para su control.

La infección comienza con la llegada de las partículas infectivas al alveolo, donde los bacilos tuberculosos son atrapados por los macrófagos alveolares y comienzan a multiplicarse en su interior. Posteriormente, los macrófagos infectados se diseminan por vía linfática y sanguínea a todo el organismo (etapa prealérgica), donde continúa la multiplicación bacilar. A las 6-14 semanas de la infección se produce la proliferación y activación de los linfocitos (etapa de hipersensibilidad) que han reconocido los antígenos bacilares en la superficie de los macrófagos. Los linfocitos CD4 activados liberan linfoquinas que aumentan la capacidad de los macrófagos para la destrucción de las micobacterias (68).

Dependiendo del grado de hipersensibilidad y de la concentración local de antígeno, se produce una reacción tisular proliferativa o productiva (granuloma y fibrosis), exudativa (necrosis caseosa) o no reactiva. Los granulomas se componen de células epiteloideas y células gigantes de Langhans (macrófagos estimulados o fusionados) dispuestos alrededor de los antígenos tuberculosos.

b. Prueba de tuberculina

La tuberculina original de Koch era un extracto impuro de bacilo tuberculoso con una pretendida utilidad terapéutica. La tuberculina utilizada actualmente es un derivado proteico purificado (o PPD) de la OT (Old tuberculin o filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado por calor) y un detergente de polisorbato (Tween 80) que actúa como antiadherente.

En 1939 Seibert preparó un lote de PPD (49608), al que se denominó PPD-S y se convirtió en la tuberculina estándar internacional. La dosis 5 UT de PPD-S corresponde a una dosis de 0,0001 mg o 0,1 μg /0,1 ml de PPD-S. La dosis estándar de un preparado comercial de PPD es aquella biológicamente equivalente a la contenida en 5 UT de PPD-S.

El test de Mantoux consiste en la inyección intradérmica de 5 U de PPD, o de su equivalente 2 U de RT-23, en la cara ventral del antebrazo. A las 48-72 horas, si existe induración en la zona se mide el diámetro de la pápula.

La positividad de la reacción a la tuberculina puede ser expresión de tres realidades distintas: infección por *M. tuberculosis*, infección por micobacterias atípicas y vacunación con BCG. En poblaciones, como la española, donde la infección por micobacterias atípicas es poco prevalente, prácticamente todos los resultados positivos de la prueba corresponden a una infección tuberculosa. Se considera que, cuando la infección está causada por una micobacteria atípica, la pápula tiene un diámetro menor que cuando la infección es tuberculosa. La vacunación previa con BCG puede dar lugar a una reacción positiva; sin embargo, tras la misma, la tasa de positividad de la prueba puede ser muy inferior al 100%, el tamaño medio de la reacción suele ser inferior a 10 mm y la sensibilidad a la tuberculina tiende a disminuir con el tiempo (101).

En general, en sujetos inmunocompetentes se considera que la prueba es positiva cuando la induración es igual o superior a 10 mm y en sujetos inmunodeprimidos, como los infectados por VIH, cuando la induración es igual o mayor a 5 mm (102,103). Sin embargo, en áreas donde la infección tuberculosa es altamente prevalente y la infección por micobacterias atípicas poco prevalente, como ocurre en España, se tiende a disminuir el punto de corte. Así, el Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis en España acordó en Marzo de 1991 que una pápula de reacción superior o igual a 5 mm es diagnóstica de infección tuberculosa en la población general, excepto en el caso de individuos vacunados con BCG, en el que se requiere una induración superior o igual a 14 mm (104).

Al contrario, en poblaciones como la norteamericana donde es muy poco probable la exposición frente a tuberculosis y común la infección por micobacterias atípicas, la American Thoracic Society (ATS) ha establecido tres puntos de corte distintos para considerar positiva una reacción de la tuberculina:

- a) ≥ 5 mm en los pacientes infectados por VIH o inmunodeprimidos por otras causas y en individuos que han tenido un contacto sospechoso o tienen una radiografía de tórax compatible con tuberculosis residual.
- b) ≥ 10 mm en los sujetos con mayor riesgo de tuberculosis (inmigrantes, adictos a drogas por vía intravenosa, minorías étnicas, sujetos con patología médica, etc.).
- c) ≥ 15 mm en el resto de la población (101,105).

Ocasionalmente se puede obtener una reacción falsamente negativa en un paciente infectado, como ocurre en casos de leucocitosis, embarazo, cirugía, infección viral, estados de malnutrición, sarcoidosis, enfermedad autoinmune, tratamiento corticoideo, etc. (106,36-39). En estas situaciones, existe cierto grado de inmunodepresión que altera la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada.

En los pacientes infectados por VIH, cuanto mayor es la inmunodepresión,

mayor es la probabilidad de encontrar una respuesta negativa, no sólo al PPD, sino también al resto de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. Si el paciente se encuentra anérgico, la documentación de un PPD negativo es un resultado indeterminado: desconocemos si existe o no infección tuberculosa, porque la situación de anergia provoca necesariamente una respuesta negativa.

La propia tuberculosis, sobre todo si se trata de una forma miliar, puede producir una reacción falsamente negativa en un 20% de los pacientes (107-109). La mayoría de estos casos convierten el PPD a las 2 o 3 semanas de iniciado el tratamiento (68).

La respuesta a la tuberculina puede disminuir gradualmente con los años, dando lugar a reacciones negativas en personas con antecedente de una prueba de tuberculina previa positiva (110). La repetición de la prueba de tuberculina en el plazo de 2-4 semanas, provoca el restablecimiento de la hipersensibilidad, dando lugar a una respuesta positiva verdadera por un fenómeno "booster" o de refuerzo. Este fenómeno, que ocurre principalmente entre las personas mayores de 55 años, pone de manifiesto una infección tuberculosa que tuvo lugar unos años antes y excluye la existencia de una infección reciente (111).

La práctica rutinaria de la prueba de la tuberculina está indicada en individuos PPD-negativo con posibilidad de exposición a la tuberculosis o en individuos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, como los pacientes infectados por VIH. Se considera que los sujetos en que se documenta una conversión del PPD o un aumento de la reacción en 10 mm o más, si se descarta el fenómeno "booster", han sido recientemente infectados y, por tanto, son candidatos a recibir tratamiento preventivo para la tuberculosis (101).

c. Mecanismos patogénicos

Los dos mecanismos inmunopatogénicos implicados en el desarrollo de la tuberculosis son la reactivación de una infección latente y la progresión a partir de una infección exógena reciente.

En los países desarrollados, en los que existe una baja prevalencia de infección tuberculosa, la mayor parte (90%) de los casos de tuberculosis activa ocurre por reactivación de una infección latente (112,113). Por el contrario, en los lugares en que la infección tuberculosa es endémica, ambos mecanismos son frecuentes (79,114,115).

d. Coinfección por *M. tuberculosis* y VIH

Como se ha mencionado, el rasgo fundamental de la infección por VIH es la progresiva depleción y disfunción de los linfocitos CD4 que conlleva secundariamente la alteración funcional de los linfocitos B, los linfocitos T citotóxicos, las células NK (Natural Killer), y los macrófagos (116,117). Aunque el VIH también infecta directamente los macrófagos, no produce su lisis, sino su alteración funcional. Los linfocitos T afectados no liberan las linfoquinas necesarias para la activación y agrupamiento de los macrófagos, lo cual conlleva un sobrecrecimiento bacilar, una pobre formación de granulomas y una tendencia a la diseminación linfática y hematogena. Asimismo, la escasa reactividad tisular explica la infrecuente presencia de cavitación pulmonar y el frecuente hallazgo de una prueba tuberculínica falsamente negativa. Existe una correlación directa entre estos hechos y el recuento de células CD4 en sangre periférica (118).

A diferencia de otros microorganismos oportunistas, *M. tuberculosis* es un patógeno más virulento. Por este motivo, la enfermedad tuberculosa se presenta en estadios más precoces de la infección por VIH, cuando la inmunodepresión aun

no es muy marcada (84,118).

Se conoce que el riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa en los pacientes coinfectados con VIH y *M. tuberculosis* es más elevado que el de la población general. En el trabajo de Selwyn, el 8% de los pacientes PPD-positivo infectados por VIH desarrolló tuberculosis en un año (119). Se ha demostrado, por otra parte, que una elevada proporción de pacientes infectados por VIH desarrolla tuberculosis pocos meses después de una infección exógena por *M. tuberculosis* (120,121). La incidencia de tuberculosis es aun mayor (500 veces superior a la población general) en los pacientes con SIDA (81,85,87,122-124).

F. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en el paciente infectado por VIH varían en relación con la gravedad de la inmunosupresión. Se ha dicho que cuanto más precoz es el desarrollo de tuberculosis en el curso de la infección por VIH, más típica es su presentación clínica, mientras que, cuanto más tardío es, más atípicas son sus características (81,125-127).

Como ya se ha comentado, la tuberculosis tiende a ocurrir precozmente en el curso de la infección por VIH. En casi todas las series, la mayoría de los diagnósticos de tuberculosis se realizan previamente al diagnóstico de SIDA. Se ha comentado que cuando se manifiesta precozmente, la tuberculosis actuaría como "enfermedad centinela" del SIDA (118).

A continuación se comentan las características de las formas pulmonar y extrapulmonar de la tuberculosis.

a. Tuberculosis pulmonar

Cuando el paciente infectado por VIH desarrolla una tuberculosis pulmonar, presenta una sintomatología similar a la de otro paciente con tuberculosis pulmonar no infectado por VIH (119,128).

A menudo, los síntomas aparecen varias semanas antes del diagnóstico. El paciente suele referir casi siempre fiebre y una variedad de síntomas constitucionales inespecíficos (anorexia, astenia, pérdida de peso). La presencia de síntomas respiratorios es variable y, ocasionalmente, poco llamativa.

b. Tuberculosis extrapulmonar

La característica clínica más llamativa de la tuberculosis en el paciente infectado por VIH es su gran tendencia a la localización extrapulmonar (84-87,128-135). La forma de tuberculosis extrapulmonar es más frecuente cuanto mayor es el grado de inmunosupresión. Hasta en el 70% de los pacientes con tuberculosis y diagnóstico previo de SIDA, se documenta la forma extrapulmonar, y de éstos, en un 30% de los casos coexiste con una forma pulmonar (81).

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar depende de la exhaustividad de la búsqueda en diferentes localizaciones extrapulmonares. El interés en llegar al diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar radica en que, al mismo tiempo, conlleva un diagnóstico de SIDA para el paciente (53).

Las formas ganglionar y diseminada (o miliar) son la expresión clínica más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar. En la forma diseminada la tuberculosis afecta a dos o más órganos diferentes de la economía o existe una micobacteriemia. En los pacientes con tuberculosis ganglionar periférica, el aumento de tamaño de las adenopatías se acompaña, a menudo, de fiebre, pérdida

de peso y alteraciones radiológicas torácicas (84-86,125,130-134).

Otras localizaciones comunes de la tuberculosis extrapulmonar son la médula ósea, el tracto genitourinario y el sistema nervioso central. La afectación del sistema nervioso central incluye la meningitis tuberculosa y los tuberculomas. La presentación clínica y el pronóstico de la meningitis tuberculosa en el paciente infectado por VIH es similar a la del no infectado (88).

Con cierta frecuencia se han documentado casos de abscesos viscerales (hepatoesplénico, prostático, testicular, etc.) de origen tuberculoso en pacientes infectados por VIH (136,137).

G. Alteraciones radiológicas

La imagen radiológica clásica de la tuberculosis postprimaria en el paciente inmunocompetente es el infiltrado parcheado o nodular, a menudo cavitado, localizado en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores. La tuberculosis pulmonar en el paciente infectado por VIH da lugar a manifestaciones radiológicas diferentes dependiendo del grado de inmunodepresión (85,128-134,138-140). Cuando la inmunidad celular está aun conservada, el patrón radiológico se asemeja al clásico ya descrito. En el estudio prospectivo de Theuer y cols. los hallazgos radiológicos de los pacientes infectados por VIH no eran distinguibles de los pacientes no infectados (128). Pero, cuando los pacientes se encuentran gravemente inmunodeprimidos, el patrón radiológico remeda al de la tuberculosis primaria: infiltrados intersticiales difusos con predominio en campos inferiores y adenopatías hilio-mediastínicas (138).

Una infección pulmonar en un paciente infectado por VIH que curse con un infiltrado intersticial difuso plantea un amplio diagnóstico diferencial que

incluye la tuberculosis y la infección por microorganismos oportunistas (57). Una serie de hallazgos como el patrón miliar, las adenopatías intratorácicas o el derrame pleural apoyan el diagnóstico de tuberculosis. En ocasiones el pulmón puede estar afectado simultáneamente por dos o más procesos infecciosos (81).

Aunque se conoce que la tuberculosis puede presentarse con una radiografía de tórax normal, incluso en el paciente inmunocompetente, este hecho es más frecuente en el paciente infectado por VIH (141,142).

La ecografía y la tomografía axial computarizada (TAC) contribuyen al diagnóstico de las formas extrapulmonares de tuberculosis, cuando existen tuberculomas, abscesos viscerales y adenopatías aumentadas de tamaño (136,143).

H. Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis en el paciente infectado por VIH a menudo requiere un alto índice de sospecha. Con frecuencia la sintomatología es inespecífica, el cuadro radiológico es atípico y la prueba de la tuberculina resulta negativa (81,84-87,128-134,126)

a. Diagnóstico microbiológico

Siempre que sea posible debe intentarse el diagnóstico de certeza mediante la identificación de *M. tuberculosis* en cultivo. La tuberculosis extrapulmonar es tan frecuente en el paciente infectado por VIH que se recomienda recoger el mayor número de muestras posible de diversos orígenes (esputo, orina, sangre, heces, etc.). Un número insuficiente de muestras puede determinar un importante retraso en el diagnóstico de la enfermedad (144). Para obviar estos problemas, se están desarrollando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuyos

resultados son esperanzadores. Estas técnicas, que proporcionan una información rápida al clínico, pueden constituir una prueba diagnóstica básica en un futuro próximo (145).

Aunque existe cierta controversia, la mayor parte de las series indican que la baciloscopia de esputo del paciente con tuberculosis pulmonar e infección por VIH es positiva en una proporción similar (44-65 %) a la del paciente no infectado por VIH (86,126). Autores como Barnes y Pitchenick opinan, sin embargo, que la sensibilidad de la baciloscopia de esputo en los pacientes con inmunodepresión grave por VIH es menor, debido a una mayor afectación intersticial y una menor cavitación (81,118,146).

En algunas ocasiones se requiere la inducción de esputo o el empleo de una técnica broncoscópica para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. El rendimiento de la broncoscopia para el diagnóstico de tuberculosis no es bien conocido. Mediante ella se confirma el diagnóstico en el 30-73% de los pacientes inmunocompetentes con tuberculosis pulmonar (147). En los pacientes infectados por VIH el rendimiento de la broncoscopia parece ser algo menor (144,148).

La punción-biopsia de una adenopatía es altamente rentable en el diagnóstico de tuberculosis ganglionar. La baciloscopia resulta positiva en el 67-90% de los casos (125,144,55,149).

Los cultivos para micobacterias en sangre mediante el sistema de lisis-centrifugación, pueden resultar positivos en el 26-42% de los pacientes con tuberculosis e infección por VIH (125,150). En un trabajo fueron la única muestra positiva en el 19% de los casos (144).

En la meningitis tuberculosa el líquido cefalorraquídeo (LCR) cursa con pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. Sin embargo, en un estudio

las proteínas fueron normales en el 43% de los casos (88). Un nivel elevado de ADA en LCR apoya el diagnóstico de tuberculosis (151,152).

b. Prueba de tuberculina

La prueba de tuberculina debe realizarse siempre que se sospeche una tuberculosis. El estado de anergia, que es común en los pacientes infectados por VIH con tuberculosis (44-89%), dificulta el diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo, una proporción significativa (hasta el 56%) de los pacientes mantiene la capacidad de responder a la tuberculina (≥ 5 mm) (118).

En caso de que no se obtenga respuesta frente a la tuberculina es necesario realizar otras pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada para conocer si el paciente se encuentra anérgico o no. Si el paciente se encuentra anérgico, un PPD-negativo es un resultado indeterminado porque, aunque esté infectado por *M. tuberculosis*, no es capaz de responder a la tuberculina. Si el paciente no se encuentra anérgico, una reacción negativa al PPD hace poco probable el diagnóstico de tuberculosis pero tampoco lo excluye (34).

I. Tratamiento

La tuberculosis es una entidad tan frecuente en el paciente infectado por VIH que, aunque las baciloscopias resulten negativas, si la sospecha clínica es elevada y el paciente está deteriorándose, se recomienda iniciar tratamiento tuberculostático precoz mientras se espera al resultado de los cultivos (81,144).

En la mayoría de las series, los pacientes con tuberculosis e infección por VIH responden correctamente al tratamiento antituberculoso cuando los regímenes incluyen isoniacida y rifampicina (84-86,129,140,155). Debido a que la eficacia

del tratamiento estándar (6 meses en inmunocompetentes) no está bien establecida en los pacientes infectados por VIH, en éstos se recomienda una terapia de 9 meses, o de 6 meses tras la negativización del cultivo (104,103,123,153,154). La pauta de tratamiento debe incluir isoniacida (300 mg/día) y rifampicina (600 mg/día) durante 9 meses junto con piracinamida (20-30 mg/día) o etambutol (15-25 mg/día) durante los dos primeros meses. Los fracasos terapéuticos o recidivas (alrededor del 5%) postratamiento son comparables a los de los pacientes no infectados por VIH. Además, cuando la micobacteria es sensible, prácticamente todos los casos de recidiva se deben al mal cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (81,126,155,156). En este sentido, la mayoría de los expertos recomiendan una observación directa del tratamiento por parte de personal sanitario (103,126,157).

En los casos de intolerancia o resistencia a uno de los dos fármacos principales, isoniacida o rifampicina, el tratamiento debe prolongarse durante un mínimo de 18 a 24 meses (81,126). El porcentaje de cepas de *M. tuberculosis* resistente a alguno de los tuberculostáticos se mantiene bajo en España (5-10%) (104,158). En Estados Unidos, sin embargo, en 1990 comenzaron a describirse varios brotes de tuberculosis nosocomial producidos por cepas multirresistentes (159-161). En un trabajo recientemente realizado en Nueva York, el 33% de todas las cepas de *M. tuberculosis* aisladas durante un mes era resistente a uno o más fármacos tuberculostáticos (162). El incremento de cepas resistentes se ha atribuido a un mal control sanitario de la enfermedad (157,162).

Aunque existe cierta controversia, se considera que los efectos adversos de los tuberculostáticos son mayores y más difíciles de monitorizar en los pacientes infectados por VIH que en los no infectados (81,118,126,163). Diversos autores han constatado una mayor tendencia a la aparición de reacciones adversas, principalmente a la rifampicina en estos pacientes (81,86,87,155). En el estudio de Small y cols., la mayor parte (90%) de los efectos adversos ocurrió durante

los dos primeros meses de tratamiento y en el 18% de los pacientes se realizó un cambio terapéutico por una reacción adversa grave (155).

La mortalidad directamente atribuida a la tuberculosis en los pacientes correctamente tratados es escasa (6% en el estudio de Small) (155). Algunos autores han descrito una mayor mortalidad o una supervivencia media corta tras el episodio de tuberculosis, pero la mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en fases muy avanzadas de la enfermedad (85,86,129,155,164). Otros investigadores, han documentado una supervivencia prolongada en pacientes infectados por VIH con tuberculosis (165).

J. Profilaxis

El control de la tuberculosis se basa en el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad y en el seguimiento riguroso de todos los sujetos en contacto estrecho con personas bacilíferas (81,103,118,126,154,166,167). Según De March Ayuela, el retraso en la eliminación de la tuberculosis en España se debe más a la quimioterapia incorrecta practicada durante los últimos 30 años que a la falta de tratamiento preventivo en los individuos infectados (168).

La tuberculosis es la única infección común relacionada con el VIH que es transmisible de persona a persona, incluyendo la población normal, inmunocompetente. En varios estudios se ha documentado que la prevalencia de una prueba de tuberculina positiva en los contactos de pacientes con tuberculosis e infección por VIH es similar a la prevalencia en los contactos de pacientes con tuberculosis no infectados por VIH (20-30%) (97,103,140). Ultimamente varias comunicaciones han llamado la atención sobre el riesgo de transmisión nosocomial de tuberculosis (120,121,169). Se han indicado diversas medidas de prevención respiratoria frente a pacientes infectados por VIH, cuando están siendo evaluados

por síntomas respiratorios en los hospitales. La inducción de esputo, la broncoscopia o la administración de aerosoles de Pentamidina debe realizarse en áreas adecuadamente ventiladas (170-173). Los enfermos bacilíferos deben mantenerse en aislamiento respiratorio (uso de mascarillas y estancia en una habitación individual bien ventilada) durante, al menos, las dos primeras semanas de tratamiento, por ser éste el período de tiempo que se estima necesario para que revierta la infectividad del paciente (68,126,174).

En los individuos inmunocompetentes con infección tuberculosa latente el tratamiento preventivo con isoniacida reduce la incidencia de la enfermedad en un 54-88% y su efecto beneficioso persiste durante más de 20 años y presumiblemente durante toda la vida (167,175,176). La eficacia de la profilaxis depende principalmente de la cantidad de isoniacida que reciben los pacientes durante el tiempo en el que ésta ha sido prescrita.

Existen datos preliminares que demuestran la eficacia de la profilaxis con isoniacida en los pacientes infectados por VIH (119,177,178). De acuerdo con las consideraciones previas realizadas por los CDC y la ATC, el Grupo Español de Trabajo sobre Tuberculosis, recomienda administrar isoniacida durante 12 meses a los pacientes infectados por VIH con un PPD positivo (≥ 5 mm) independientemente de la edad. Por el contrario, para los individuos inmunocompetentes recomienda administrar isoniacida durante un período de tiempo más corto (6-12 meses) y solamente a los menores de 35 años (103,104,154). La indicación de la profilaxis con isoniacida también se extiende a los individuos infectados por VIH con un PPD negativo que se encuentren anérgicos y tengan un elevado riesgo de infección tuberculosa (PPD positivo previo, lesión apical de aspecto cicatricial, contacto estrecho con enfermo bacilífero) y no hayan recibido tratamiento previamente (34).

La mayoría de los pacientes con SIDA o con infección por VIH avanzada

presentan anergia en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y, en consecuencia, la infección tuberculosa latente puede no detectarse en ellos. Basándose en un estudio de análisis de decisión, expertos de los CDC recomiendan considerar el tratamiento preventivo en personas infectadas por VIH y con anergia cutánea que pertenecen a grupos donde la infección tuberculosa es endémica (34). Estos mismos expertos indican que, actualmente, es prioritario definir con mayor precisión el riesgo de tuberculosis de las personas infectadas por VIH que se encuentran anérgicas y viven en lugares con diferente prevalencia de infección tuberculosa.

El cumplimiento de la quimioprofilaxis por parte de algunos individuos infectados por VIH, principalmente adictos activos a drogas por vía parenteral, es, a menudo, irregular e incompleto. En estos casos es deseable una mayor supervisión del tratamiento por parte de personal sanitario o familiares del paciente (103,118,124,126,178). Para mejorar esta situación se están ensayando pautas cortas de profilaxis con dos o tres fármacos que reduzcan el tiempo de tratamiento manteniendo la misma eficacia (168,179).

La vacuna con bacilos vivos atenuados (BCG) está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos adultos por el elevado riesgo de diseminación de la infección por cepas vacunales (180-182).

II. OBJETIVOS

II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

1. JUSTIFICACION

La tuberculosis constituye un problema sanitario de extraordinaria magnitud en España. Alrededor de un tercio de la población se encuentra infectada por *M. tuberculosis* y se estima que anualmente desarrollan la enfermedad 30 personas por cada 100.000 habitantes. La importancia de la tuberculosis radica en que es una enfermedad transmisible de persona a persona, pero al mismo tiempo prevenible y curable, si se diagnostica y trata adecuadamente.

Los pacientes infectados por VIH presentan una mayor incidencia de enfermedad tuberculosa que la población general. En el hospital Gregorio Marañón más del 60% de los pacientes con SIDA habían desarrollado tuberculosis en el curso de la infección por VIH. Diversos grupos de investigadores de dentro y fuera de nuestro país han comunicado, asimismo, un gran aumento de casos de tuberculosis entre los individuos infectados por VIH. Por otra parte, la tuberculosis diseminada es una de las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA cuya declaración oficial es más frecuente (18% de los pacientes infectados por VIH en la Comunidad Autónoma de Madrid). Dada la gran magnitud del problema de la tuberculosis en estos pacientes, es necesario intensificar las medidas encaminadas a su control. Estas medidas consisten básicamente en el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad activa y la prevención de la misma en los individuos que presentan el mayor riesgo de desarrollarla.

Los individuos con mayor riesgo de desarrollar tuberculosis son aquellos que presentan una infección latente por *M. tuberculosis*. La prueba de la tuberculina nos permite identificar a los individuos con infección tuberculosa. Sin embargo, una proporción significativa de los individuos infectados por VIH,

principalmente los que presentan un estado de inmunodeficiencia más avanzado, no responde a la tuberculina (ni a otros antígenos de hipersensibilidad cutánea retardada), aunque se encuentre infectada por *M. tuberculosis*. Es totalmente previsible que en áreas donde la infección tuberculosa es endémica, la enfermedad se desarrolle también en individuos que nunca han respondido a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, porque éstas se han realizado tardíamente en el curso de su infección por VIH. Se requieren estudios que evalúen el riesgo de desarrollo de tuberculosis en los pacientes infectados por VIH que no responden a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. La mayor parte de la información referente a esta cuestión proviene de estudios realizados en Norteamérica, donde la infección tuberculosa es poco prevalente, por lo que la extrapolación de dichos resultados puede no ser válida.

La evaluación de la anergia en las sujetos infectados por VIH presenta, en el momento actual, ciertas dificultades. El estudio mediante las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada no se encuentra bien estandarizado, ni siquiera en los individuos inmunocompetentes. Es necesario definir el número y tipo de antígenos a emplear. Existen pocos estudios que hayan abordado este tema.

En los individuos inmunocompetentes está bien documentado que el tratamiento preventivo con isoniacida reduce sustancialmente la incidencia de enfermedad tuberculosa en los individuos PPD-positivo. Aunque existen datos preliminares que apuntan hacia una eficacia similar de la isoniacida en los individuos infectados por VIH, se requieren más trabajos que evalúen dicha eficacia.

Por último, un mayor conocimiento sobre el momento y la forma de presentación de la tuberculosis en los individuos infectados por VIH facilitaría el diagnóstico de la misma. Se ha dicho que la tuberculosis ocurre en estadios relativamente precoces de la infección por VIH, con anterioridad a las infecciones

oportunistas definitorias del SIDA, y se ha insistido en una asociación entre el estado inmunitario y la forma clínica de tuberculosis. Sin embargo, en la mayoría de los estudios los pacientes analizados tenían pocos síntomas en relación con la infección por VIH o, por el contrario, ya habían desarrollado el SIDA.

2. OBJETIVOS

Las diversas cuestiones planteadas nos han impulsado a realizar el presente trabajo con los siguientes objetivos:

1. Conocer el valor de la positividad de la prueba de tuberculina, en relación con otras pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, para el diagnóstico de la infección y la enfermedad tuberculosa en los pacientes infectados por VIH atendidos en nuestro hospital.

2. Intentar, en base a los resultados obtenidos, una simplificación del estudio del estado de anergia en las personas infectadas por VIH que permita su uso rutinario en la práctica clínica.

3. Valorar el riesgo de desarrollo de tuberculosis en los pacientes infectados por VIH según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y según el factor de riesgo para la adquisición del VIH, a fin de determinar lo adecuado de las recomendaciones actuales sobre quimioprofilaxis.

4. Conocer el valor protector de la isoniacida en los pacientes infectados por VIH.

5. Evaluar la relación existente entre el estado inmunitario del paciente y el momento y la forma de presentación de la tuberculosis.

III. MATERIAL Y METODOS

1. EL HOSPITAL

El estudio ha sido realizado en el hospital Gregorio Marañón de Madrid. Este hospital se encuentra en la zona sur de la ciudad y atiende a una población de alrededor de 800.000 habitantes. Tiene una capacidad de hospitalización de 2.200 camas aproximadamente. En él se imparte docencia pregraduada, en la red de hospitales de la Universidad Complutense de Madrid, y postgraduada, a médicos residentes de las diferentes especialidades. Este hospital es el centro de referencia del hospital Penitenciario de Madrid.

El nivel socioeconómico de la población atendida en el hospital es medio-bajo. Una parte significativa de la población juvenil que acude al hospital es consumidora habitual de drogas por vía parenteral y presenta una elevada prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El hospital Gregorio Marañón es el hospital de la Comunidad de Madrid que ha declarado el mayor número de casos de SIDA. Desde 1981 hasta el 30 de Junio de 1993, en nuestro hospital se ha atendido aproximadamente al 20% de los 4.739 casos de SIDA ocurridos en la Comunidad de Madrid (183).

2. POBLACION DE ESTUDIO

En este estudio se han incluido todos los individuos infectados por VIH a los que se realizó un estudio inmunológico en el período comprendido entre Diciembre de 1985 y Agosto de 1989. En todos los casos la infección por VIH se documentó mediante dos pruebas de ELISA y una prueba confirmatoria (Western Blot). Durante el período de tiempo mencionado, se solicitaba un estudio inmunológico a todos los pacientes infectados por VIH que ingresaban en

el hospital o que eran atendidos en las consultas externas del mismo. Sólo fue excluido del estudio un escaso número de pacientes cuyo estudio inmunológico no estaba completo, por lo que los pacientes que han sido analizados constituyen la mayoría de los pacientes atendidos en el hospital entre Diciembre de 1985 y Agosto de 1989.

3. ESTUDIO INMUNOLOGICO

Los datos inmunológicos de los pacientes se obtuvieron mediante la consulta a un registro del Servicio de Inmunología del hospital. El estudio inmunológico practicado a los pacientes consistió en la realización de unas pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y un estudio de poblaciones linfocitarias.

A. Hipersensibilidad cutánea retardada

Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada incluyeron una prueba de tuberculina y un estudio de anergia con dos antígenos. Los antígenos utilizados fueron, junto con el derivado proteico purificado (PPD), la candidina o extracto de *Candida albicans* (C) y la estreptoquinasa-estreptodornasa (SK-SD). La inoculación de los tres antígenos se realizó mediante el método Mantoux, consistente en la administración intradérmica de 0,1 ml de un antígeno disuelto en suero salino fisiológico. Se emplearon dosis crecientes de los 3 antígenos: tuberculina (2, 5 y 25 unidades de RT-23, equivalente a 5, 10 y 50 UT de PPD), candidina (en dilución 1:100 y 1:10) y estreptoquinasa-estreptodornasa (4, 40 y 100 unidades). La lectura de las pruebas cutáneas fue efectuada por personal entrenado del Servicio de Inmunología a las 48-72 horas de la administración de los antígenos. Se consideró positiva la prueba de la tuberculina cuando en el lugar

de inoculación del antígeno se formaba una induración, que medida en el eje transversal del antebrazo, alcanzaba al menos 5 milímetros. Los resultados de la prueba con candidina y estreptoquinasa-estreptodornasa se consideraban positivos cuando la induración era igual o superior a 2 mm.

Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada se repitieron con dosis crecientes de antígeno sólo cuando no se obtenía respuesta utilizando la dosis menor de los tres antígenos. Por tanto, si con la dosis menor de los tres antígenos (2 U PPD RT-23, 1:100 C y 4 U SK-SD) la respuesta cutánea era negativa, se repetía la prueba empleando una dosis mayor de los tres antígenos (5 U PPD RT-23, 1:10 C y 40 U SK-SD). Si la respuesta cutánea era nuevamente negativa se repetía una tercera prueba utilizando una dosis aun mayor de PPD (25 U PPD RT-23) y de SK-SD (100 U).

Los pacientes eran considerados como pacientes PPD-positivo si respondían positivamente a la dosis de 2 U RT-23 de PPD, independientemente de la respuesta a los otros dos antígenos.

Se consideró que un paciente era PPD-negativo no anérgico, o simplemente paciente PPD-negativo, cuando no respondía a la dosis de 2 U RT-23 de PPD, pero respondía a alguno de los otros dos antígenos a cualquiera de las dosis empleadas o a la dosis de 5 U o 25 U RT-23 de PPD.

Se calificó como paciente PPD-negativo anérgico, o simplemente paciente anérgico, a aquél que no respondió a ninguno de los tres antígenos (PPD, C, SK-SD) a ninguna de las dosis empleadas. La mayoría de los pacientes anérgicos fueron evaluados con todas las dosis de los tres antígenos.

Además, a una parte significativa (25-30%) de los pacientes se le repitió todo el conjunto de pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada unos meses

después del momento de su inclusión. La repetición de las pruebas se realizó a intervalos variables de tiempo, en una o más ocasiones, dependiendo del criterio del médico responsable de cada paciente.

Esta repetición de las pruebas permitió conocer la existencia de conversiones (positivizaciones) y reversiones (negativizaciones) de la prueba de tuberculina. La conversión del PPD se documentó cuando, tras un PPD inicialmente negativo, se obtenía un PPD positivo unos meses o años después. El fenómeno contrario, la reversión del PPD, ocurría cuando el paciente PPD-positivo perdía la capacidad de respuesta a la tuberculina unos meses o años después de la prueba inicial.

La mayor parte de las veces, la prueba de tuberculina se repitió en un intervalo de tiempo superior a un año, con lo que en la mayoría de los casos se pudo descartar la existencia de un fenómeno "booster" en la respuesta de la tuberculina. Este fenómeno de refuerzo se documenta cuando tras un resultado negativo del primer PPD, con la repetición de un segundo PPD una o dos semanas más tarde se obtiene un resultado positivo. Esta positividad no significa una verdadera conversión de la tuberculina, sino que la segunda prueba, mediante el fenómeno refuerzo, pone de manifiesto un antiguo PPD-positivo.

La repetición de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada a lo largo del tiempo también permitió estudiar la variación del conjunto de los tres antígenos y su relación con el recuento de células CD4.

B. Poblaciones linfocitarias

El estudio de las poblaciones linfocitarias se practicó al mismo tiempo que las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. La medición de las poblaciones

linfocitarias a los pacientes, fundamentalmente linfocitos CD4 y linfocitos CD8, se realizó en el laboratorio de Inmunología siguiendo un aislamiento secuencial de la sangre del paciente. En un primer paso se extraían las células mononucleares de la sangre periférica mediante centrifugación por gradiente de densidad (Ficoll-Hypaque). Posteriormente, se cuantificaban las distintas subpoblaciones de linfocitos T por inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales de la serie T (Becton-Dickinson, Mountain View, California, USA) y por citometría de flujo (FACScan, Becton Dickinson). El número absoluto de linfocitos T se calculaba a partir de la fórmula y recuento leucocitarios de sangre periférica.

Cada vez que se repetían las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada a lo largo del tiempo, se realizaba la medición de poblaciones linfocitarias. En otras ocasiones, la medición de las poblaciones linfocitarias se practicó independientemente de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, según criterio del médico responsable del paciente. El análisis del recuento de células CD4 a lo largo del tiempo ayudó a conocer la evolución de la inmunodeficiencia asociada al VIH y a interpretar las conversiones y reversiones de la prueba de tuberculina y del resto de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Se consideró que el recuento de células CD4 era coincidente con el diagnóstico de tuberculosis cuando se realizó en el intervalo de tres meses alrededor de la fecha de diagnóstico.

4. SEGUIMIENTO CLINICO

La fecha de inclusión de cada paciente en el estudio fue la fecha en la que se le realizó el primer estudio inmunológico. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta la documentación del desarrollo de tuberculosis, la muerte del

paciente o hasta el 31 de Diciembre de 1991. Se consideraba que el seguimiento era incompleto cuando se perdía antes de alcanzar alguno de los supuestos anteriores o antes del 31 de Junio de 1991. El tiempo de seguimiento para cada paciente comprende el tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha del final del estudio o, en su caso, la fecha de su pérdida.

Los datos demográficos (edad, sexo) de todos los pacientes incluidos en el presente estudio se recogieron al mismo tiempo que el estudio inmunológico en el registro del Servicio de Inmunología.

La información referente a la forma de adquisición de la infección por VIH se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Por el carácter retrospectivo del estudio, hemos considerado el factor de riesgo que figuraba en la historia clínica del paciente. Se han agrupado los distintos factores de riesgo en tres grupos: la adicción a drogas por vía parenteral, la homo-bisexualidad y un grupo heterogeneo con diversos factores de riesgo. Se acordó que los pacientes que tuvieran simultáneamente antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral y de homo-bisexualidad fueran incluidos en el grupo de adictos a drogas por vía parenteral. El motivo de que estos pacientes se incluyeran en el grupo de adictos a drogas por vía parenteral es porque, en relación con el desarrollo de tuberculosis, la drogadicción es un factor de riesgo más importante que la homo-bisexualidad. La inclusión de los pacientes en los tres grupos mencionados facilitó su posterior análisis.

La revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (pacientes con estudio inmunológico) se realizó con el objetivo fundamental de documentar un episodio de tuberculosis en algún momento de su evolución clínica. Se identificó a los pacientes con antecedente de tuberculosis previamente a su inclusión en el estudio. Los pacientes que no tenían antecedente de tuberculosis, fueron investigados para conocer si desarrollaron tuberculosis en

algún momento del período de estudio.

De los pacientes que desarrollaron tuberculosis, se recogieron datos sobre la fecha en que ocurrió el episodio y el estadio clínico asociado a la infección por VIH en el momento del diagnóstico.

Teniendo en cuenta la fecha de desarrollo de la tuberculosis se calculó el tiempo de desarrollo de la misma a partir de la fecha de realización de la primera prueba de hipersensibilidad cutánea retardada o fecha de inclusión en el estudio.

En cuanto al estadio clínico de la infección por VIH, se especificó si el paciente había sido diagnosticado de SIDA previamente o simultáneamente al episodio de tuberculosis. Los casos de SIDA se identificaron siguiendo los criterios de los CDC, según su revisión de 1987, y se anotó, en cada caso, la infección oportunista o neoplasia que definieron la enfermedad (40).

Según el criterio diagnóstico utilizado, la tuberculosis se clasificó como probable o de certeza. Se consideró que la tuberculosis era probable si existía una evidencia clínico-radiológica (sintomatología e imagen radiológica compatibles con tuberculosis) y/o histológica (demostración de granulomas en el estudio anatomopatológico) de enfermedad tuberculosa, todo ello en el contexto de una respuesta clínica favorable al tratamiento antituberculoso exclusivo. Para el diagnóstico de tuberculosis de certeza era condición indispensable el crecimiento e identificación de *M. tuberculosis* en el cultivo de alguna de las muestras.

Dependiendo de su localización, la tuberculosis se clasificó en tuberculosis pulmonar exclusiva, extrapulmonar exclusiva o con afectación mixta. En el último supuesto se consideró la tuberculosis con afectación simultánea de dos órganos no contiguos, incluyendo el pulmón.

En los casos de tuberculosis pulmonar en los que se dispuso de una radiografía de tórax, se anotaron las alteraciones radiológicas que se observaron en la misma: existencia o no de infiltrados parenquimatosos, adenopatías intratorácicas, cavidades o derrame pleural. De los infiltrados parenquimatosos se describieron sus características y localización.

Se investigó si los pacientes habían recibido profilaxis con isoniacida previamente a su inclusión en el estudio o durante el mismo. En caso afirmativo, se anotó la duración del tratamiento profiláctico y el período de observación postprofilaxis. Para cada paciente, el tiempo de observación postprofilaxis fue el tiempo comprendido entre la fecha de finalización de la profilaxis y la fecha del final del seguimiento.

En los pacientes en los que se documentó su fallecimiento durante el período de estudio, la fecha del mismo supuso el final del seguimiento de estos pacientes.

5. FUENTES DE INFORMACION

Las fuentes de información consultadas para la obtención de datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio fueron múltiples. La obtención de información a partir de diferentes orígenes sirvió para contrastar y ampliar dicha información. El grueso de la información se obtuvo en el archivo central de historias clínicas del hospital. El Personal del archivo nos facilitó la revisión del historial médico de cada paciente, en el que constan todos los ingresos que ha presentado el paciente y todas las revisiones que se le han realizado en las consultas externas del hospital.

La información referente al desarrollo de tuberculosis obtenida mediante

la revisión de las historias clínicas se contrastó con los resultados recogidos en el libro de registros del Laboratorio de micobacterias del Servicio de Microbiología del hospital. Al mismo tiempo, con la información del Laboratorio de micobacterias se completaron los datos sobre el origen de las muestras que habían resultado positivas en cada paciente.

La información relativa al diagnóstico de SIDA, así como la enfermedad definitiva del mismo, en los pacientes del estudio se pudo confirmar y ampliar con la colaboración del Departamento de Epidemiología de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Por último, el seguimiento clínico de los pacientes se amplió mediante la consulta a las Unidades de Enfermedades Infecciosas-VIH de tres hospitales que atienden a una parte muy importante de los individuos infectados por VIH de la ciudad. Algunos de los pacientes estudiados, principalmente los adictos a drogas por vía parenteral, presentan una gran cantidad de ingresos hospitalarios que no siempre tienen lugar en el mismo hospital. De ahí el interés de intentar recoger toda la información clínica posible sobre estos pacientes en distintos centros hospitalarios. Los hospitales visitados fueron el Ramón y Cajal, el Doce de Octubre y el Carlos III de Madrid.

6. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

A. MODELO DE FICHA

La ficha de recogida de datos que se expone a continuación se ha cumplimentado con cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH

IDENTIFICACION

Nombre y apellidos:

Nº H. Clínica:

DATOS DEMOGRAFICOS

1. Edad

2. Sexo 1. Hombre 2. Mujer

FACTOR DE RIESGO

3. F. riesgo 1. ADVP 2. Homo/bisexual 3. Otro

ANTECEDENTES

4. Tuberculosis 1. Sí 2. No

5. Profilaxis INH 1. Sí 2. No

PRUEBA DEL PPD

6. Fecha:

7. Dosis 1. 2 U 2. 5 U 3. 25 U

8. Diámetro (mm) 1. 2. 3.

9. PPD cualitativo 1. Pos. 2. Neg.

PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA

Candidina

10. Dosis 1. 1:10 2. 1:100

11. Respuesta 1. Pos. 2. Neg. 1. Pos. 2. Neg.

Estreptoquinasa-estreptodornasa

12. Dosis 1. 4 U 2. 40 U 3. 100 U

13. Respuesta 1. Pos. 2. Neg. 1. Pos. 2. Neg. 1. Pos. 2. Neg.

14. Resultado de PHCR 1. No anérgico 2. Anérgico

RECUESTO DE CELULAS CD4

15. CD4 (%) 16. CD4 (Absoluto)

PROFILAXIS CON ISONIACIDA

17. Realizada 1. Sí 2. No

18. Fecha: 19. Duración (Meses)

DESARROLLO DE TUBERCULOSIS ACTIVA

20. Desarrollo de TBC 1. Sí 2. No
21. Tiempo de seguimiento (Meses)
22. Diagnóstico 1. Probabilidad 2. Certeza
23. Localización 1. Pulmonar 2. Extrapulmonar 3. Ambos
24. Estadio de la infección por VIH
1. SIDA previo 2. SIDA concomitante 3. No SIDA

RADIOLOGIA

25. Resultado 1. Rx normal 2. Rx anormal
26. Adenopatías 1. Hiliar 2. Mediastínica 3. Ambas
27. Infiltrado focal 1. L. superior 2. L. medio 3. L. inferior
28. Infiltrado difuso 1. Intersticial 2. Miliar 3. Intersticio-alveolar
29. Cavitación 1. Sí 2. No
30. D. Pleural 1. Sí 2. No

MUESTRAS

31. Pulmón 1. Esp. 2. LBA 3. PTT 4. CT 5. Biop. 6. L. Pleu.
32. Extrapulmonar 1. Ori. 2. Ga. 3. M.O. 4. B. Hep. 5. P. Esp
6. Hem. 7. LCR 8. Otros

RECuento DE CELULAS CD4 EN TBC

33. CD4 (%)
34. CD4 (Absoluto)

PRUEBAS DE HCR EN TBC

35. Resultado: 1. PPD + 2. PPD- 3. Anérgico

CONCLUSION DEL SEGUIMIENTO

36. Fecha:
37. Causa: 1. TB 2. Muerte 3. Pérdida 4. 31-12-91
38. Duración total seguimiento (Meses)

B. CRITERIOS PARA LA CUMPLIMENTACION DE LA FICHA

A continuación se describen los criterios utilizados en la cumplimentación de la ficha de recogida de datos.

a. IDENTIFICACION

En este apartado se recogieron los datos personales del paciente. Estos datos permitirían, en caso necesario, la localización del mismo.

b. DATOS DEMOGRAFICOS

1. Edad. Se relleno anotando, en código de dos cifras, la edad del paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

2. Sexo. Se marcó la casilla correspondiente según se tratara de un hombre o una mujer.

c. FACTOR DE RIESGO

3. F. Riesgo. Se anota en la casilla correspondiente el factor de riesgo para la adquisición de la infección por VIH. Los pacientes con antecedente simultáneo de adicción a drogas por vía parenteral y homo-bisexualidad se incluyeron dentro del grupo ADVP.

3.1. ADVP. Si se recogía el antecedente de consumo de drogas (heroína, cocaína...) por vía parenteral.

3.2. Homo/bi. Si se recogía el antecedente de práctica de relaciones sexuales de tipo homosexual o bisexual.

3.3. Otro. En caso de que figurara otro factor diferente a los dos previamente

comentados, éste se especificaba, en caso contrario, se anotaba como factor de riesgo desconocido. Los factores de riesgo que se incluyeron en este apartado fueron: la práctica de relaciones heterosexuales promiscuas, la recepción de sangre o hemoderivados contaminados y los accidentes laborales del personal sanitario con agujas contaminadas.

d. ANTECEDENTES

4. Tuberculosis. Se rellenó la casilla 1 si en la historia clínica del paciente figuraba el diagnóstico de tuberculosis cierta o probable en algún momento previo a su entrada en el estudio. En caso negativo o en ausencia de esta información se rellena la casilla 2.

5. Profilaxis con Isoniacida. Se rellenó la casilla 1 cuando se recogía el antecedente de haber recibido isoniacida previamente a su inclusión en el estudio. En caso contrario, se rellenó la casilla 2.

e. PRUEBA DEL PPD

6. Fecha. Se anotó la fecha de la primera prueba de hipersensibilidad cutánea retardada realizada al paciente en el momento de su inclusión.

7. Dosis. Según la dosis de PPD administrada (2 U, 5 U, 25 U) se marcó la casilla 1, 2 o 3, respectivamente.

8. Diámetro. Se anotó el diámetro de induración del PPD máximo en mm de induración del PPD. En el registro de Inmunología sólo figuraban los mm de las pápulas superiores o iguales a 5 mm. Si no existía pápula o no alcanzaba ese valor se refería como negativo o 0 mm.

9. PPD cualitativo. Si el paciente era PPD-positivo se marcó la casilla 1 y si era PPD-negativo la casilla 2.

f. PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA

Candidina

10. Dosis. Según la dilución de candidina administrada (1:10, 1:100) se marcó la casilla 1 ó 2, respectivamente.

11. Respuesta. En caso de respuesta positiva ($\geq 2\text{mm}$) a la candidina, se marcó la casilla 1, en caso contrario la 2.

Estreptoquinasa-Estreptodornasa

12. Dosis. Según la dosis de la estreptoquinasa-estreptodornasa (4, 40, 100 U) se marcó la casilla 1, 2 ó 3, respectivamente.

13. Respuesta. En caso de respuesta positiva ($\geq 2\text{mm}$) a la estreptoquinasa-estreptodornasa, se marcó la casilla 1, en caso contrario la 2.

14. Resultado de PHCR. Si el paciente no era anérgico, es decir respondía al menos a uno de los antígenos a cualquiera de las dosis, se rellenó la casilla 1. Si el paciente no respondía a ningún antígeno se rellenó la 2.

g. RECUENTO DE CELULAS CD4

15. CD4 (%). Se anotó el porcentaje, en código de dos cifras, de células CD4 determinado en el momento de su inclusión en el estudio.

16. CD4 (Absoluto). Se anotó el número absoluto de células CD4 obtenido a partir del porcentaje y el número total de linfocitos.

En los casos en los que se repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el recuento de células CD4 en un período de tiempo variable después de la inclusión se rellenaron los apartados f y g tantas veces como se hubieran repetido. Además, se anotó el número de meses transcurrido entre las pruebas.

h. PROFILAXIS CON ISONIACIDA

17. Realizada. Se marca la casilla 1 en caso de que el paciente haya recibido profilaxis con isoniacida durante un mínimo de 9 meses. En caso contrario se marca la casilla 2.

18. Fecha. Se anotó la fecha en que se inició la profilaxis con isoniacida.

19. Duración. Se anotaron los meses de profilaxis (9 ó 12 meses).

i. DESARROLLO DE TBC ACTIVA

20. Desarrollo de TBC. Se rellenó la casilla 1 cuando el paciente fue diagnosticado de tuberculosis en cualquier momento a partir de su inclusión en el estudio. En caso contrario se rellenó la casilla 2.

21. Tiempo de seguimiento. Se anotó el número de meses comprendido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de diagnóstico de tuberculosis. En los casos en que el episodio de tuberculosis coincidió con el momento de inclusión en el estudio se anotó un cero.

22. Criterio diagnóstico. Según los elementos utilizados en el diagnóstico de tuberculosis, se rellenó una de las 2 casillas siguientes:

22.1. Probabilidad. Cuando existió evidencia clínico-radiológica y/o histológica de enfermedad tuberculosa, junto con la demostración de una respuesta clínica favorable al tratamiento antituberculoso exclusivo.

22.2. Certeza. Fue condición indispensable para el diagnóstico de certeza la identificación en cultivo de *M. tuberculosis*.

23. Localización. Según el lugar de afectación de la tuberculosis, se rellenó una de las siguientes casillas:

23.1 Pulmón. En los casos en que sólo existieron datos de afectación pulmonar, independientemente de que se intentara o no documentar la tuberculosis a nivel extrapulmonar.

23.2 Extrapulmonar. Cuando existió confirmación histológica y/o microbiológica en algún órgano extrapulmonar.

23.3. Ambas. Cuando la tuberculosis tuvo simultáneamente una localización pulmonar y extrapulmonar.

24. Estadio de la infección por VIH. En los casos en que el paciente hubiera sido diagnosticado de SIDA antes de la fecha de diagnóstico de la tuberculosis o simultáneamente a la misma, se rellenó la casilla 1 ó 2, respectivamente. En caso contrario, se rellenó la casilla 3.

j. RADIOLOGIA

25. Resultado RX. Cuando la radiografía de tórax era normal se rellenó la casilla 1 y cuando era anormal la casilla 2.

26. Adenopatías. Dependiendo de la localización de las adenopatías intratorácicas (hiliar, mediastínica o ambas) se marcó la casilla 1, 2 ó 3, respectivamente.

27. Infiltrado focal. En relación con el lugar de aparición del infiltrado focal (lóbulo superior, medio o inferior) se rellenó la casilla 1, 2 ó 3, respectivamente.

28. Infiltrado difuso. Dependiendo del tipo de infiltrado difuso (intersticial, miliar o intersticio-alveolar) se marcó la casilla 1, 2 ó 3, respectivamente.

29. Cavitación. Cuando existía una cavidad a nivel de parénquima pulmonar se rellenó la casilla 1. En caso contrario la casilla 2.

30. Derrame pleural. Ante la presencia de derrame pleural se rellenó la casilla 1. En caso contrario la casilla 2.

k. MUESTRAS. Este apartado se rellenó en los casos de tuberculosis diagnosticados de certeza.

31. Pulmón. Según el tipo de muestra respiratoria en que se documentó crecimiento de *M. tuberculosis*, se marcó la casilla correspondiente: esputo, lavado broncoalveolar, punción transtraqueal y cepillo telescópado.

32. Extrapulmonar. En los casos de tuberculosis extrapulmonar de certeza se anotó la casilla correspondiente al lugar en que se obtuvo un crecimiento de *M. tuberculosis*: orina, ganglio, M. ósea, B. hepática, P. esplénica, sangre y LCR.

I. RECUESTO DE CELULAS CD4

33. CD4 (%). Se rellenó con el porcentaje, en código de dos cifras, de células CD4 obtenido dentro de los tres meses del diagnóstico de tuberculosis.

34. CD4 (Absoluto). Se rellenó con el número absoluto de células CD4 obtenido dentro de los tres meses del diagnóstico de tuberculosis, calculado a partir del porcentaje de células CD4 y el número total de linfocitos.

m. PRUEBAS DE HCR EN TBC

35. Resultado. Según el resultado de la prueba de tuberculina y del resto de pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada (PPD-positivo, PPD-negativo o anérgico) en el momento del diagnóstico de tuberculosis, se marcó la casilla 1, 2 ó 3, respectivamente.

n. CONCLUSION DEL SEGUIMIENTO

36. Fecha. Se anotó la fecha de final de estudio.

37. Causa. Según el motivo de interrupción del seguimiento (desarrollo de tuberculosis, muerte del paciente, pérdida del paciente o seguimiento hasta el 31 de Diciembre de 1991), se marcó la casilla 1, 2 , 3 ó 4, respectivamente.

38. Duración total del seguimiento. Se anotó el número de meses comprendido entre la fecha de inclusión y la fecha de final de estudio.

7. INFORMATIZACION Y TRATAMIENTO ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó mediante la introducción de los datos en un ordenador Tandon MS-DOS Versión 3.3 y su procesamiento con el paquete estadístico SIGMA 4.0.

La estadística descriptiva en las variables cuantitativas se realizó mediante la determinación de las medias, desviación estándar, mediana, rango, valor máximo y valor mínimo.

Para la comparación de dos variables cualitativas se empleó la prueba del Chi-cuadrado, efectuando, si se estimaba necesaria, la corrección de Yates. En casos de muestras pequeñas se ha aplicado la prueba exacta de Fisher.

Se ha aplicado el test de la t de Student para el estudio de las medias de dos muestras independientes y con distribución normal. Cuando las muestras no eran homogéneas o cuando el número de pacientes incluidos era pequeño, se empleó un test no paramétrico, U de Mann Whitney. Para la comparación de tres variables cuantitativas se ha utilizado el test de Newman-Keuls de múltiple rango.

La incidencia (en número de casos por cien pacientes-año) de tuberculosis en cada grupo se ha calculado dividiendo el número de pacientes con tuberculosis de cada grupo por el tiempo total de seguimiento en ese grupo. La comparación de la incidencia de tuberculosis entre los grupos se realizó utilizando el test de Chi-cuadrado.

Se han considerado indicativos de significación estadística los valores de p inferiores a 0.05.

Se estudiaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de la prueba de la tuberculina, en base al teorema de Bayes (184).

La sensibilidad se define como la probabilidad de que una prueba sea positiva si la enfermedad está presente. Se obtendrá dividiendo los verdaderos positivos entre el total de enfermos.

La especificidad es la probabilidad de que una prueba sea negativa, si no hay enfermedad. Se podrá calcular dividiendo los verdaderos negativos entre el total de sanos.

El valor predictivo positivo es la probabilidad de que el sujeto esté realmente enfermo, si la prueba es positiva. Se obtendrá dividiendo el número de verdaderos positivos entre el total de positivos.

El valor predictivo negativo es la probabilidad de que el sujeto no esté enfermo, si la prueba es negativa. Se podrá calcular dividiendo los verdaderos negativos entre el total de negativos.

IV. RESULTADOS

1. HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

A. Características demográficas de los pacientes

Los datos demográficos de los 706 pacientes estudiados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes estudiados

Edad (años)	
Media \pm DT	27,7 \pm 6,0
Sexo	
Hombres	546 (77%)
Mujeres	160 (23%)
Factor de riesgo	
ADVP*	613 (87%)
Homo/bisexualidad	45 (6%)
Otros	48 (7%)
Recuento CD4 ($\times 10^6/L$)	
Mediana	441
Rango	4-2777

*ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral. DT: desviación típica

El 77% de los pacientes eran varones. La mayoría (87%) eran adictos a drogas por vía parenteral, un 6% tenían prácticas homo-bisexuales y un 7% tenían otros factores de riesgo. La adquisición del VIH en las 48 personas con otros factores de riesgo fue: transmisión heteresexual en 27 casos, transfusión de sangre o hemoderivados en 11 casos, accidente laboral en un caso y desconocida en los 9 casos restantes.

La mediana de células CD4 en los 706 pacientes fue de 441 $\times 10^6/L$.

B. Resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

En el momento de inclusión en el estudio se realizó una prueba de hipersensibilidad cutánea retardada utilizando dosis crecientes de tres antígenos: candidina (C), estreptoquinasa-estreptodornasa (SK-SD) y tuberculina (PPD).

De los 706 pacientes, 484 (69%) respondieron al menos a uno de los tres antígenos (pacientes no anérgicos) y 222 (31%) no respondieron a ningún antígeno (pacientes anérgicos). Estos resultados se representan en la Figura 1.

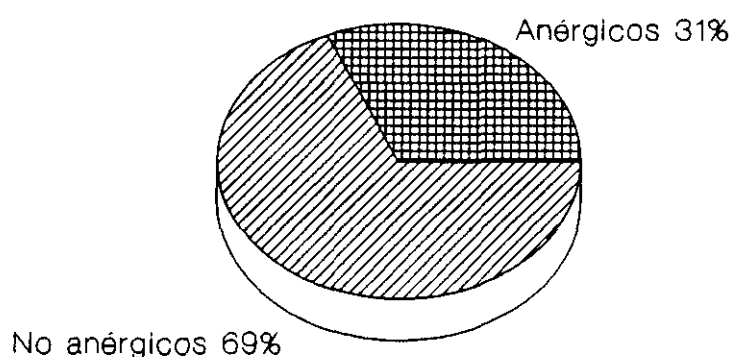


Figura 1. Distribución de pacientes según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

a. Pacientes no anérgicos

De los 484 pacientes que respondieron a alguno de los tres antígenos, independientemente de la dosis de antígeno empleada (respuesta global), la tuberculina fue positiva en 278 (57%) casos, la candidina en 283 (58%) y la estreptoquinasa-estreptodornasa en 85 (18%).

La siguiente tabla desglosa la proporción de pacientes que respondieron a cada antígeno según la dosis empleada (menor, intermedia o mayor).

Tabla 2. Respuesta a cada uno de los tres antígenos según la dosis empleada

DOSIS AG	CUALQUIERA	PPD	C	SK/SD
Menor	343	233 (48%)	181 (37%)	63 (13%)
Intermedia	123	27 (5%)	102 (21%)	21 (4%)
Mayor	18	18 (4%)	-	1 (0,2%)
TOTAL	484	278 (57%)	283 (58%)	85 (18%)

AG: Antígeno. Menor (PPD 2 U RT-23, C 1/100, SK-SD 4 U)
 Intermedia (PPD 5 U, C 1/10, SK-SD 40 U)
 Mayor (PPD 25 U y SK-SD 100 U)

Con la **dosis menor** (2 U RT-23 de PPD, 1/100 de C y 4 U de SK-SD), 343 (71%) de los 484 pacientes respondieron al menos a un antígeno: 233 (48%) pacientes respondieron al PPD, 181 (37%) a la C y 63 (13%) a la SK-SD. De los 484 pacientes no anérgicos, 230 (48%) respondieron a uno sólo de los tres antígenos: PPD en 134 (28%), C en 78 (16%) y SK-SD en 18 (4%). Asimismo, 92 (19%) pacientes respondieron simultáneamente a dos antígenos: PPD y C en 68 (14%), PPD y SK-SD en 10 (2%) y C y SK-SD en 14 (3%). Finalmente, 21 (4%) pacientes respondieron simultáneamente a los tres antígenos.

Se documentó una respuesta positiva con la **dosis intermedia** (5 U RT-23 de PPD, 40 U de SK-SD y 1/10 de C) en 123 de los 141 pacientes no anérgicos que no habían respondido con la dosis menor de antígeno. Ello representa una respuesta en el 25% de los 484 pacientes no anérgicos del estudio. En relación con los 484 pacientes no anérgicos, 27 (5%) respondieron al PPD, 102 (21%) a

la C y 21 (4%) a SK-SD. Asimismo se observó que de los 484 pacientes no anérgicos, 98 (20%) respondieron sólo a un antígeno (PPD en 16 (3%), C en 77 (16%) y SK-SD en 5 (1%)), 23 (5%) respondieron simultáneamente a dos antígenos (PPD y C en 9 (2%) y C y SK-SD en 14 (3%)) y , finalmente, 2 (0,5%) respondieron simultáneamente a los tres antígenos.

Con la dosis mayor (25 U RT-23 de PPD y 100 U de SK-SD) respondieron 18 (4%) pacientes no anérgicos que no habían respondido a las dosis menor e intermedia de antígeno: 17 respondieron exclusivamente al PPD y uno simultáneamente al PPD y a SK-SD.

En la siguiente Figura se representan gráficamente estos resultados.

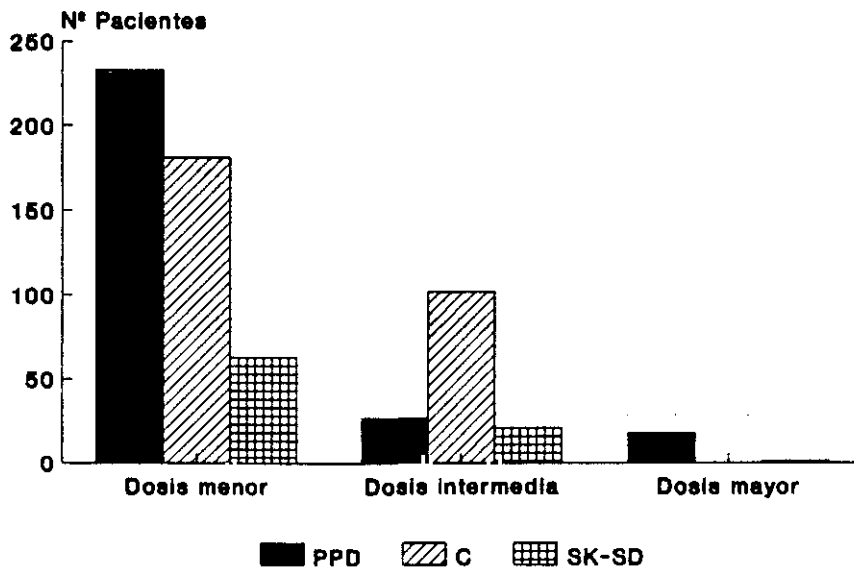


Figura 2. Distribución de pacientes según la dosis y el tipo de antígeno al que respondieron

Para analizar la capacidad inmunógena de cada antígeno por separado, se han tenido en cuenta los pacientes que respondieron a un único antígeno en cada

una de las dosis empleadas (Tabla 3).

Tabla 3. Respuesta a un solo antígeno según la dosis empleada

DOSIS AG	GLOBAL	PPD	C	SK/SD
Menor	230/343 (67%)	134 (39%)	78 (23%)	18 (5%)
Intermedia	98/123 (80%)	16 (13%)	77 (63%)	5 (4%)
Mayor	17/18 (94%)	17 (94%)	-	0 (0%)
TOTAL	345/484 (71%)	167 (48%)	155 (45%)	23 (7%)

El 71% de los 484 pacientes no anérgicos respondió a uno sólo de los tres antígenos. Al aumentar la dosis de los antígenos, la proporción de pacientes que respondieron a un solo antígeno también fue aumentando (67% con la dosis menor, 80% con la dosis intermedia y 94% con la dosis mayor). Es necesario resaltar que sólo un 7% de los 484 pacientes no anérgicos respondió exclusivamente a alguna de las dosis de estreptoquinasa-estreptodornasa.

Por último, con objeto de simplificar el número de dosis de antígeno y de antígenos que deberían emplearse en el estudio de la anergia en estos pacientes, hemos considerado diversas combinaciones de antígenos basadas en los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio.

La administración conjunta de la dosis menor de PPD (2 U RT-23) y la dosis mayor de Candidina (1/10) daría lugar a una respuesta positiva en la gran mayoría (88%) de los pacientes no anérgicos analizados. Utilizando los mencionados antígenos, sólo 57 (12%) pacientes serían identificados como anérgicos sin serlo.

b. Pacientes anérgicos

De los 222 pacientes anérgicos, 165 (74%) recibieron las 3 dosis de antígeno, 13 (6%) recibieron las dosis menor e intermedia de antígeno y a 44 (20%) recibieron sólo la dosis menor de antígeno. Teniendo en cuenta la proporción de pacientes no anérgicos que respondieron a las dosis intermedia (25%) y mayor (4%) de antígeno, sólo 12 de los pacientes categorizados como anérgicos en este estudio podrían tratarse en realidad de pacientes no anérgicos.

C. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en relación con diversas variables

a. Recuento de células CD4

La mediana de células CD4 en los 706 pacientes en el momento de su inclusión en el estudio fue de $441 \times 10^6/L$ (4-2777). El recuento de células CD4 en los 484 pacientes no anérgicos fue significativamente mayor que el recuento en los 222 pacientes anérgicos (591 vs $91 \times 10^6/L$, $p < 0,001$). Se estratificaron los pacientes no anérgicos y anérgicos en base a tres intervalos del recuento de células CD4 (< 200 , 200-500 y > 500) (Tabla 4).

Tabla 4. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según el recuento de células CD4

CD4 ($10^6/L$)	Total (n=706)	No anérgicos (n=484)	Anérgicos (n=222)	p
< 200	213 (30%)	65 (13%)	148 (67%)	<0,001
200-499	178 (25%)	135 (28%)	43 (19%)	<0,05
≥ 500	315 (45%)	284 (59%)	31 (14%)	<0,001

Aunque la mayoría de los pacientes anérgicos presentaba un recuento de células CD4 inferior a 200, el 14% de los mismos tenía un recuento superior a 500. Por otro lado, si bien la mayor parte de los pacientes no anérgicos presentaba un recuento de células CD4 superior a 500, existía un 13% de pacientes no anérgicos con un recuento de células CD4 inferior a 200. En la Figura 3 se representan gráficamente estos resultados.

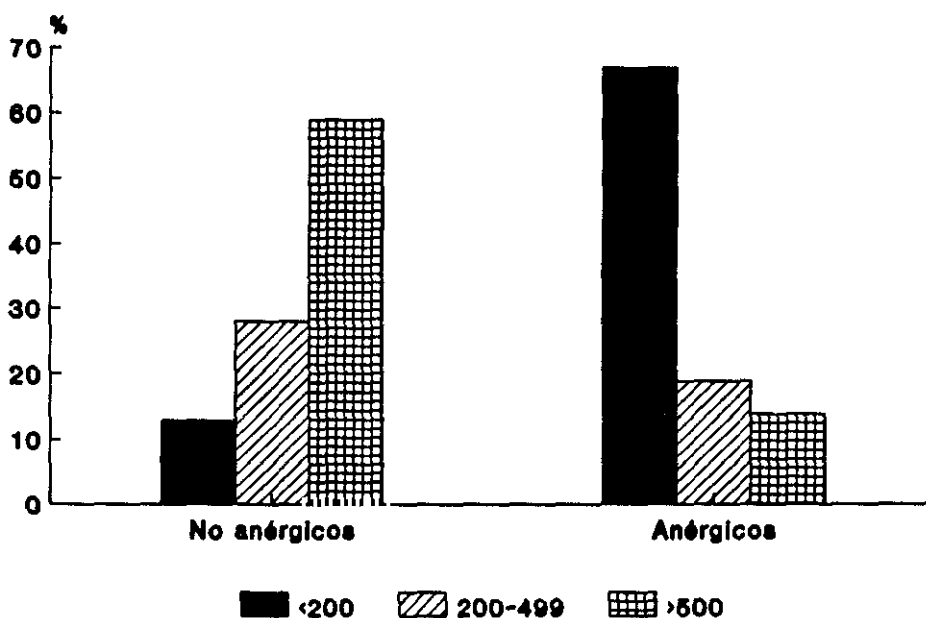


Figura 3. Distribución de pacientes según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el recuento de células CD4

b. Tipo, dosis y número de antígenos

En los pacientes no anérgicos hemos evaluado la relación entre el recuento de células CD4 y la respuesta cutánea según el tipo, la dosis y el número de antígenos con los que se obtuvo la respuesta.

En relación al tipo de antígeno, se evaluaron los 345 pacientes que

respondieron a uno sólo de los tres antígenos, independientemente de la dosis empleada. La mediana de células CD4 de los 23 pacientes que respondieron exclusivamente a la SK-SD ($677 \times 10^6/L$) era mayor que la de los 155 pacientes que respondieron exclusivamente a la C ($565 \times 10^6/L$, $p=0,2$) y que la de los 167 pacientes que respondieron exclusivamente al PPD ($491 \times 10^6/L$, $p=0,05$). Las diferencias se mantuvieron cuando se estratificaron los pacientes que respondieron a cada uno de los tres antígenos en base a tres intervalos del recuento de células CD4 (< 200 , $200-500$ y > 500). Estos resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Respuesta a un solo antígeno de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada según el recuento de células CD4

CD4 ($10^6/L$)	Total (n=345)	PPD (n=167)	C (n=155)	SK/SD (n=23)
< 200	54 (16)	34 (20)	19 (12)	1 (4)
200-499	104 (30)	50 (30)	49 (32)	5 (22)
$\geq 500^*$	187 (54)	83 (50)	87 (56)	17 (74)
Mediana (rango)	536 (6-2777)	491,5 (6-2401)	565 (20-2777)	677 (26-1441)

* $p < 0,05$ PPD vs SK/SD; $p < 0,01$ C vs SK/SD.

Hasta un 20% de los pacientes que respondieron exclusivamente al PPD tenía un recuento de células CD4 inferior a 200 ($p=0,05$ en relación con C y $p < 0,01$ en relación con SK-SD). Por otro lado, el 74% de los pacientes que respondieron exclusivamente a la SK-SD tenía un recuento de células CD4 superior a 500.

En cuanto a la dosis empleada, los pacientes que respondieron a las dosis menor e intermedia de antígeno tuvieron un recuento de células CD4 similar (594,5 y 614 x 10⁶/L, respectivamente). Sin embargo, en ambos fue significativamente superior al obtenido en los pacientes que sólo respondieron a la dosis mayor de antígeno (321,5 x 10⁶/L, p < 0,001).

Finalmente, se observaron diferencias en el recuento de células CD4 según el número de antígenos al que respondieron los pacientes. La mediana de células CD4 fue similar en los pacientes que respondieron a dos o tres antígenos (706 y 679 x 10⁶/L, respectivamente), y en ambos significativamente mayor (p < 0,05) que en los pacientes que respondieron a un solo antígeno (561 x 10⁶/L).

c. Sexo, edad y factor de riesgo

Se compararon los 484 pacientes no anérgicos con los 222 pacientes anérgicos en base al sexo y la edad (Tabla 6).

Tabla 6. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en relación con la edad y el sexo.

	Total (n=706)	No anérgico (n=484)	Anérgico (n=222)	p
Sexo				
Hombres	546 (77%)	367 (76%)	179 (81%)	0,18
Mujeres	160 (23%)	117 (24%)	43 (19%)	
Edad				
media ± DT	27,7 ± 6	27,1 ± 6	28,1 ± 7	0,08

En ambos grupos existía una mayor proporción de hombres que de mujeres (76% y 81%, respectivamente) y los pacientes tenían una edad similar (27,1 años los pacientes no anérgicos y 28,1 años los pacientes no anérgicos).

Por último, se analizó la proporción de pacientes anérgicos y no anérgicos en cada uno de los tres grupos con diferentes prácticas de riesgo para la infección por VIH (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en relación con la práctica de riesgo

Práctica de Riesgo	Total (n=706)	No anérgico (n=484)	Anérgico (n=222)
ADVP	613 (87%)	420 (69%)	193 (31%)
Homo/Bisex	45 (6%)	35 (78%)	10 (22%)
Otros	48 (7%)	29 (60%)	19 (40%)

El grupo de pacientes con diversos factores de riesgo incluía una mayor proporción (40%) de pacientes anérgicos que el grupo de pacientes adictos a drogas por vía parenteral (31%) y que el grupo de pacientes homo-bisexuales (22%). Las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas.

Tampoco se observaron diferencias en la proporción de pacientes anérgicos cuando se compararon los tres grupos tras su estratificación en base a 3 intervalos del recuento de células CD4.

Finalmente se analizó el recuento de células CD4 que presentaban los pacientes según el grupo de riesgo (Tabla 8).

Tabla 8. Recuento de células CD4 según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y la práctica de riesgo

CD4*	Total (n=706)	No anérgico (n=484)	Anérgico (n=222)	p
ADVP	444 (5-2777)	578 (6-2777)	85 (4-1467)	<0,001
Homo/Bisex	505 (22-1484)	631 (25-1484)	79,5 (22-952)	<0,001
Otros	398 (8-1123)	618 (26-1123)	142 (8-518)	<0,001

* mediana (rango)

La mediana del recuento de células CD4 de los 45 pacientes homo-bisexuales es discretamente superior a la de los 613 pacientes ADVP y ésta a su vez es discretamente superior a la de los 48 pacientes con diversas prácticas de riesgo para la adquisición del VIH.

Las diferencias entre estos grupos no fueron estadísticamente significativas.

Al igual que en el conjunto de los 706 pacientes, en cada uno de los tres grupos el recuento de células CD4 de los pacientes no anérgicos fue significativamente superior al de los pacientes anérgicos ($p < 0,001$).

D. Variación de la respuesta cutánea en el tiempo

Hemos analizado la variación de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada a lo largo del tiempo en los pacientes anérgicos y no anérgicos.

a. Negativización

De los 484 pacientes no anérgicos en el momento de su inclusión en el estudio, a 150 pacientes se les repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada al cabo de una mediana de 8 meses (3-38).

Sólo 34 (23%) de los 150 pacientes negativizaron las pruebas cutáneas. El recuento de células CD4 en el momento de inclusión de los 34 pacientes era significativamente menor que el de los restantes 116 pacientes ($p < 0,001$). Asimismo, en los 34 pacientes el recuento de células CD4 en el momento de la negativización ($212,5 \times 10^6/L$) era discretamente inferior al del momento de la inclusión ($283 \times 10^6/L$) (Tabla 9).

Tabla 9. Recuento de células CD4 en los pacientes no anérgicos a los que se repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

	Negativización (n=34)	Igual (n=116)	p
CD4 inicial	283	660	<0,001
CD4 repetido	212	603	<0,001
p	0,13	0,3	

b. Positivización

De los 222 pacientes anérgicos, a 53 pacientes se les repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada al cabo de una mediana de 5 meses (3-29). Ocho (15%) de los 53 pacientes positivizaron las pruebas cutáneas.

El recuento de células CD4 en estos 8 pacientes fue superior, aunque sin significación estadística, al de los 45 pacientes que persistieron anérgicos, tanto en el momento de inclusión como en el estudio repetido (Tabla 10).

Tabla 10. Recuento de células CD4 en los pacientes anérgicos a los que se repitieron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

	Postivización (n=8)	Igual (n=45)	p
CD4 inicial	246,5	86	0,22
CD4 repetido	390,5	71	0,09
p	0,12	<0,05	

E. Características de la reacción tuberculínica

a. Diámetro de la pápula

De los 706 pacientes evaluados, 233 (33%) repondieron al PPD (2 U RT-23) (pacientes PPD-positivo). El diámetro de la pápula de la reacción tuberculínica en los 233 pacientes tuvo una mediana de 13 mm (rango: 5-32). En 20 (9%) el diámetro era de 5 a 9 mm y en el resto era igual o superior a 10 mm.

Al analizar la relación entre el diámetro de la prueba y las células CD4,

no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (Tabla 11). Cuando se midió el diámetro de la reacción tuberculínica en base a tres intervalos del recuento de células CD4 (<200 , 200-499 y \geq 500), los resultados fueron similares (12,13 y 14 mm de diámetro, respectivamente).

Tabla 11. Recuento de células CD4 según el diámetro del PPD

DIAMETRO (mm)	Nº pacientes	CD4
5-9	20	770 (26-2401)
10-14	117	512 (20-2028)
15-19	65	568 (27-1935)
\geq 20	31	695 (199-2214)

b. Variación del PPD en el tiempo

Negativización

Se repitió la prueba tuberculínica a 82 de los 233 pacientes PPD-positivo tras una mediana de 10 meses (rango: 1-54). De los 82 pacientes, 33 (40%) negativizaron el PPD. El recuento de células CD4 coincidente con la negativización de la prueba fue significativamente inferior al del momento de la inclusión (216 vs 350,5 x 10⁶/L, p<0,05).

Positivización

De los 473 pacientes PPD-negativo, a 136 se les repitió la prueba a los 15 meses (rango: 3-63). De ellos, 15 (11%) positivizaron la prueba. El recuento de células CD4 coincidente con la positivización fue discretamente inferior al del momento de la inclusión (358 vs 649 x 10⁶/L, p=0,4).

2. TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

2.1. INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS

A. Población de estudio

De los 706 individuos infectados por VIH, a los que se realizó una prueba de hipersensibilidad cutánea retardada y un recuento de células CD4, se obtuvo una información clínica adecuada y un tiempo de seguimiento suficiente en 567 (80%). En los 139 pacientes restantes se dispone de datos demográficos y del factor de riesgo para la adquisición del VIH (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de las características de pacientes con y sin datos clínicos

CARACTERISTICAS	CON DATOS (n=567)	SIN DATOS (n=139)	p
Edad (media ± DT)	27,8 ± 6	27,1 ± 6	0,15
Sexo, H/M	436/131	110/29	0,65
Factor riesgo			
ADVP	494 (87%)	119 (86%)	0,73
Homo/bisexualidad	36 (6%)	9 (6%)	0,88
Otros	37 (7%)	11 (8%)	0,69
PHCR			
No Anérgico	370 (65%)	114 (82%)	<0,001
Anérgico	197 (35%)	25 (18%)	
CD4 (mediana/rango)			
Total	378 (4-2028)	680,5 (7-2777)	<0,001
No anérgico	534 (6-2028)	742 (28-2777)	<0,001
Anérgico	82 (4-1467)	224 (7-1132)	<0,05

No existían diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo, factor de riesgo y proporción de pacientes PPD-positivo. Sin embargo, en el grupo de pacientes con datos clínicos existía una proporción significativamente mayor de pacientes anérgicos que en el grupo sin datos clínicos (35% vs 18%, $p < 0,001$). Los pacientes con datos clínicos tenían un recuento de células CD4 significativamente menor (378 vs $680,5 \times 10^6/L$, $p < 0,001$). Esta diferencia persistió cuando los pacientes se compararon en base a su estado de anergia.

Los 567 pacientes con datos clínicos incluyen: 43 (8%) pacientes con antecedente de tuberculosis previo a su inclusión en el estudio, 150 (26%) pacientes con tuberculosis activa diagnosticada en el momento de la inclusión y 374 (66%) pacientes sin diagnóstico de tuberculosis, que fueron seguidos a lo largo del tiempo (Figura 4).

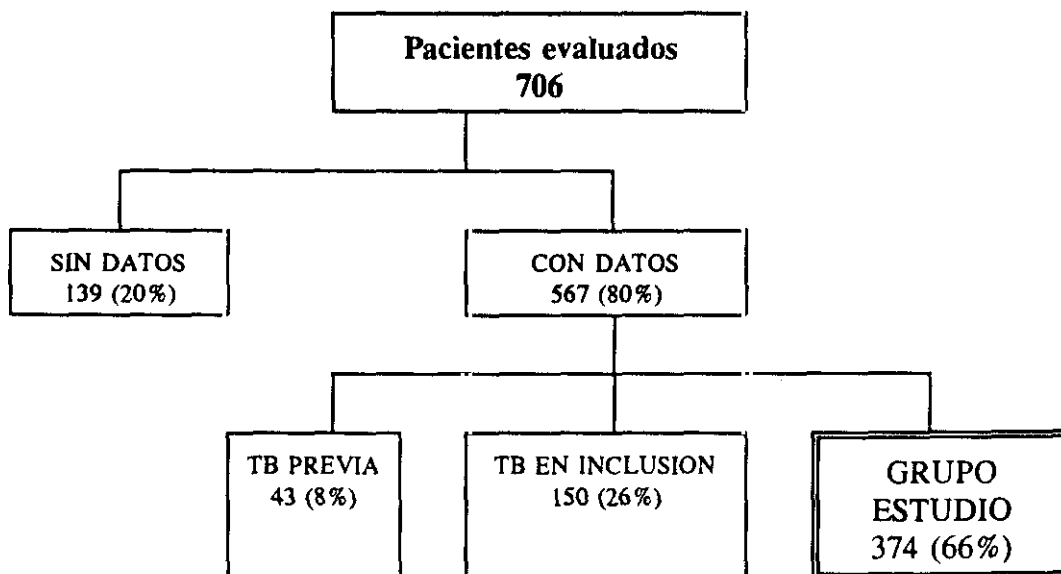


Figura 4. Selección del grupo de estudio

El grupo de 374 pacientes con seguimiento clínico y sin antecedente de tuberculosis en el momento de su inclusión constituye el grupo de estudio en el que vamos determinar la incidencia de tuberculosis. Al comparar dicho grupo con

los 139 pacientes sin datos clínicos, se observaron las mismas diferencias que las existentes en relación al grupo mayor de 567 pacientes.

a. Características de la población de estudio

De acuerdo con la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, los 374 pacientes estudiados se han subdividido en tres grupos: 108 (29%) pacientes PPD-positivo, 154 (41%) pacientes PPD-negativo y 112 (30%) pacientes anérgicos (Tabla 13).

Tabla 13. Características de la población de estudio en relación con las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

CARACTERISTICAS	TOTAL (n=374)	PPD + (n=108)	PPD - (n=154)	Anérgicos (n=112)
Edad (media±DT)*	27,5±6	27,2±5	26,6±5	28,8±7
Sexo H/M	272/102	84/24	102/52	86/26
Factor riesgo				
ADVP	314 (84%)	97 (90%)	127 (82%)	90 (80%)
Homo/bisex	29 (8%)	7 (6%)	15 (10%)	7 (6%)
Otros	31 (8%)	4 (4%)	12 (8%)	15 (14%)
CD4** (x10 ⁶ /L)				
Mediana	467	684	564	135
Rango	(6-2028)	(20-2028)	(25-1928)	(6-1467)
Seguimiento***(meses)				
media	25,6	29,5	28,9	17,2
(rango)	(1-73)	(1-69)	(2-73)	(1-69)
Final estudio				
Tuberculosis****	64 (17%)	25 (23%)	19 (12%)	20 (18%)
Muerte*****	78 (21%)	6 (5%)	18 (12%)	54 (48%)
Actualidad	105 (28%)	35 (32%)	55 (36%)	15 (13%)
Pérdida	127 (34%)	42 (39%)	62 (40%)	23 (21%)

* p < 0,05 PPD+ vs anérgico; p < 0,01 PPD- vs anérgico

** p < 0,05 PPD+ vs PPD-; p < 0,01 PPD+ vs anérgico; p < 0,01 PPD- vs anérgico

*** p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,001 PPD- vs anérgico

**** p < 0,05 PPD+ vs PPD-

***** p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,001 PPD- vs anérgico

Los pacientes PPD-positivo y PPD-negativo tenían una edad similar, pero eran significativamente más jóvenes que los pacientes anérgicos ($p=0,04$ y $p<0,01$, respectivamente). Existía una proporción mayor de hombres en los tres grupos. El recuento de células CD4 en los pacientes PPD-positivo ($684 \times 10^6/L$) fue significativamente mayor que en los pacientes PPD-negativo ($564 \times 10^6/L$, $p=0,003$) y los pacientes anérgicos ($135 \times 10^6/L$, $p<0,001$). La diferencia entre los pacientes PPD-negativo y anérgicos fue, asimismo, significativa ($p<0,001$).

El tiempo medio de seguimiento de los 374 pacientes fue de 25,6 meses. Los pacientes PPD-positivo y PPD-negativo fueron seguidos durante un tiempo similar (alrededor de 29 meses), pero superior al de los pacientes anérgicos (17,2 meses, $p<0,001$). Esta diferencia probablemente está en relación con que la muerte ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes anérgicos (48%) que en el resto de los pacientes (5% en los PPD-positivo y 12% en PPD-negativo). El seguimiento fue completo en 217 (58%) de los 374 pacientes. Los pacientes con seguimiento completo incluían 66 (61%) PPD-positivo, 92 (60%) PPD-negativo y 89 (79%) anérgicos. Los 157 pacientes con seguimiento incompleto fueron evaluados durante un período de tiempo prolongado: 21 meses los PPD-positivo, 19 meses los PPD-negativo y 20 meses los anérgicos.

b. Factores de riesgo para la adquisición del VIH en la población de estudio

El 84% de los pacientes eran adictos a drogas por vía parenteral, el 8% homo-bisexuales y el 8% restante tenía otros factores de riesgo. Los 31 pacientes incluidos en este último grupo adquirieron la infección por vía heterosexual (15 pacientes), por transfusión (8 pacientes), por accidente laboral (1 paciente) y por causa no conocida (7 pacientes) (Tabla 14).

Tabla 14. Características de los pacientes según el grupo de riesgo

CARACTERISTICAS	ADVP (n=314)	HOMO/BISEXUALIDAD (n=29)	OTROS (n=31)
Edad (media±DT)	26,8±4	33,5±8	28,9±12
Sexo H/M	231/83	29/0	12/19
PHCR			
PPD+	97 (31%)	7 (24%)	4 (13%)
PPD-	127 (40%)	15 (52%)	12 (39%)
Anérgico*	90 (29%)	7 (24%)	15 (48%)
CD4 mediana (rango)**			
Total (x10 ⁶ /L)	487 (6-2028)	369 (22-1431)	344 (8-1123)
PPD+ "	678 (20-2028)	941 (273-1431)	603 (71-786)
PPD- "	556 (36-1928)	559 (25-952)	621 (26-1123)
Anérgico "	147 (6-1467)	47 (22-202)	142 (8-419)
Seguimiento (meses)			
media	25±18	30,4±20	27,1±22
(rango)	(1-72)	(1-64)	(1-73)
Final estudio			
Tuberculosis***	63 (20%)	0 (0%)	1 (3%)
Muerte****	58 (18%)	12 (41,5%)	8 (26%)
Actualidad	113 (26%)	5(17%)	9 (29%)
Pérdida	80 (36%)	12 (41,5%)	13 (42%)

*p<0,05 ADVP vs Otros

**p<0,05 ADVP vs Otros

***p<0,01 ADVP vs Homo/bisexuales; p=0,01 ADVP vs Otros

****p<0,01 ADVP vs Homo/bisexuales

Los pacientes con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral tenían una prueba tuberculínica positiva con mayor frecuencia que los pacientes de los otros dos grupos (31% vs 24% y 13%, p=0,58 y p=0,058, respectivamente). Se observó una mayor proporción de anérgicos en los pacientes con diversos factores de riesgo (48%) que en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (29%, p=0,03) y los pacientes homo-bisexuales (24%, p=0,7).

El tiempo de seguimiento fue superior a los dos años en los tres grupos. La muerte se documentó con mayor frecuencia en los pacientes homo-bisexuales (41%) que en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (18%) o con otros factores de riesgo (26%).

El recuento de células CD4 en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral ($487 \times 10^6/L$) fue superior al de los pacientes homo-bisexuales ($369 \times 10^6/L$, $p=0,3$) y al de los pacientes con diversos factores de riesgo ($344 \times 10^6/L$, $p < 0,05$).

B. Riesgo de desarrollo de tuberculosis

a. En el grupo de estudio

Se documentó el desarrollo de tuberculosis en 64 (17%) de los 374 pacientes. El diagnóstico de tuberculosis fue de certeza en 50 (78%) pacientes. Los 14 pacientes con tuberculosis probable incluían: 3 pacientes con osteomielitis vertebral (granulomas en biopsia ósea en 2 y absceso paravertebral en 1), 1 paciente con granulomas en la médula ósea, 1 paciente con meningitis tuberculosa (LCR anormal y determinación de ADA elevada) y 9 pacientes con tuberculosis pulmonar (7 con adenopatías intratorácicas e infiltrado pulmonar focal o lobar, uno con adenopatías intratorácicas y exudado pleural con determinación de ADA elevada y uno con adenopatías intratorácicas exclusivamente). En los 14 casos el cuadro se resolvió con tratamiento antituberculoso exclusivo.

Se administró quimioprofilaxis con isoniacida a 27 de los 374 pacientes. El desarrollo de tuberculosis en estos pacientes se analiza por separado.

De los 347 pacientes sin tratamiento preventivo, 63 (18%) desarrollaron

tuberculosis en un período de aproximadamente dos años (24,6 meses). En la Tabla 15 se expone la incidencia de tuberculosis en los 347 pacientes en relación con la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Tabla 15. Desarrollo de tuberculosis en pacientes sin quimioprofilaxis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

	TOTAL (n=347)	PPD+ (n=84)	PPD- (n=151)	Anérgico (n=112)
TBC activa	63 (18%)	24 (28%)	19 (13%)	20 (18%)
Casos/100 pac-año*	9,1	10,4	5,4	12,4
T.desarrollo TBC (meses) mediana (rango)**	10 (2-51)	21,5 (3-51)	11 (2-46)	7,5 (2-38)
Seguimiento (meses) media (rango)***	24,6 (1-73)	27,3 (1-69)	28,6 (2-73)	17,2 (1-69)

*p=0,006 PPD+ vs PPD-; p=0,89 PPD+ vs anérgico; p=0,009 PPD- vs anérgico

**p<0,01 PPD+ vs anérgico; p<0,05 PPD- vs anérgico

***p<0,001 PPD+ vs anérgico; p<0,001 PPD- vs anérgico

El desarrollo de tuberculosis se documentó en 24 (28%) de los 84 pacientes PPD-positivo observados durante 27,3 meses, en 19 (13%) de los 151 pacientes PPD-negativo observados durante 28,6 meses y en 20 (18%) de los 112 pacientes anérgicos observados durante 17,2 meses.

De acuerdo con el tiempo de seguimiento se calculó la incidencia de tuberculosis expresada en casos por 100 pacientes-año: 9,1 en todo el grupo, 10,4 en los pacientes PPD-positivo, 5,4 en los PPD-negativo y 12,4 en los anérgicos.

La incidencia de tuberculosis fue similar en los pacientes PPD-positivo y en los pacientes anérgicos (p=0,89), pero significativamente mayor en ambos grupos que en los pacientes PPD-negativo (p=0,006 y p=0,009, para los

pacientes PPD-positivo y anérgicos, respectivamente) (Figura 5).

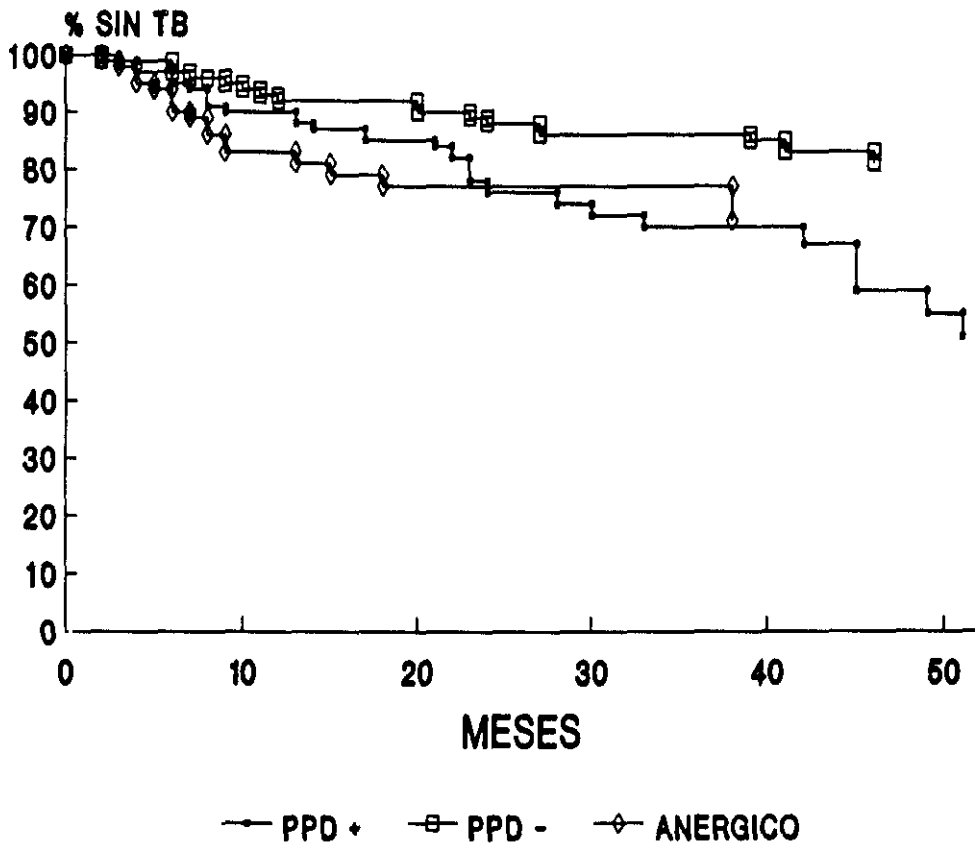


Figura 5. Tasa de desarrollo de tuberculosis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

La mediana del tiempo transcurrido entre el momento de inclusión en el estudio y el desarrollo de tuberculosis fue de 10 meses en todo el grupo, 21,5 meses en los pacientes PPD-positivo, 11 meses en los PPD-negativo y 7,5 meses en los anérgicos.

Finalmente, se analizaron exclusivamente los 49 pacientes con tuberculosis

de certeza (Tabla 16).

Tabla 16. Desarrollo de tuberculosis de certeza en pacientes sin quimioprofilaxis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

	TOTAL (n=347)	PPD+ (n=84)	PPD- (n=151)	Anérgico (n=112)
TBC activa	49 (14%)	20 (24%)	16 (11%)	13 (12%)
Casos/100 pac-año	6,9	10,4	4,5	8,1
T.desarrollo TBC (meses) mediana (rango)	13 (2-51)	22,5 (3-51)	15,5 (2-46)	7,5 (2-38)
Seguimiento (meses) media (rango)	24,6 (1-73)	27,3 (1-69)	28,6 (2-73)	17,2 (1-69)

La tuberculosis de certeza se documentó en 49 (14%) de los 347 pacientes (6,9 casos por 100 pacientes-año), en 20 (24%) de los 84 pacientes PPD-positivo (10,4 casos por 100 pacientes-año), en 16 (11%) de los 151 pacientes PPD-negativo (4,5 casos por 100 pacientes-año) y en 13 (12%) de los 112 pacientes anérgicos (8,1 casos por 100 pacientes-año).

b. Según el factor de riesgo

De los 63 casos de tuberculosis documentados en los 347 pacientes que no habían recibido quimioprofilaxis con isoniacida, todos excepto uno (98%) ocurrieron entre los 290 pacientes adictos a drogas por vía parenteral. El caso restante ocurrió entre los 31 pacientes con diversos factores de riesgo. No se observó ningún caso de tuberculosis entre los 27 pacientes homo-bisexuales. En la Tabla 17 se expone la incidencia de tuberculosis según el factor de riesgo.

Tabla 17. Desarrollo de tuberculosis en pacientes sin quimioprofilaxis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el factor de riesgo

FACTOR RIESGO	TOTAL	PPD +	PPD -	ANERGICO
ADVP				
TB activa	62/290 (21%)	24/76 (32%)	19/124 (15%)	19/90 (21%)
Casos/100 pac/año*	10,8	14,3	6,9	14,7
T desarrollo**(meses)	10,5 (2-51)	21,5 (3-51)	11 (2-46)	7 (2-38)
Seguimiento***(meses)	23,7 (1-72)	26,5 (1-69)	26,8 (2-72)	17,2 (1-69)
HOMO/BISEX				
TB activa	0/27 (0)	0/5 (0)	0/15 (0)	0/7 (0)
Seguimiento(meses)	30,4 (1-64)	24,6 (12-42)	40,5 (9-64)	12,8 (1-30)
OTROS				
TB activa	1/30 (3%)	0/3 (0)	0/12 (0)	1/15 (7%)
Casos/100 pac/año	1,43	0	0	4,2
Seguimiento(meses)	27,8 (1-73)	52,3 (38-60)	32,7 (6-73)	19 (1-68)

*p=0,02 PPD+ vs PPD-; p=0,95 PPD+ vs anérgico; p=0,02 PPD- vs anérgico

**p < 0,01 PPD+ vs anérgico; p < 0,05 PPD- vs anérgico

***p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,001 PPD- vs anérgico

El 21% de los 290 pacientes adictos a drogas por vía parenteral observados durante dos años desarrolló tuberculosis. La incidencia de tuberculosis en los pacientes adictos (10,8 casos por 100 pacientes-año) es discretamente superior a la obtenida en el grupo total de 374 pacientes (9,1 casos por 100 pacientes-año).

En relación con la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea, la tuberculosis se documentó en el 32% de los pacientes PPD-positivo (14,3 casos por 100 pacientes-año), en el 15% de los pacientes PPD-negativo (6,9 casos por 100 pacientes-año) y en el 21% de los pacientes anérgicos (14,7 casos por 100 pacientes-año).

La incidencia de tuberculosis fue muy similar en los pacientes PPD-positivo y los pacientes anérgicos (p=0,95), pero significativamente superior en

ambos grupos que en los pacientes PPD-negativo ($p=0,002$, para ambos).

c. En los pacientes convertidores del PPD

De los 266 pacientes con PPD-negativo o anérgicos, a 103 pacientes (67 PPD-negativo y 36 anérgicos) se les repitió la prueba de tuberculina en un intervalo de tiempo variable.

De los 103 pacientes, 13 (12,6%) de los 103 positivizaron el PPD tras un período de 19 meses (rango:4-43). Dado que el intervalo de tiempo entre el PPD negativo inicial y el primer PPD positivo fue superior a un año en todos los caso excepto en uno, se excluye razonablemente la posibilidad de un efecto "booster".

De los 13 pacientes convertidores, 10 eran inicialmente PPD-negativo y 3 inicialmente anérgicos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conversión entre los pacientes PPD-negativo y los anérgicos (15% vs 8%, $p=0,5$).

Sólo 3 de los 13 pacientes convertidores recibieron isoniacida. Ninguno de estos 3 pacientes desarrolló tuberculosis. Sin embargo, 5 (50%) de los 10 pacientes que no habían recibido isoniacida desarrollaron tuberculosis. De estos 5 pacientes, 3 pacientes eran inicialmente PPD-negativo y 2 pacientes inicialmente anérgicos.

d. En los pacientes que recibieron quimioprofilaxis

De un total de 121 pacientes PPD-positivo (108 desde el inicio y 13 convertidores), 27 (22%) pacientes recibieron isoniacida durante 9-12 meses dentro del período de estudio. De ellos, 21 pacientes recibieron isoniacida durante 12 meses y 6 pacientes durante 9 meses. Ningún paciente había recibido profilaxis

con isoniacida previamente a su inclusión en el estudio.

Los 27 pacientes PPD-positivo, incluidos 3 pacientes convertidores, que recibieron isoniacida fueron observados durante un tiempo medio de 22 meses (rango: 2-46) tras finalizar la quimioprofilaxis. De los 94 pacientes PPD-positivo que no recibieron isoniacida, 10 pacientes eran convertidores. Sólo uno (4%) de los 27 pacientes que recibieron isoniacida desarrolló tuberculosis, a diferencia de 29 (31%) de los 94 pacientes que no la recibieron ($p=0,008$). De los 29 pacientes con tuberculosis, 5 eran convertidores (Figura 6).

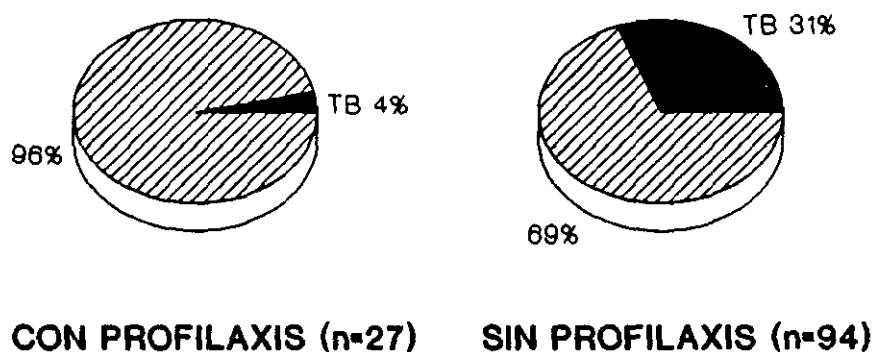


Figura 6. Desarrollo de tuberculosis en relación con la realización de quimioprofilaxis

e. Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis.

En la siguiente tabla se comparan las características de los 64 pacientes que desarrollaron tuberculosis a lo largo del estudio con los 310 pacientes que no la desarrollaron.

Tabla 18. Comparación de las características de los pacientes con y sin tuberculosis

CARACTERISTICAS	PACIENTES CON TB	PACIENTES SIN TB	p
Edad (media ± DT)	27,1 ± 5	27,5 ± 6	0,38
Sexo, H/M	43/21	229/81	0,34
Factor riesgo			
ADVP	63 (98%)	251 (81%)	< 0,01
Homo/bisexualidad	0	29 (9%)	< 0,001
Otros	1 (2%)	30 (10%)	0,05
Pruebas de HSCR			
PPD+	25 (39%)	83 (27%)	0,06
PPD- no anérgicos	19 (30%)	135 (43%)	0,05
Anérgicos	20 (31%)	92 (30%)	0,92
CD4 (mediana/rango)			
Total	326 (7-1302)	519 (6-2028)	<0,001

Las dos variables que se asociaron de forma evidente con el desarrollo de tuberculosis fueron el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral (98% vs 81%, $p < 0,01$) y la presencia de un menor recuento de células CD4 en el momento de la inclusión ($326 \times 10^6/L$ vs $519 \times 10^6/L$, $p < 0,001$).

Además, entre los pacientes con tuberculosis existió una mayor proporción de pacientes PPD-positivo (39% vs 27%, $p = 0,06$) y una menor proporción de pacientes PPD-negativo (30% vs 43%, $p = 0,05$).

2.2. ESTUDIO CLINICO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

A. Características demográficas

Las características demográficas de los 214 pacientes diagnosticados de tuberculosis dentro del período de estudio (150 en el momento de la inclusión y 64 pacientes durante el seguimiento clínico) se muestran en la Tabla 19. La mayoría eran varones y adictos a drogas por vía parenteral.

Tabla 19. Características de los pacientes con tuberculosis

CARACTERISTICAS	TOTAL (n=214)
Edad (media \pm DT)	27,9 \pm 5
Sexo	
Hombre	170 (79%)
Mujer	44 (21%)
Factor riesgo	
ADVP	204 (95%)
Homo/bisexualidad	5 (2,5%)
Otros	5 (2,5%)

B. Estadio de la infección por VIH en el diagnóstico de tuberculosis

De los 214 pacientes con tuberculosis, 28 (13%) pacientes habían sido diagnosticados previamente de SIDA, 50 (23%) pacientes se diagnosticaron simultáneamente de SIDA (excluyendo la tuberculosis extrapulmonar) y 136 (64%) pacientes no tenían diagnóstico de SIDA previo o concomitante. Sin

embargo, 95 de los 136 pacientes tuvieron una tuberculosis extrapulmonar como primera manifestación de SIDA. Por tanto, en conjunto, 173 (81%) de los 214 pacientes fueron diagnosticados de SIDA durante el estudio (Figura 7).

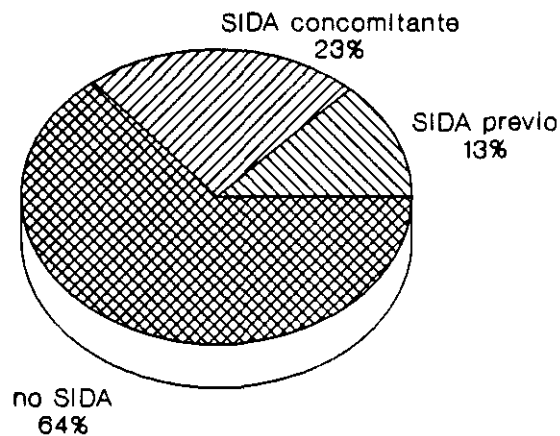


Figura 7. Distribución de pacientes según el estadio de infección por VIH

En los 78 pacientes con criterio de SIDA diferente a la tuberculosis extrapulmonar, se diagnosticaron las siguientes enfermedades: candidiasis esofágica (69%), toxoplasmosis cerebral (17%), neumonía por *P. carinii* (14%), linfoma no Hodgkin (9%), retinitis por CMV (4%), isosporidiasis (3%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (1%), criptosporidiasis (1%), encefalitis por VIH (1%).

El recuento de células CD4 en los 78 pacientes con SIDA previo o concomitante ($96 \times 10^6/L$) fue significativamente inferior al de los 136 pacientes sin diagnóstico de SIDA ($280,5 \times 10^6/L$, $p < 0,001$).

C. Forma clínica de la tuberculosis

El diagnóstico de tuberculosis fue de certeza en 169 (79%) pacientes y de probabilidad en 45 (21%) pacientes.

De los 214 casos, la tuberculosis fue exclusivamente pulmonar en 71 (33%), exclusivamente extrapulmonar en 67 (31%) y mixta en 76 (36%). Globalmente hubo afectación extrapulmonar en 143 (67%) casos y afectación pulmonar en 147 (69%) casos. En los 169 pacientes en los que la tuberculosis se diagnosticó de certeza la localización de la enfermedad fue similar a la encontrada en los 214 pacientes: forma pulmonar exclusiva en 33%, extrapulmonar exclusiva en 28% y mixta en 39%.

En relación al estadio de la infección por VIH, la forma extrapulmonar o mixta de la tuberculosis ocurrió en el 70% (95 de 136) de los pacientes sin SIDA previo, en el 62% (31 de 50) de los pacientes con SIDA concomitante y en el 61% (17 de 28) de los pacientes con SIDA previo. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (Figura 8).

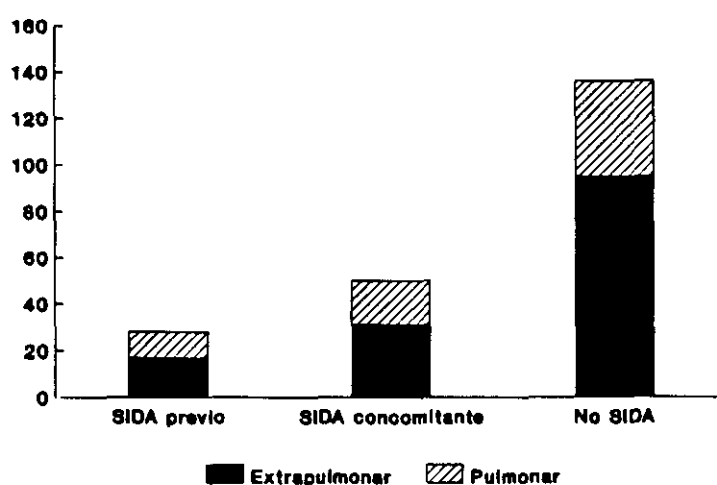


Figura 8. Forma de tuberculosis según el estadio de infección por VIH

D. Alteraciones radiológicas de la tuberculosis con afectación pulmonar

De los 147 casos de tuberculosis con afectación pulmonar se dispone de información radiológica en 56 (38%) casos. Los hallazgos radiológicos fueron los siguientes: 44 (79%) casos con infiltrado parenquimatoso (incluidos 20 casos con participación ganglionar añadida), 8 (14%) casos con afectación ganglionar hilar y/o mediastínica exclusiva, 1 (2%) caso de derrame pleural exclusivo y 3 (5%) casos con radiografía de tórax normal.

En 31 (70%) de los 44 casos con afectación parenquimatososa el infiltrado fue difuso, con características intersticiales en 22 (11 con patrón miliar), e intersticio-alveolares en 9. De los 13 casos con infiltrado focal, éste se localizó en los lóbulos superiores en 10, en lóbulos inferiores en 2 y en el lóbulo medio en 1.

En 4 casos la afectación parenquimatososa se acompañó de cavitación pulmonar. Se objetivó derrame pleural en 3 casos; uno de ellos como única manifestación radiológica.

Las adenopatías intratorácicas se observaron en 28 (53%) de los 53 casos con radiografía de tórax patológica. La localización fue hilar (uni o bilateral) en 4 casos, hilio-mediastínica en 13 casos y exclusivamente mediastínica en 11 casos.

E. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

a. Tuberculosis pulmonar

Los 147 pacientes con tuberculosis pulmonar incluían 122 pacientes diagnosticados de certeza (56 exclusivamente pulmonar y 66 mixta). De los 122 pacientes con tuberculosis pulmonar de certeza, 111 fueron diagnosticados mediante al menos una muestra respiratoria positiva. En los 11 pacientes restantes la tuberculosis se diagnosticó mediante el aislamiento de *M. tuberculosis* en una o varias muestras extrapulmonares junto con una imagen radiológica compatible con tuberculosis: infiltrado pulmonar y adenopatías intratorácicas en 4 casos, adenopatías intratorácicas exclusivas en 3 casos e infiltrado con características miliares en 4 casos.

Se obtuvieron 118 muestras respiratorias positivas de los 111 pacientes: 104 (88%) esputos, 11 (9%) lavados broncoalveolares, 2 (2%) líquidos pleurales y una (1%) muestra por punción transtraqueal.

b. Tuberculosis extrapulmonar

De los 143 pacientes diagnosticados de tuberculosis extrapulmonar, el diagnóstico fue de certeza en 113 y de probabilidad en 30. La localización de la tuberculosis en los 143 pacientes fue: renal en 50 (32%), ganglionar en 43 (28%), meníngea en 14 (9%), hemática en 12 (8%), en médula ósea en 12 (8%), hepática en 13 (8%), ósea en 5 (3%), esplénica en 4 (2,5%) y peritoneal en 2 (1%).

En los 113 pacientes con tuberculosis extrapulmonar diagnosticada de certeza se obtuvieron 125 muestras positivas. Las muestras que dieron lugar al aislamiento de *M. tuberculosis* fueron: orina en el 44% (50 aislamientos), punción-biopsia ganglionar en el 31% (35 aislamientos), LCR en el 11% (12 aislamientos), sangre en el 11% (12 aislamientos), punción-biopsia de médula ósea en el 7% (8 aislamientos), biopsia hepática en el 4% (4 aislamientos), biopsia esplénica en el 2% (2 aislamientos) y líquido peritoneal en el 2% (2 aislamientos).

Estos resultados se muestran en la Figura 9.

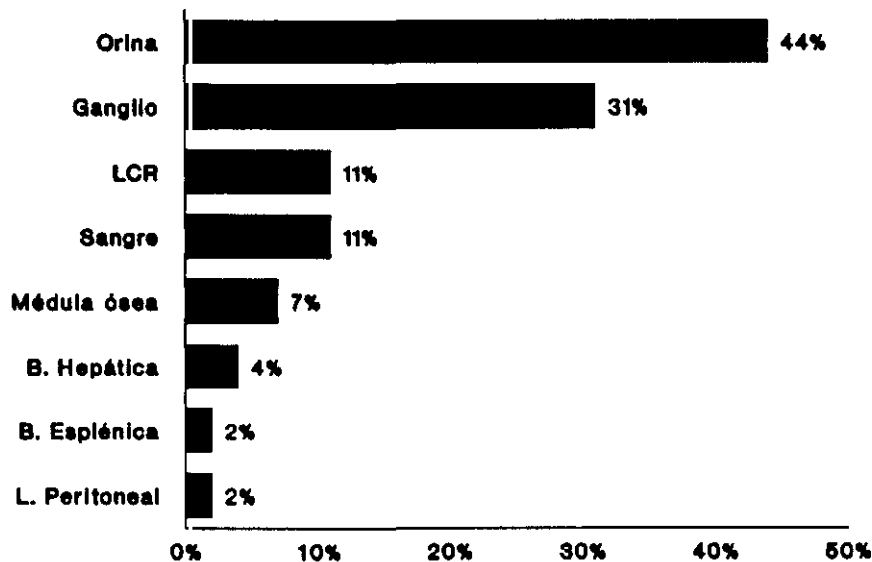


Figura 9. Muestras positivas en los casos de tuberculosis extrapulmonar

2.3. ESTUDIO INMUNOLOGICO DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH CON TUBERCULOSIS

A. Hipersensibilidad cutánea retardada

a. Resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Comparación con los pacientes sin tuberculosis

Disponemos del resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada coincidente con el diagnóstico de tuberculosis en 176 pacientes (150 con tuberculosis en la inclusión al estudio y 26 durante el seguimiento). En el momento de la tuberculosis, 67 (38%) pacientes eran PPD-positivo, 31 (18%) eran PPD-negativo y 78 (44%) eran anérgicos. Si excluimos los pacientes anérgicos, el PPD fue positivo en el 68% y negativo en el 32%.

Para evaluar la modificación de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada inducida por la tuberculosis, hemos comparado los resultados de estas pruebas en pacientes con y sin tuberculosis. En la comparación sólo se han considerado los pacientes adictos a drogas por vía parenteral, porque constituyen la mayoría de los pacientes con tuberculosis.

En el momento del diagnóstico de la tuberculosis el resultado de la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada en 167 pacientes adictos a drogas por vía parenteral fue: PPD-positivo en 38%, PPD-negativo en 16% y anergia en 46%. Por otro lado, el resultado de las pruebas en 409 pacientes adictos a drogas por vía parenteral sin tuberculosis en el momento de su inclusión fue: 31% pacientes PPD-positivo, 42% PPD-negativo y 27% anérgicos.

Entre los pacientes con tuberculosis se documentó un PPD-positivo en una proporción discretamente superior (38% vs 31%, $p=0,16$), un PPD-negativo en una proporción significativamente inferior (16% vs 42%, $p<0,001$) y anergia en una proporción significativamente superior (46% vs 27%, $p<0,001$) que entre los pacientes sin tuberculosis.

Los resultados se muestran en la figura 10.

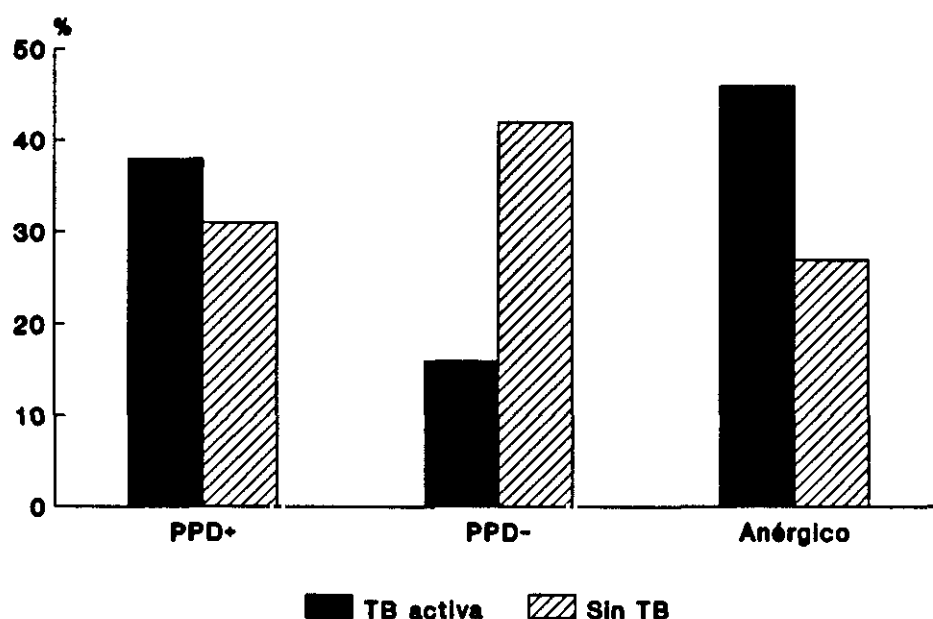


Figura 10. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en los pacientes con y sin tuberculosis

Cuando se compararon los pacientes con y sin tuberculosis, tras excluir a los pacientes anérgicos de ambos grupos, observamos que la proporción de pacientes PPD-positivo fue significativamente superior en el grupo de pacientes con tuberculosis (70% vs 42%, $p=0,01$).

A continuación, calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de una prueba tuberculínica positiva para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.

La sensibilidad de la prueba tuberculínica cuando se consideraron todos los pacientes fue del 38% (63/167) y cuando se consideraron sólo los pacientes no anérgicos fue del 70% (63/90). La especificidad de la prueba tuberculínica en todo el grupo fue del 42% (173/409) y tras excluir a los pacientes anérgicos, del 57% (173/301).

El valor predictivo positivo de la prueba tuberculínica fue del 33% (63/191). El valor predictivo negativo de la prueba tuberculínica en todo el grupo fue del 45% (173/385) y en los pacientes no anérgicos fue del 86,5% (173/200) (Tabla 20).

Tabla 20. Valor de la prueba de tuberculina en el diagnóstico de tuberculosis en individuos ADVP infectados por VIH

PACIENTES	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Todos	38%	42%	33%	45%
No anérgicos	70%	57%	33%	86,5%

VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo

Para determinar si la proporción de sujetos PPD-positivo, PPD-negativo y anérgicos en los grupos con y sin tuberculosis, dependía del recuento de células CD4, se realizó la comparación entre ambos tras su estratificación en dos

intervalos del recuento de células CD4 (Tabla 21).

Tabla 21. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes ADVP con y sin tuberculosis según el recuento de células CD4

RECuento CD4(x 10 ⁶ /L)	TOTAL	PPD+	PPD-	ANERGICO
CON TB				
< 200	91	18 (20%)	12 (13%)	61 (67%)
≥ 200	76	45 (59%)	15 (20%)	16 (21%)
SIN TB				
< 200	89	7 (8%)	16 (18%)	66 (74%)
≥ 200	320	121 (38%)	159 (50%)	40 (12%)

En los dos intervalos de células CD4, los pacientes con tuberculosis tenían un PPD positivo en una proporción significativamente superior que los pacientes sin tuberculosis: 20% en los pacientes con recuento inferior a 200 y 59% en los pacientes con recuento superior a 200.

Por otra parte, cuando el recuento era superior a 200, los pacientes con tuberculosis tenían un PPD negativo en una proporción significativamente inferior que los pacientes sin tuberculosis (20% vs 50%, $p < 0,001$).

La proporción de pacientes anérgicos en los pacientes con y sin tuberculosis fue similar cuando el recuento de células CD4 fue inferior a 200. Cuando el recuento de células CD4 fue superior a 200, la proporción de anérgicos fue discretamente superior ($p=0,08$) entre los pacientes con tuberculosis.

En la siguiente figura se representan los resultados comentados. Cada gráfica corresponde a un intervalo del recuento de células CD4.

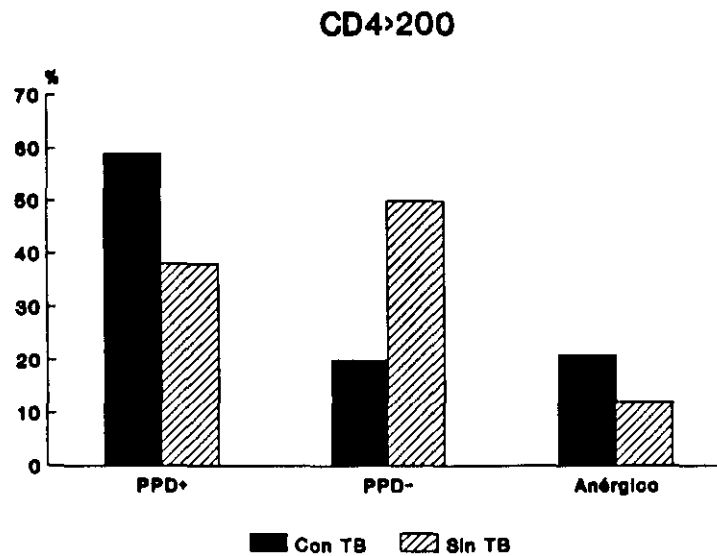
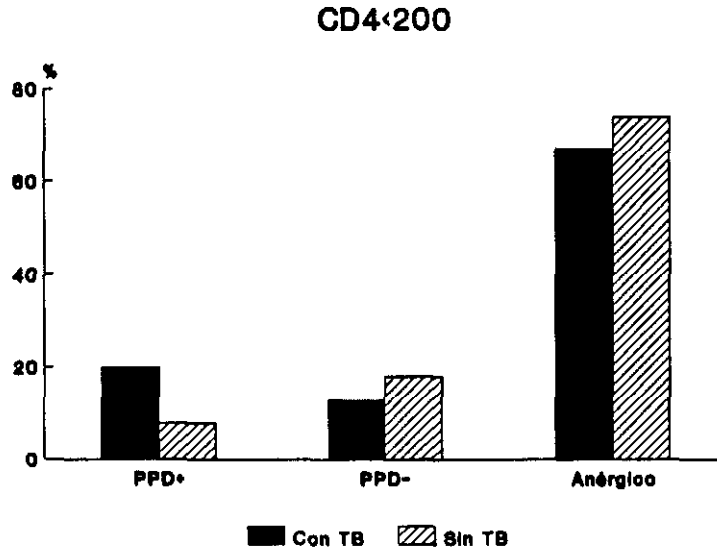


Figura 11. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes con y sin tuberculosis según el recuento de células CD4

b. Relación con la forma clínica de tuberculosis

En la tabla 22 se muestra la forma de presentación de la tuberculosis en los 176 pacientes, según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada (PPD-positivo, PPD-negativo y anérgico).

Tabla 22. Forma de presentación clínica de la tuberculosis según la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada

FORMA TBC	TOTAL	PPD +	PPD -	ANERGICO
Pulmonar	58 (33%)	19 (28%)	8 (26%)	31 (40%)
Extrapulmonar	118 (67%)	48 (72%)	23 (74%)	47 (60%)

Aunque la tuberculosis pulmonar fue más frecuente (40%) en los 78 pacientes anérgicos que en los 67 pacientes PPD-positivo (28%) y en los 31 pacientes PPD-negativo (26%), la diferencia no es estadísticamente significativa.

B. Células CD4

a. Recuento de células CD4. Comparación con pacientes sin tuberculosis

Disponemos del recuento de células CD4 coincidente con el episodio de tuberculosis en 190 de los 214 pacientes: en los 150 pacientes con tuberculosis en el momento de su inclusión y en 40 pacientes que la desarrollaron en el seguimiento. La mediana de células CD4 en el momento del diagnóstico de la tuberculosis en los 190 pacientes fue de $158 \times 10^6/L$.

La mediana de células CD4 coincidente con la tuberculosis en los 167 pacientes adictos a drogas por vía parenteral con tuberculosis fue, así mismo, de $158 \times 10^6/L$. Esta mediana fue significativamente menor ($p < 0,001$) que la obtenida en el momento de su inclusión en los 409 pacientes adictos a drogas por vía parenteral sin tuberculosis ($570 \times 10^6/L$).

Se analizaron por separado los 40 pacientes que desarrollaron tuberculosis durante el seguimiento (mediana: 8,5 meses). En estos pacientes el recuento de células CD4 coincidente con el diagnóstico de tuberculosis fue significativamente inferior al que tenían en el momento de su inclusión en el estudio (117 vs $280,5 \times 10^6/L$, $p < 0,05$).

b. Relación con la forma clínica de tuberculosis

La localización de la tuberculosis en los 190 pacientes con recuento de células CD4 en el momento del diagnóstico del episodio fue pulmonar en 33% y extrapulmonar 67%.

El recuento de células CD4 de los pacientes con tuberculosis pulmonar fue similar al de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar (152 vs $160,5 \times 10^6/L$).

C. Relación entre las pruebas cutáneas y las células CD4

La mediana de células CD4 coincidente con la tuberculosis en los 176 pacientes a los que se realizó una prueba de hipersensibilidad cutánea retardada en el momento del diagnóstico de tuberculosis fue de $165 \times 10^6/L$.

El recuento de células CD4 en los 67 pacientes PPD-positivo ($330 \times 10^6/L$) fue semejante al de los 31 pacientes PPD-negativo ($217 \times 10^6/L$). Sin embargo, en ambos grupos el recuento fue significativamente superior al de los 78 pacientes anérgicos ($59 \times 10^6/L$).

Por último, se comparó la proporción de pacientes en cada uno de estos tres grupos en base a tres intervalos del recuento de células CD4 (Tabla 23).

Tabla 23. Respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en pacientes con tuberculosis según el recuento células CD4

CD4	TOTAL (n=176)	PPD + (n=67)	PPD - (n=31)	ANERGICO (n=78)
< 200*	95 (54%)	19 (28%)	14 (45%)	62 (79%)
200-499**	49 (28%)	29 (44%)	10 (32%)	10 (13%)
500***	32 (18%)	19 (28%)	7 (23%)	6 (8%)
Mediana****	165	330	217	59
Rango	(5-1001)	(26-992)	(20-1001)	(5-806)
Percentil 75	405	530	397	146

*p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,01 PPD- vs anérgico

**p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,05 PPD- vs anérgico

***p < 0,001 PPD+ vs anérgico

****p < 0,001 PPD+ vs anérgico; p < 0,001 PPD- vs anérgico

El 75% de los 176 pacientes tenía un recuento de células CD4 inferior a $405 \times 10^6/L$ en el momento del diagnóstico de tuberculosis. Por otro lado, el 18% tenía un recuento de células CD4 superior a $500 \times 10^6/L$ (28% de los pacientes PPD-positivo, 23% de los PPD-negativo y 8% de los anérgicos).

D. Reacción tuberculínica

En el momento de la tuberculosis la mediana del diámetro de la reacción tuberculínica en los 67 pacientes PPD-positivo fue de 12 mm (rango: 5-32). Por otro lado, el diámetro del PPD de los 108 pacientes PPD-positivo que no tenían tuberculosis en el momento de su inclusión en el estudio fue de 14 mm (mediana). Por tanto, el diámetro de la reacción tuberculínica positiva en los pacientes con tuberculosis es similar al de los pacientes sin tuberculosis.

En relación al recuento de células CD4 no se observaron diferencias significativas en el diámetro de la tuberculina en los 67 pacientes PPD-positivo con tuberculosis: el PPD midió 12 mm en 19 pacientes con CD4 < 200; 13 mm en 29 pacientes con CD4 = 200-500 y 14 mm en 19 pacientes con CD4 > 500.

Finalmente, con objeto de estudiar el valor predictivo del diámetro del PPD en el desarrollo posterior de tuberculosis, se comparó la reacción tuberculínica en el momento de la inclusión de los pacientes PPD-positivo que desarrollaron tuberculosis durante el seguimiento con la de los pacientes que no la desarrollaron.

De los 108 pacientes PPD-positivo del grupo de estudio, 25 desarrollaron tuberculosis durante el período de estudio. El diámetro de la reacción tuberculínica inicial fue exactamente igual en estos 25 pacientes que desarrollaron tuberculosis en el seguimiento que en los 83 pacientes que no la desarrollaron (14 mm en ambos casos).

El riesgo de desarrollo de tuberculosis en los pacientes cuyo PPD era superior a 20 mm fue similar al de los pacientes cuyo PPD era inferior a dicho valor.

V.DISCUSION

En este apartado discutiremos los resultados de nuestro estudio con objeto de dar respuesta a cada una de las cuestiones planteadas en los Objetivos. Nos referiremos primeramente al estudio basal de la hipersensibilidad cutánea retardada en los pacientes infectados por VIH, posteriormente al riesgo de desarrollo de tuberculosis según la respuesta a dichas pruebas y finalmente abordaremos los aspectos clínicos e inmunológicos de los pacientes con tuberculosis.

1. HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA RETARDADA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

A. Prevalencia del estado de anergia

Aunque la mayoría (69%) de los 706 pacientes infectados por VIH estudiados, respondió a alguno de los antígenos de hipersensibilidad cutánea retardada, existía un 31% de pacientes que se encontraba anérgico. Esta proporción de individuos anérgicos es tres veces mayor a la habitualmente encontrada en los estudios realizados con población normal (aproximadamente un 10%) (34). La anergia cutánea observada en los pacientes infectados por VIH refleja un defecto cualitativo selectivo de los linfocitos CD4 en su capacidad de respuesta a los antígenos solubles (40).

La proporción de anérgicos entre los individuos infectados por VIH de nuestro estudio es similar a la encontrada por otros autores (27-50%) (119,185,186). El diferente grado de anergia entre los grupos estudiados depende de diversos factores. A continuación analizaremos la trascendencia, en nuestra población, de tres de estos factores:

- el recuento de células CD4,
- el factor de riesgo para la adquisición del VIH y

- el método empleado para probar la anergia.

Al estudiar la relación existente entre la anergia cutánea y el recuento de células CD4 hemos observado que existe una buena correlación entre ambos, aunque incompleta. La discordancia se debe a que la respuesta al PPD u otros antígenos persiste en una proporción significativa de los pacientes con bajos recuentos de células CD4. Por tanto, las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada no pueden ser sustituidas por el recuento de células CD4.

Se han encontrado pequeñas diferencias en la proporción de individuos anérgicos según su factor de riesgo. Pero estas diferencias dependían fundamentalmente del recuento de células CD4.

Finalmente, nuestros resultados demuestran que los pacientes responden a los antígenos (número, dosis y tipo) de forma diferente según el recuento de células CD4 que presentan. En nuestra población, el PPD (2 U RT-23) y la candidina (dilución 1:10) identificaron a la mayoría de los pacientes no anérgicos.

a. Relación con las células CD4

Actualmente se encuentra bien establecido que el recuento de células CD4 es el mejor marcador de laboratorio para valorar el grado de inmunodepresión que presentan los individuos infectados por VIH (18,21-24). El valor pronóstico de ciertos parámetros clínicos (por ejemplo, asociación entre candidiasis oral y progresión a SIDA) es menor que el del recuento de células CD4 (24,17). Por otra parte, se conoce que la situación clínica del paciente no predice consistentemente ni el estado de anergia ni el recuento de células CD4 (28). El 45% de los pacientes anérgicos estudiados por Selwyn y cols. se encontraba asintomático en relación con la infección por VIH (178).

Cuando en nuestro estudio hemos comparado la mediana del recuento de células CD4 en los pacientes anérgicos con la mediana en los pacientes no anérgicos hemos observado que los pacientes anérgicos tenían una mediana de células CD4 significativamente menor que los pacientes no anérgicos ($91 \times 10^6/L$ versus $591 \times 10^6/L$, $p < 0,001$). Otros autores también han encontrado esta diferencia, aunque en sus estudios los pacientes anérgicos tienen recuentos de células CD4 superiores a los nuestros (alrededor de $300 \times 10^6/L$) (181,187). El menor recuento de células CD4 en nuestros pacientes se explica por el carácter hospitalario de nuestro estudio, lo cual implica un mayor deterioro de los mismos. Por contra, en otros trabajos los individuos estudiados se encontraban en régimen ambulatorio.

Al estratificar los pacientes en base al recuento de células CD4, se ha observado que la mayoría (69%) de los 213 pacientes con un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ se encontraban anérgicos. Por otra parte, la mayoría (90%) de los 315 pacientes con un recuento superior a $500 \times 10^6/L$ no estaban anérgicos. Estos hallazgos sugieren que cuanto mayor es el recuento de células CD4, mayor es la probabilidad de obtener una respuesta de hipersensibilidad cutánea positiva y, al contrario, cuanto menor es el recuento de células CD4, mayor es la probabilidad de que se manifieste la anergia cutánea.

Nuestros resultados son comparables a los obtenidos en otros estudios. En el estudio de Markowitz el 54% de los individuos infectados por VIH con recuento de células CD4 inferior a $400 \times 10^6/L$ y/o con infección sintomática por VIH se encontraban anérgicos y el 71% de los individuos asintomáticos o con un recuento de células CD4 superior a $400 \times 10^6/L$ eran no anérgicos (188). En un estudio multicéntrico del National Institutes of Health (NIH) los individuos infectados por VIH que tenían un recuento de células CD4 por debajo de $400 \times 10^6/L$ presentaban un mayor grado de anergia que alcanzaba a dos tercios de los individuos cuando el recuento era inferior a $200 \times 10^6/L$ (34). Otros trabajos

también concluyen que la anergia es más frecuente a medida que descende el recuento de células CD4 (181,185,187) y que el descenso más rápido en el recuento de células CD4 se produce en los pacientes anérgicos (189).

En una parte de los sujetos estudiados se ha podido valorar la variación en el tiempo de la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el recuento de células CD4. En estos casos, también se demostró una evidente relación entre la positivización y negativización de las pruebas y el recuento de células CD4. Los individuos no anérgicos que pasaron a ser anérgicos varios meses después de la primera prueba (negativización), tuvieron un recuento de células CD4 inferior al de los individuos que persistieron no anérgicos, tanto en el momento inicial como en el segundo estudio. Por otro lado, cuando se analizaron los individuos anérgicos que unos meses más tarde positivizaron las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada se vió que su recuento de células CD4 era superior al de los individuos anérgicos que no positivizaron dichas pruebas. Probablemente una proporción significativa de los individuos que positivizaron las pruebas se encontraban en tratamiento antirretroviral. En un estudio se demuestra que el tratamiento con Zidovudina corrige parcialmente la depresión de la hipersensibilidad cutánea retardada provocada por el VIH (190).

Sin embargo, aunque la correlación entre los dos parámetros que disponemos en la práctica médica diaria para valorar el estado de la inmunidad celular de un paciente infectado por el VIH (las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y el recuento de linfocitos CD4) es buena, no es completa. En nuestro estudio el 13% de los 484 pacientes no anérgicos tenía un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ y, por otro lado, el 14% de los 222 pacientes anérgicos tenía un recuento de células CD4 superior a $500 \times 10^6/L$. En otros estudios se han obtenido resultados similares. Selwyn y cols., encontraron que el 15% de los pacientes PPD-positivo tenía un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ y el 28% de los pacientes anérgicos tenían un recuento de células

CD4 superior a $500 \times 10^6/L$ (178). En una revisión de los Centers for Disease Control sobre la evaluación de la anergia en individuos infectados por VIH, se estima que aproximadamente un 10% de las personas infectadas por VIH asintomáticas y con un recuento de células CD4 superior a $500 \times 10^6/L$ tiene una respuesta cutánea completamente negativa (34). Ya hemos comentado previamente que la anergia cutánea en los estadios precoces de la infección por VIH puede estar motivada por una depresión funcional de las células CD4. En estos casos se ha postulado que las proteínas virales podrían interferir en la unión entre la molécula CD4 de la superficie del linfocito CD4 y la molécula clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) (40,41).

La ausencia de una concordancia completa entre el estado de anergia y el recuento de células CD4 supone que la única manera de identificar a los pacientes anérgicos sea la realización de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Diversas autoridades han insistido en que en los individuos infectados por VIH es imprescindible evaluar la existencia de anergia para poder interpretar el significado de un resultado negativo de la prueba tuberculínica (34,181,185). Por otro lado, la presencia de anergia puede tener un significado pronóstico porque se ha relacionado con una aparición más precoz de la primera infección oportunista en todos los estratos de células CD4 analizados; particularmente cuando el recuento de células CD4 es inferior a 200 (42,191).

b. Relación con el factor de riesgo

En relación con los factores de riesgo para la adquisición del VIH, hemos encontrado una serie de pequeñas diferencias no significativas en la proporción de pacientes anérgicos en cada uno de los tres grupos estudiados. La menor proporción de pacientes anérgicos se documentó en los pacientes con antecedentes de homo-bisexualidad (22%) y la mayor en los pacientes con diversos factores de

riesgo (40%). En los pacientes adictos a drogas por vía parenteral la proporción de anérgicos fue del 31%. Analizando cada uno de los grupos según el factor de riesgo hemos encontrado un paralelismo entre la proporción de anergia y el número de células CD4 en cada grupo: $505 \times 10^6/L$ en los pacientes con antecedente de homo-bisexualidad, $444 \times 10^6/L$ en los pacientes con antecedente de adicción a drogas por vía parenteral y $398 \times 10^6/L$ en los pacientes con diversos factores de riesgo.

Los diferentes recuentos de células CD4 encontrados en los pacientes según el factor de riesgo expresan distintos niveles de inmunodepresión en cada uno de los tres grupos en el momento de su inclusión en el estudio. En general, los individuos homo-bisexuales conocen su condición de seropositividad para el VIH y solicitan atención médica con mayor prontitud que otros individuos que desconocen esta condición. Esto último probablemente ocurre entre los sujetos con diversos factores de riesgo, gran parte de los cuales ha adquirido la infección por VIH a través de relaciones heterosexuales o hemoderivados. Los pacientes adictos a drogas por vía parenteral requieren con frecuencia atención sanitaria por patología en relación con la drogadicción iniciándose en ese momento un estudio sobre la posible infección por VIH.

Otra explicación parcial al elevado porcentaje de anérgicos en el grupo con diversos factores de riesgo se basaría en la constatación por recientes estudios de una asociación entre una edad mayor y una progresión más rápida de la enfermedad por VIH (24,192). La media de edad de los pacientes con diversos factores de riesgo ($29,6 \pm 11$) fue mayor que la de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral ($26,8 \pm 5$), pero menor que la de los pacientes homo-bisexuales ($33,9 \pm 8$) (datos no expuestos en los resultados). En todo caso no queda aclarada la cuestión de si se trata de un efecto biológico del VIH en las personas de mayor edad o si simplemente representa un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Cuando se estratificaron los pacientes en base al recuento de células CD4, no se observaron diferencias en la proporción de pacientes anérgicos en los tres grupos con factores de riesgo diferente. Por tanto, si se excluye un potencial efecto de la droga en el descenso de células CD4, no puede considerarse que el consumo de drogas suponga, por sí mismo, un mayor grado de inmunodepresión. Esto concuerda con el resultado de un estudio en el que sólo el 7% de 138 individuos adictos a drogas por vía parenteral no infectados por VIH se encontraba anérgico (185). Sin embargo, otros estudios demuestran que la anergia es más común entre individuos infectados por VIH y adictos a drogas por vía parenteral que entre los individuos con otros factores de riesgo (34).

c. Método de estudio de la anergia

El resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada puede variar dependiendo del tipo, dosis y número de antígenos y de la técnica de inoculación de los mismos (35).

Según las recomendaciones actuales de los Centers for Disease Control, la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada utilizando los antígenos intradérmicos separados es preferible sobre la prueba de multitest (34). En nuestro estudio los antígenos se administraron de forma separada según el método Mantoux. Otros autores utilizan la prueba del multitest basándose en una serie de potenciales ventajas, tales como su fácil administración, la menor probabilidad de accidentes con agujas y la estandarización del antígeno incorporado en el aplicador. Sin embargo, el mayor inconveniente del multitest es que el inóculo del antígeno puede variar dependiendo de la presión que se ejerza sobre el aplicador y la resistencia de la piel del individuo (34).

A continuación analizaremos nuestros resultados en relación con el número, dosis y tipo de antígeno utilizados, intentando extraer algunas

conclusiones prácticas.

1. Número de antígenos utilizado

El Servicio de Inmunología de nuestro hospital utiliza dos antígenos (Candidina y Estreptoquinasa-estreptodornasa), junto con la tuberculina en la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada. Esta práctica se ajusta a las recomendaciones que sobre evaluación de anergia en individuos infectados por VIH realizan los Centers for Disease Control y la Organización Mundial de la Salud (34,193).

La mayor parte (71%) de los 484 pacientes no anérgicos analizados respondió a uno sólo de los tres antígenos, un 24% respondió a dos antígenos simultáneamente y sólo un 5% respondió simultáneamente a tres antígenos.

Al analizar el recuento de células CD4 en cada grupo hemos observado que los pacientes que respondieron a un solo antígeno tenían un recuento de células CD4 ($561 \times 10^6/L$) menor que los pacientes que respondieron simultáneamente a dos o tres antígenos ($706 \times 10^6/L$ y $679 \times 10^6/L$, respectivamente). Estos resultados son totalmente superponibles a los obtenidos por Blatt, que encuentra una diferencia significativa entre los pacientes que respondieron a un antígeno ($489 \times 10^6/L$) y los que respondieron simultáneamente a dos antígenos ($704 \times 10^6/L$) (187).

Por tanto, el estado de inmunodeficiencia asociado a la infección por VIH conlleva una pérdida progresiva de la capacidad de respuesta a un número creciente de antígenos. Es razonable que se empleen al menos tres antígenos para probar la existencia de anergia en los pacientes infectados por VIH, tal y como recomiendan los Centers for Disease Control (34).

2. Dosis utilizadas

De los 484 pacientes no anérgicos de nuestro estudio, el 71% respondió con la dosis más baja de los tres antígenos, el 25% respondió con la dosis intermedia de los tres antígenos y el 4% respondió con la dosis mayor de los dos antígenos probados (PPD y SK-SD).

Al comparar el recuento de células CD4 de los 343 pacientes que respondieron a la dosis menor de antígeno con el recuento de los 123 pacientes que respondieron a la dosis intermedia de antígeno, no hemos encontrado diferencias significativas ($594,5$ y $614 \times 10^6/L$). Sin embargo, ambos grupos de pacientes tenían un recuento de células CD4 significativamente mayor que el de los 18 pacientes que respondieron a la dosis mayor de PPD ($321,5 \times 10^6/L$).

Por tanto, sólo una mínima proporción (4%) de los pacientes no anérgicos, la que se encontraba inmunológicamente más deteriorada, requirió la mayor dosis de PPD (25 U RT-23) para responder. En las recomendaciones de los CDC se excluye la dosis mayor de PPD (250 UT) para la evaluación de la anergia en los individuos infectados por VIH por su menor capacidad inmunógena en relación con otros antígenos (34). En cuanto a su utilidad en el diagnóstico de la infección tuberculosa, es limitada porque se considera que representa una reacción cruzada con micobacterias atípicas (107,194).

Un 25% de pacientes no anérgicos habrían sido identificados como anérgicos si no se hubiera administrado la dosis intermedia de antígeno; en consecuencia, esta dosis es importante en la evaluación de la anergia en los individuos infectados por VIH. En el siguiente apartado conoceremos qué antígeno tiene la mayor capacidad inmunógena con la dosis intermedia.

3. Capacidad inmunógena de cada antígeno

De los 484 pacientes no anérgicos, el 58% respondió a alguna de las dos dosis de C, el 57% respondió a alguna de las tres dosis de PPD y el 18% respondió a alguna de las tres dosis de SK-SD.

Cuando se comparó el recuento de células CD4 según el antígeno al que respondieron los pacientes (PPD, C, SK-SD), independientemente de la dosis, se observó que la respuesta a SK-SD se asocia a un recuento de células CD4 más elevado ($677 \times 10^6/L$) que el encontrado en respuesta a Candidina ($565 \times 10^6/L$) o a PPD ($491 \times 10^6/L$). Estos resultados guardan un paralelismo con los de Blatt, donde los pacientes que respondieron al PPD (se utilizó un punto de corte de 10 mm) tenían un recuento de células CD4 inferior al de los pacientes que respondieron a alguno de los restantes cuatro antígenos (187). El hallazgo de la menor mediana del recuento de células CD4 en los pacientes que respondieron exclusivamente al PPD, sugiere una mayor capacidad inmunógena de este antígeno en relación con los otros dos, como comentaremos más adelante.

Sólo un 5% de los pacientes no anérgicos respondió exclusivamente a alguna de las tres dosis de SK-SD. Por tanto, si no se hubiera incluido el antígeno SK-SD en la prueba de hipersensibilidad cutánea sólo un 5% de los pacientes no anérgicos habrían sido considerados erróneamente como anérgicos. Esta baja tasa de respuesta al antígeno SK-SD, independientemente de la dosis utilizada, así como el mayor recuento de células CD4 requerido para que la respuesta tenga lugar, sugieren una baja capacidad inmunógena de este antígeno. Por tanto, según nuestros resultados el antígeno SK-SD no debería utilizarse en la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada en los pacientes infectados por VIH. Este antígeno debería sustituirse por otro con mayor capacidad inmunógena, como puede ser el toxoide tetánico (195).

A continuación comentaremos los resultados obtenidos con cada uno de los tres antígenos a diferentes dosis, lo cual nos da una idea de la capacidad inmunógena de cada antígeno.

Cuando se utilizó la dosis más baja de los tres antígenos, la tuberculina (2 U RT-23) fue el antígeno que produjo mayor respuesta (68%), seguido de candidina (53%) y de SK-SD (18%).

En cuanto a la tuberculina, es necesario resaltar que de los 233 pacientes que respondieron a las 2 unidades de PPD RT-23, 134 (57%) no respondieron a los otros dos antígenos. Cuando analizamos los 134 pacientes observamos que un 18% de los mismos tenía un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$. Uno de estos pacientes respondió al PPD con un recuento de células CD4 de $20 \times 10^6/L$. Este porcentaje (18%) contrasta con el mínimo porcentaje de pacientes (5%) que respondieron exclusivamente a candidina (1:100) o exclusivamente a SK-SD (4 U) teniendo un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$. En un estudio con adictos a drogas por vía parenteral que acudían a un centro de metadona, Selwyn encontró que el 15% de los 26 pacientes PPD-positivo tenían un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$. Uno de sus pacientes tenía un recuento de células CD4 de $40 \times 10^6/L$ (178).

La documentación de un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ en una proporción significativa de pacientes que responden exclusivamente a 2 U RT-23 sugiere que la tuberculina a esta dosis tiene una capacidad inmunógena superior a la de los otros dos antígenos. Por tanto, la prueba de tuberculina, no sólo nos informa sobre la existencia de una infección por *M. tuberculosis*, sino que al mismo tiempo constituye un elemento insustituible en la evaluación de la hipersensibilidad cutánea retardada en estos pacientes.

Como la capacidad de respuesta al PPD no sólo depende del estado

inmunológico del individuo, sino también del nivel de prevalencia de la infección tuberculosa en la población estudiada, nuestros resultados probablemente no pueden extenderse a pacientes que viven en áreas donde la tuberculosis no es endémica. En un trabajo realizado en Baltimore (Estados Unidos) en el que se compararon individuos infectados por VIH y no infectados, la inclusión de la tuberculina sólo supuso un aumento de un 2% de pacientes no anérgicos en ambos grupos (del 65% al 67% en individuos infectados por VIH y del 91% a 93% en individuos no infectados) (185).

Por otra parte, el hallazgo de individuos que responden al PPD con un recuento de células CD4 inferior a $200 \times 10^6/L$ indica que el PPD y el resto de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada pueden aplicarse a los pacientes infectados por VIH independientemente de su recuento de células CD4.

En cuanto a la candidina (1:100), se observó una respuesta positiva en una proporción significativa (53%) de pacientes. El gran valor de este antígeno ha sido comentado por Graham, quien encuentra que la respuesta a Candida (1:100) en individuos infectados por VIH, incluso con bajos recuentos de células CD4, es sólo discretamente menor que en individuos no infectados por VIH (185).

Cuando se utilizó la dosis intermedia de PPD y de SK-SD y mayor de C, la candidina (1:10) fue el antígeno que produjo mayor respuesta (83%), seguido de tuberculina (22%) y de SK-SD (17%). De nuevo se obtiene una gran respuesta a candidina, utilizando en este caso una dosis mayor (1:10). La información adicional aportada por esta dosis de Candida fue importante porque hubo 77 pacientes (16% de los pacientes no anérgicos) que respondieron exclusivamente a ella. Estos pacientes habrían sido clasificados como anérgicos, si no se hubiera utilizado esta dosis de candidina.

Con objeto de simplificar el número de antígenos y las dosis que deberían

emplearse en el estudio de la anergia en estos pacientes, se consideraron diversas combinaciones de antígenos basadas en los resultados obtenidos en nuestro estudio. La administración conjunta de la dosis menor de PPD (2 U RT-23) y la dosis mayor de Candidina (1/10) daría lugar a una respuesta positiva en la gran mayoría (88%) de los pacientes no anérgicos analizados, dejando sin identificar a sólo 57 (12%) pacientes.

Dada la pérdida progresiva de la respuesta a los antígenos por el estado de inmunodeficiencia asociado a la infección por VIH, nos parece razonable que en la prueba cutánea se utilicen dos antígenos, además de la tuberculina, tal y como recomiendan los CDC y la OMS (34,193). Teniendo en cuenta la gran capacidad inmunógena que presenta por sí mismo el PPD, a dosis de 2 U RT-23, y la Candidina, a dilución de 1:10, en la práctica clínica deberían administrarse, en nuestra opinión, estos dos antígenos a las dosis mencionadas para evaluar la existencia de anergia cutánea en pacientes infectados por VIH. Probablemente sea necesario asociar un tercer antígeno que, en futuros estudios, demuestre una buena capacidad inmunógena en estos pacientes.

B. Prevalencia de la infección tuberculosa

En nuestro estudio hemos demostrado que existe una alta prevalencia de infección tuberculosa en los individuos infectados por VIH de nuestro área. El 33% de los 706 individuos infectados por VIH presentó una prueba tuberculínica positiva con 2 U de PPD RT-23. La proporción de individuos PPD-positivo fue similar (29%) en el grupo de 376 individuos con seguimiento clínico. Con estos datos podemos afirmar que aproximadamente un tercio de los individuos infectados por VIH analizados tenía una infección latente por *M. tuberculosis*. Esta proporción de individuos PPD-positivo en la población infectada por VIH es muy similar a la reportada por March Ayuela para toda la población española

(29%) (71). Por esta elevada prevalencia, se considera que en España la infección tuberculosa es endémica.

Diversos estudios han demostrado una discordancia en la proporción de individuos PPD-positivo entre los individuos infectados por VIH y los no infectados pertenecientes al mismo grupo de riesgo. Los sujetos infectados por VIH responden en una proporción menor a la tuberculina, incluso cuando se encuentran asintomáticos en relación a la infección por VIH (34,185,196-202).

Se ha comentado que estas diferencias tienden a desaparecer cuando, como criterio de positividad de la prueba tuberculínica en el individuo infectado por VIH, se emplea el recomendado por los CDC (≥ 5 mm) o un criterio más amplio (≥ 2 mm) (185,196). Pero probablemente la causa de esta discordancia depende directamente de la proporción de individuos anérgicos en todo el grupo, que en nuestro estudio alcanzó al 31%. La anergia cutánea conlleva necesariamente una respuesta negativa al PPD, independiente de que exista o no una infección tuberculosa. Por tanto, en los pacientes infectados por VIH la tasa real de infección tuberculosa es sin duda mayor que la reflejada por la proporción de pacientes PPD-positivo. Si excluyéramos a los pacientes anérgicos, el PPD sería positivo en el 48% de los pacientes no anérgicos. A su vez, es probable que el 48% de los pacientes anérgicos se encuentre infectado por *M. tuberculosis*, con lo que la prevalencia de infección tuberculosa en todo el grupo se encontraría muy próxima al 45-50%.

a. Relación con el factor de riesgo y las células CD4

La prevalencia de una respuesta positiva al PPD, calculada en el grupo de 376 pacientes con seguimiento clínico, fue superior en los individuos adictos a drogas por vía parenteral (31%) que en los individuos homo-bisexuales (24%) y en los individuos con otros factores de riesgo (13%). Las diferencias entre los

grupos no fueron estadísticamente significativas. Cuando se excluyeron los pacientes anérgicos de cada grupo, la prevalencia de un PPD positivo fue del 43%, 31% y 25%, respectivamente. Por tanto, la prevalencia de infección tuberculosa en los individuos infectados por VIH de nuestro área, aun siendo superior en los individuos adictos, es elevada en todos ellos.

La elevada prevalencia de infección tuberculosa en los adictos a drogas por vía parenteral explica la fuerte asociación demostrada por diversos autores entre la drogadicción y la tuberculosis (83,167,204-206). También se ha observado una elevada prevalencia de infección tuberculosa en los adictos que viven en áreas donde la infección tuberculosa no es endémica en la población general (alrededor del 5%), como ocurre en Estados Unidos (75). Entre el 20 y 23% de los adictos a drogas por vía parenteral, infectados o no por VIH, residentes en el Bronx, Nueva York, eran tuberculín-positivos (119).

En relación con el recuento de células CD4 de los pacientes del grupo con seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes PPD-positivo y los anérgicos (684 vs $135 \times 10^6/L$, $p < 0,001$) y entre los pacientes PPD-negativo y los anérgicos (564 vs $135 \times 10^6/L$, $p < 0,001$). Estas diferencias tienen el mismo significado que la diferencia observada entre los pacientes anérgicos y no anérgicos, y traducen la necesidad de un sistema inmune celular suficientemente conservado para que se produzca una respuesta eficaz frente a los antígenos de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.

Finalmente, analizados los 233 pacientes PPD-positivo, se ha descartado que exista relación entre el diámetro de la pápula de la prueba tuberculínica y el recuento de células CD4 que presentan. Los 20 pacientes cuya pápula medía entre 5 y 9 mm tenían un recuento de células CD4 ($770 \times 10^6/L$) algo mayor que los 213 cuya pápula medía 10 mm ó más ($568 \times 10^6/L$, $p=0,3$). Asimismo, en los 3 rangos del recuento de células CD4 (< 200 , $200-499$ y $\geq 500 \times 10^6/L$) el

diámetro de la pápula fue similar (12, 13 y 14 mm, respectivamente). Estos resultados sugieren que una vez producida la respuesta a la tuberculina, el tamaño de la reacción es independiente del recuento de células CD4.

b. Variación de la prueba tuberculínica en el tiempo

Se ha documentado la variación de la respuesta al PPD a lo largo del tiempo y su relación con el recuento de células CD4. Se ha observado que tras un período de 10 meses, un 40% de los 82 pacientes PPD-positivo en que se repitió la prueba de tuberculina dejaron de responder al PPD. El recuento de células CD4 en el momento de la negativización del PPD fue significativamente inferior al recuento en el momento de la inclusión ($p < 0,05$). Existe, por tanto, una relación directa entre la pérdida de respuesta al PPD y el descenso del recuento de células CD4. Aunque, por tratarse de un estudio retrospectivo no se pudo recoger la incidencia de factores que afectan a la inmunidad celular (Zidovudina, corticoides, quimioterapia, desarrollo de infección oportunista o tumor, etc.), la causa más importante de deterioro inmunológico de estos pacientes fue, sin duda, la propia infección por VIH.

En un estudio realizado en Canadá, el 8% de 1.201 sujetos PPD-positivo inmunocompetentes de diferentes edades negativizó el PPD al cabo de un año (110). Aun tratándose de una tasa de reversión del PPD significativa es, al menos, 5 veces menor a la documentada por nosotros en sujetos infectados por VIH.

Algunos de los individuos PPD-positivo que espontáneamente negativizan la prueba tuberculínica vuelven a responder a la misma en una segunda determinación realizada unas semanas más tarde (efecto "booster"). Este fenómeno puede observarse incluso en los individuos infectados por VIH, pero parece ocurrir con menor frecuencia en estadios muy avanzados de la infección, cuando el recuento de células CD4 se sitúa por debajo de $200 \times 10^6/L$ (207,208).

Por último, la positivización o conversión de la prueba de tuberculina tiene una importante significación clínica porque traduce la existencia de una infección exógena reciente por *M. tuberculosis*. Quince (11%) de 136 pacientes PPD-negativo positivizaron el PPD en un período de 15 meses (mediana, rango: 3-63). La conversión de la tuberculina ocurrió a pesar de un descenso en el recuento de células CD4 en el conjunto de los 15 pacientes (de 649 a 358 x 10⁶/L). Aunque no podemos excluir de forma definitiva el fenómeno "booster" en todos los pacientes (en 4 el PPD se repitió en un intervalo ≤ 12 meses), debe considerarse que la mayor parte de estas conversiones fueron infecciones de novo por *M. tuberculosis* ocurridas dentro del período de 15 meses. En el apartado referente al desarrollo de tuberculosis en los convertidores se ampliará esta cuestión.

2. DESARROLLO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

A. Incidencia global de tuberculosis

El riesgo de desarrollo de tuberculosis se determinó en 347 pacientes seguidos a lo largo del tiempo, tras excluir a 27 pacientes que habían recibido isoniacida. El 17% de los 347 pacientes desarrolló tuberculosis al cabo de más de dos años de seguimiento (24,6 meses), lo que supone una incidencia de tuberculosis de 9,1 casos por cien pacientes-año. Esta tasa, que es mucho más elevada que la estimada para los individuos inmunocompetentes tuberculín-positivos (10 casos por cien pacientes en toda la vida del individuo) (68,81), confirma definitivamente el impacto de la infección por VIH sobre la tuberculosis. Distintos autores de dentro y fuera de nuestro país han calculado tasas de tuberculosis igualmente elevadas en individuos infectados por VIH (74,178,199,201,209-211).

La incidencia de tuberculosis en los pacientes PPD-positivo fue, como cabía esperar, muy elevada (10,4 casos por cien pacientes-año). Sorprendentemente, los pacientes anérgicos tuvieron una incidencia de tuberculosis (12,4 casos por cien pacientes-año) similar a la de los pacientes PPD-positivo. Finalmente los pacientes PPD-negativo también mostraron una incidencia importante de tuberculosis (5,4 casos por cien pacientes-año), aunque significativamente menor que los pacientes PPD-positivo y los anérgicos.

En el grupo de pacientes que hemos estudiado existía una proporción de pacientes anérgicos mayor (30% vs 18%, $p < 0,001$) y un recuento de células CD4 menor (467 vs $680,5 \times 10^6/L$, $p < 0,001$) que en un grupo de 139 pacientes que no se pudieron estudiar por falta de datos clínicos. El menor deterioro inmunológico y, probablemente, clínico de los pacientes no estudiados explicaría el que no volvieran a los controles médicos.

B. Incidencia de tuberculosis en pacientes PPD-positivo

De los 84 pacientes PPD-positivo sin profilaxis previa, el 28% desarrolló una tuberculosis activa durante un período de seguimiento de 27,3 meses, lo cual supone una incidencia de 10,4 por cien pacientes-año. Esta elevada incidencia, muy similar a la encontrada por Selwyn y cols. en pacientes infectados por VIH adictos a drogas por vía parenteral PPD-positivo (7,9 por cien pacientes-año), confirma el gran riesgo de reactivación de una infección latente en los pacientes infectados por VIH (119). Recientemente estos mismos autores obtienen una incidencia de 9,7 casos por cien pacientes-año en 25 pacientes infectados por VIH PPD-positivo que no habían recibido profilaxis con isoniacida (178).

Estos resultados justifican la recomendación del Grupo Español de Trabajo sobre Tuberculosis, los Centers for Disease Control (CDC) y la American

Thoracic Society (ATS) de realizar profilaxis con isoniacida a todo paciente infectado por VIH con un PPD positivo (≥ 5 mm) (103,104,154).

C. Incidencia de tuberculosis en pacientes PPD-negativo

El 13% de los 151 pacientes PPD-negativo desarrolló una tuberculosis activa durante un período de seguimiento de 28,6 meses, lo que supone una incidencia de 5,4 por cien pacientes-año. En general, se considera que las personas con una respuesta negativa al PPD pero positiva al resto de los antígenos de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada no se encuentran infectadas por *M. tuberculosis* (34). Aunque no existen datos al respecto, parece poco probable que un paciente coinfectado por VIH y *M. tuberculosis* pierda la capacidad de respuesta al PPD manteniendo al mismo tiempo la respuesta al resto de antígenos. Consecuentemente, el mecanismo más probable para explicar la alta incidencia de tuberculosis activa en estos pacientes es la progresión de enfermedad tuberculosa a partir de una infección reciente, la cual tendría lugar en el período posterior a la realización de la prueba de tuberculina.

En diversas ocasiones se ha comunicado el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes infectados por VIH tras exposición a una infección tuberculosa exógena bien documentada. De un total de 18 pacientes infectados por VIH expuestos a *M. tuberculosis*, Di Perri y cols. describieron un desarrollo rápido de tuberculosis en 8 pacientes PPD-negativo dentro de los 60 días posteriores al contacto (121). Recientemente, Daley y cols. estudiaron un brote de tuberculosis en un residencia para personas infectadas por VIH, donde el 37% de los residentes expuestos a la infección desarrollaron tuberculosis en un período de 4 meses tras la exposición (120). Igualmente, Dooley y cols. documentaron una incidencia de tuberculosis de 38 casos por cien pacientes-año en un período de 80 días post-exposición (169). El rápido desarrollo de la tuberculosis tras la

personas infectadas por VIH resulta lógico si se tiene en cuenta que en algunas personas inmunocompetentes que desarrollan la enfermedad poco tiempo después del contacto con *M. tuberculosis* se ha constatado la existencia de un defecto de la inmunidad celular (212,213). La exposición a una infección exógena es muy probable en áreas donde la tuberculosis es endémica, sobre todo en grupos que presentan un bajo nivel socioeconómico, como los adictos atendidos en nuestro hospital. Además, una parte sustancial de los pacientes infectados por VIH adictos a drogas por vía parenteral ha estado internada en alguna ocasión en un centro penitenciario, donde la prevalencia de la infección y de la enfermedad tuberculosa es muy elevada (167).

Desconocemos el momento exacto en que se produjo la infección exógena tuberculosa en los pacientes PPD-negativo estudiados. Sin embargo, el tiempo entre el momento en que se realiza la prueba cutánea y el desarrollo de tuberculosis fue más corto en los pacientes PPD-negativo (11 meses) que en los pacientes PPD-positivo (21,5 meses). Este hecho demuestra, como ya había sido advertido por autores como Di Perri y Daley, que la progresión desde la infección tuberculosa reciente a la enfermedad activa se encuentra acelerada en los pacientes infectados por VIH (120,121). El tiempo de desarrollo de tuberculosis a partir de la infección por *M. tuberculosis* en los pacientes PPD-negativo probablemente fue inferior a 11 meses porque la infección debió ocurrir con posterioridad a la realización de la prueba tuberculínica.

La elevada tasa de conversión (positivización) del PPD que hemos encontrado en los 374 pacientes estudiados (12,6% de 103 pacientes PPD-negativo a los que se repitió la prueba) y el elevadísimo desarrollo de tuberculosis (50%) en los 10 pacientes convertidores que no recibieron profilaxis con isoniacida corroboran lo que acabamos de comentar: La infección tuberculosa exógena es muy común en los pacientes infectados por VIH, así como la rápida progresión a enfermedad activa a partir de la misma.

En un trabajo reciente se documentó la recidiva de la tuberculosis tras una reinfección en cuatro pacientes infectados por VIH que se encontraban en tratamiento para tuberculosis o que ya lo habían cumplido (214). Esto significa que incluso los sujetos correctamente tratados por un episodio de tuberculosis o los sujetos PPD-positivo que han recibido profilaxis con isoniacida deben ser vigilados tras la documentación de un contacto con un enfermo bacilífero.

Selwyn y cols. describieron una tasa de conversión del PPD del 11% en 131 pacientes infectados por VIH adictos a drogas por vía parenteral que resulta prácticamente igual a la nuestra (119). Tanto en el trabajo de Selwyn como en el nuestro se ha excluido razonablemente el efecto "booster" en base a la edad de los pacientes (jóvenes) y a que el tiempo entre la última prueba de tuberculina negativa y la primera positiva fue de al menos 12 meses en todos los pacientes excepto uno. Este fenómeno, observado con mayor frecuencia en pacientes de más edad, es raro que ocurra cuando han transcurrido más de 12 meses entre dos pruebas (111).

La especial predisposición de los pacientes infectados por VIH y PPD-negativo a desarrollar la enfermedad tuberculosa poco tiempo después de adquirir la infección exógena, nos obliga a plantear una serie de medidas preventivas en estos pacientes. Creemos que es conveniente repetir periódicamente la pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada (PPD y otros dos antígenos) para poder documentar los casos de conversión. Igualmente, los pacientes anérgicos que, por pertenecer a áreas o grupos con baja prevalencia de infección tuberculosa, no hayan recibido profilaxis o tratamiento para tuberculosis con anterioridad deben ser evaluados de la misma manera. Esta última recomendación se basa en que en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la tasa de conversión entre los pacientes PPD-negativo y los pacientes anérgicos (15% vs 8%, $p=0,5$).

Estamos de acuerdo con autores como Hopewell y Pitchenik en que, dada la rapidez con que progresa la tuberculosis tras la infección exógena, los pacientes infectados por VIH en contacto con un enfermo bacilífero deben recibir profilaxis con isoniacida, independientemente del resultado de las pruebas cutáneas en ese momento (118,126). Se ha observado que las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada realizadas poco después de la exposición aportan poca información, porque los pacientes que desarrollan tuberculosis responden de forma muy variable a las mismas (120). En el trabajo de Daley y cols. se pudo documentar que en los individuos expuestos la isoniacida previene eficazmente la enfermedad: ninguno de los 11 pacientes que la recibieron desarrolló tuberculosis, a diferencia de 1 de los dos pacientes que no la recibieron (120).

D. Incidencia de tuberculosis en pacientes anérgicos

De los 112 pacientes anérgicos, el 18% desarrolló una tuberculosis activa durante un período de seguimiento de 17,2 meses, lo cual constituye una incidencia de 12,4 por cien pacientes-año. Esta incidencia, que es discretamente superior a la encontrada en el grupo de pacientes PPD-positivo (10,4 por cien pacientes-año), traduce una enorme predisposición al desarrollo de tuberculosis en los pacientes infectados por VIH y anérgicos estudiados. Recientemente Selwyn y cols. han estudiado específicamente el riesgo de desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados por VIH, adictos a drogas por vía parenteral y anérgicos, obteniendo una incidencia de 6,6 casos por cien pacientes-año (178). La menor incidencia de tuberculosis observada en los pacientes anérgicos del estudio de Selwyn con respecto al nuestro, probablemente esté en relación con una, a su vez, menor prevalencia de infección tuberculosa en aquella población.

En otro trabajo, Gatell y cols. documentan el desarrollo de tuberculosis en un 5% de 163 pacientes anérgicos (multitest negativo) tras un seguimiento de 15

meses (209). Recientemente, Barrio y cols. de la Facultad de Medicina de Santiago han obtenido una elevadísima incidencia de tuberculosis en 24 pacientes anérgicos estudiados prospectivamente (17,4 casos por cien pacientes-año). Esta incidencia era incluso dos veces superior a la obtenida en 37 pacientes PPD-positivo (8,4 casos por cien pacientes-año) (210). Estas tasas confirman que los individuos infectados por VIH, adictos a drogas por vía parenteral y anérgicos residentes en España, tienen un riesgo de desarrollar tuberculosis que puede ser incluso superior al de los individuos infectados por VIH PPD-positivo del mismo grupo de riesgo.

El tiempo medio entre el momento en que se realiza la prueba cutánea y el desarrollo de tuberculosis es significativamente menor en los pacientes anérgicos (7,5 meses) que en el resto de los pacientes (21,5 meses en los pacientes PPD-positivo y 11 meses en los pacientes PPD-negativo). De forma similar a lo comentado en el caso de los pacientes PPD-negativo, el corto tiempo de desarrollo de tuberculosis debe estar en relación directa con la situación de inmunodepresión que presentan los pacientes anérgicos.

Para poder explicar, tanto la elevadísima incidencia de tuberculosis en los pacientes anérgicos, como el rápido desarrollo de la misma, se requiere la participación de los dos mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad (la reactivación de una infección latente y la progresión a partir de una infección exógena reciente) potenciados ambos por un estado de inmunosupresión severa. No es posible conocer en nuestro estudio la relativa influencia de cada uno de ellos; probablemente ambos jueguen un papel relevante.

Dado que los pacientes anérgicos tienen una elevadísima predisposición a desarrollar tuberculosis, se hace necesario identificar estos pacientes en el conjunto de los infectados por VIH a fin de adoptar una serie de medidas preventivas. La única manera de interpretar un resultado negativo de la prueba de

la tuberculina es realizar las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada con dos o más antígenos distintos del PPD. Por tanto, de acuerdo con la opinión de los expertos, creemos que es imprescindible realizar estas pruebas a todo paciente infectado por VIH tuberculín-negativo (34,181,185).

La adopción de medidas preventivas que eviten el desarrollo de una tuberculosis activa resulta especialmente indicada en todos los pacientes infectados por VIH que se encuentren anérgicos. Hasta ahora, se recomendaba la profilaxis con isoniacida a los pacientes anérgicos sólo en las siguientes circunstancias: existencia de un PPD-positivo previo o lesión pulmonar residual compatible con tuberculosis que no hayan sido previamente tratados y documentación de un contacto reciente con un enfermo tuberculoso bacilífero (34).

Sin embargo, de acuerdo con Selwyn, opinamos que la elevada tasa de tuberculosis que hemos documentado en el grupo de pacientes anérgicos justifica la ampliación de la recomendación de profilaxis con isoniacida a todo paciente infectado por VIH que se encuentre anérgico y forme parte de un grupo en el que la infección tuberculosa sea endémica (178). En áreas o grupos de población con baja prevalencia de infección tuberculosa, la profilaxis con isoniacida se indicaría en las circunstancias previamente mencionadas: PPD positivo previo, lesión pulmonar residual y contacto reciente. Son necesarios más estudios que documenten el desarrollo de tuberculosis en áreas o grupos con diferentes tasas de infección tuberculosa para establecer unas recomendaciones definitivas.

Ya en el año 1991, la Division of Tuberculosis Elimination (DTBE) de los CDC, en base a un análisis de decisión sobre el tratamiento preventivo con isoniacida en pacientes infectados por VIH adictos a drogas por vía parenteral, había apoyado la administración de un tratamiento profiláctico para los pacientes anérgicos en grupos en los que la prevalencia de infección tuberculosa fuera igual o superior al 10% (34,215). Otro estudio de análisis reciente demuestra que la

profilaxis con isoniacida es beneficiosa para pacientes infectados por VIH anérgicos pertenecientes a comunidades donde la prevalencia de infección tuberculosa es superior al 2-3% (216).

E. Incidencia de tuberculosis en pacientes adictos a drogas por vía parenteral

La incidencia de tuberculosis en 290 pacientes con antecedente de adicción a drogas por vía parenteral fue de 10,8 casos por cien pacientes-año. Esta tasa fue significativamente mayor que la observada en 27 pacientes con antecedente de homo-bisexualidad (0 casos por cien pacientes-año) y que en 30 pacientes con diversos factores de riesgo (1,4 casos por cien pacientes-año). El 98% de los casos de tuberculosis (62 de 63 casos) ocurrió en pacientes con antecedente de adicción a drogas por vía parenteral. Al comparar los 64 pacientes que desarrollaron tuberculosis con los 310 pacientes que no la desarrollaron, se demostró que los dos factores que se asociaban con el desarrollo de tuberculosis eran el antecedente de adicción a drogas por vía parenteral y la existencia de un recuento de células CD4 bajo en el momento de la inclusión.

Recientemente en nuestro país, Solera y cols. también documentan una tasa de incidencia de tuberculosis en pacientes infectados por VIH y adictos a drogas por vía parenteral muy elevada (6,93 casos por cien pacientes-año) (199). Ello confirma el elevadísimo riesgo de tuberculosis de estos sujetos en áreas con gran prevalencia de infección tuberculosa. Incluso en países con baja prevalencia, como Estados Unidos, se incluye a los individuos adictos a drogas por vía parenteral entre los grupos con alto riesgo para el desarrollo de tuberculosis (83,167, 203-206).

El elevado riesgo de tuberculosis observado en los pacientes adictos a

drogas por vía parenteral de nuestro estudio puede tener diversas explicaciones. Tras excluir los pacientes que recibieron profilaxis, existía una mayor proporción de pacientes PPD-positivo entre los adictos a drogas por vía parenteral (26%) que entre los homo-bisexuales (19%) o los pacientes con otros factores de riesgo (10%). Por tanto, los pacientes adictos tenían un mayor riesgo de reactivación de tuberculosis. Por otra parte, la mala situación socioeconómica en la que viven gran parte de los individuos adictos conlleva una mayor tasa de infección exógena o reinfección y, consiguientemente, de tuberculosis. En este sentido, es llamativo que sólo uno de los pacientes con otros factores de riesgo desarrollara tuberculosis cuando el 50% de los mismos se encontraba anérgico. Por último, el reducido número de pacientes no adictos (16% del grupo con seguimiento) hace menos extrapolables los resultados.

F. Profilaxis con isoniacida

a. Eficacia

Aunque en la población general el tratamiento preventivo con isoniacida reduce la incidencia de la enfermedad en más del 90% de los individuos que cumplen el tratamiento, no está bien documentada la eficacia de la profilaxis con isoniacida en los individuos coinfectados por VIH y *M. tuberculosis* (167,175,176,217). Diversos datos preliminares indican que la profilaxis con isoniacida proporciona una gran protección también a estos sujetos. Wadhawan y cols. demostraron que la administración de 300 mg/día de isoniacida durante 6 meses a 298 pacientes infectados por VIH a los que no se había realizado el PPD, seguidos durante 413 pacientes-año, producía una reducción significativa de la incidencia de tuberculosis activa en relación con los pacientes no tratados (177). A estos pacientes no se les había realizado el PPD, pero se asumía que la mayoría se encontraban infectados por *M. tuberculosis*, como ocurre en más del 60% de

la población adulta de los países del Africa subsahariana (72,92). Recientemente, Selwyn y cols. no documentaron ningún caso de tuberculosis en un grupo de 27 pacientes infectados por VIH y PPD-positivo a los que se administró isoniacida durante 12 meses y se les siguió 25 meses tras el tratamiento profiláctico (178).

En nuestro estudio también se demuestra que la administración de isoniacida a los pacientes infectados por VIH y PPD-positivo es muy eficaz para prevenir el desarrollo de tuberculosis. 27 pacientes PPD-positivo, incluidos 3 pacientes convertidores del PPD, recibieron isoniacida durante 9-12 meses (la mayoría 12 meses) y fueron seguidos una media de 22 meses después de finalizar la profilaxis. Sólo uno (3,7%) de los 27 pacientes PPD-positivo que recibieron profilaxis desarrolló tuberculosis, a diferencia de 29 (31%) de los 94 pacientes PPD-positivo que no habían recibido profilaxis ($p < 0,01$).

Concluimos, por tanto, que la eficacia de la isoniacida en las personas coinfectadas por VIH y *M. tuberculosis* es elevada y, probablemente, similar a la de la población general. Las indicaciones de la isoniacida en los pacientes infectados por VIH, en base al resultado de la prueba de la tuberculina y el resto de las pruebas de hipersensibilidad cutánea (PPD-positivo, PPD-negativo y anérgico) han sido ampliamente comentadas en los apartados previos. Queda por definir en futuros trabajos el grado de eficacia y la duración óptima de la profilaxis en los pacientes infectados por VIH y anérgicos.

A pesar de la reconocida eficacia de la isoniacida, la quimioprofilaxis de la tuberculosis se realiza, en general, con menor frecuencia de lo necesario (218). En nuestro estudio sólo el 22% de los 121 pacientes PPD-positivo, completó un tratamiento de 9-12 meses de isoniacida. En la mayoría de los casos la quimioprofilaxis no se realizó, probablemente, por negativa del paciente. A fin de reducir este problema, es necesario que el médico motive al paciente a realizar la profilaxis insistiendo en sus beneficios (219). En aquellos casos con sospecha

de abandono del tratamiento debe intentarse una supervisión del mismo en centros sanitarios, incluidos los centros de administración de metadona (119,126,157,220). Debe insistirse en la quimioprofilaxis de personas que han estado en estrecho contacto con enfermos bacilíferos recientemente diagnosticados. Según estudios de los CDC, menos del 60% de los contactos infectados recibe tratamiento preventivo, porque se pierde la oportunidad de identificarlos mediante una prueba de tuberculina (113).

b. Duración

Todos los expertos están de acuerdo en que la duración del tratamiento preventivo en los pacientes infectados por VIH debe ser mayor que en los pacientes inmunocompetentes en los que, habitualmente, se recomiendan 6 meses. Diversos organismos, entre ellos el Grupo Español de Trabajo sobre Tuberculosis, los Centers for Disease Control y la American Thoracic Association, recomiendan que la isoniacida sea administrada durante 12 meses en los pacientes infectados por VIH (103,104,154). Esta medida se ha adoptado en base al convencimiento de que la eficacia de isoniacida depende directamente de la duración del tratamiento (168,175,217,221).

Recientemente se ha demostrado la eficacia de un período más corto (6 meses) de profilaxis con isoniacida (177). La incidencia anual de tuberculosis tras la profilaxis documentada en el trabajo de Wadhawan y cols. fue de 2,6 casos por cien pacientes-año en 193 pacientes (estadios III y IV de Walter Reed). Sin embargo, parte de los fracasos observados pudieron deberse a la progresión de la enfermedad tras una infección exógena que ocurriera en el período postprofilaxis en individuos sin infección latente (no se realizó el PPD en el momento de la inclusión a ningún paciente). En nuestro estudio, ninguno de los 6 pacientes que recibieron 9 meses de tratamiento con isoniacida desarrolló tuberculosis durante un tiempo de seguimiento próximo a los 2 años. Antes de

aconsejar su adopción, son necesarios más estudios que demuestren la eficacia de pautas de profilaxis con duración inferior a 12 meses.

Finalmente, creemos que no existen datos que apoyen la administración de isoniacida durante períodos superiores a 12 meses o el mantenimiento de por vida de la profilaxis, aunque algunos autores apunten esta posibilidad (103,222,223).

Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos con dos o más fármacos durante períodos de tiempo muy cortos (2-4 meses) con objeto de evitar los problemas de cumplimiento frecuentemente observados con el régimen de 12 meses (168,224).

c. Momento de inicio

El momento de iniciar la profilaxis en el paciente infectado por VIH se presta a cierta discusión. En el caso de los pacientes PPD-positivo, la mayoría de los expertos coinciden en que debe iniciarse tras conocerse la positividad de la prueba tuberculínica (81,103). Autores como Di Perri prefieren, sin embargo, iniciar la profilaxis más tardíamente (cuando $CD4 < 500$) argumentando que, debido a que la isoniacida probablemente no consigue erradicar el bacilo tuberculoso, el riesgo de reactivación de la enfermedad aumenta paralelamente a la inmunodepresión (222,225). Nuestros resultados, como los de otros estudios, desaconsejan retrasar el inicio de la profilaxis, porque, aproximadamente, un cuarto de los pacientes PPD-positivo tenía un recuento de células $CD4$ superior a $500 \times 10^6/L$ en el momento del diagnóstico de tuberculosis (226).

Los pacientes PPD-negativo no anérgicos recientemente expuestos a personas con tuberculosis activa deben recibir quimioprofilaxis de forma precoz, independientemente del resultado de la prueba de la tuberculina (118,120,126).

Por último, todos los pacientes infectados por VIH y anérgicos que vivan en áreas con una alta prevalencia de infección tuberculosa y que nunca hayan tenido un PPD-positivo previo o hayan recibido tratamiento para tuberculosis, deberían recibir tratamiento profiláctico. En estos pacientes parece razonable iniciar la quimioprofilaxis en el momento en que se conoce su situación de anergia, independientemente del recuento de células CD4. Esta opinión se basa en que sólo un 14% de todos los pacientes anérgicos estudiados tenía un recuento de células CD4 superior a $500 \times 10^6/L$ y en que sólo uno de los 20 pacientes anérgicos que desarrollaron tuberculosis se encontraba por encima de esa cifra. Además, cuanto más precoz es el tratamiento, menor es el deterioro clínico y el grado de medicación del paciente y, por tanto, mayor su cumplimiento.

3. CLINICA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

A. La tuberculosis en el curso evolutivo de la infección por VIH

Desde el reconocimiento de la tuberculosis como enfermedad frecuentemente asociada a la infección por VIH, se ha afirmado que esta complicación incide en fases más tempranas de la infección por VIH, previamente a la aparición de las infecciones oportunistas. Se ha postulado que el carácter patógeno "per se" de *M. tuberculosis* explicaría dicha afectación precoz durante la evolución de la infección por VIH (81,118).

De acuerdo con la mayoría de las series publicadas, en nuestro estudio la tuberculosis ocurrió de forma relativamente precoz en el curso de la infección por VIH (84,85,87,125,128,140,155). El 36% de los pacientes tuvo un diagnóstico de SIDA previo (13%) o concomitante (23%) en el momento del diagnóstico de

la tuberculosis. Esta presentación precoz distingue a la tuberculosis de la enfermedad producida por otras micobacterias, la cual ocurre generalmente tras el diagnóstico de SIDA en los pacientes (125). La clasificación de los casos de tuberculosis según el estadio de la infección es, en parte, espúrea porque la tuberculosis extrapulmonar se incluye entre los criterios revisados de SIDA (53). Según estos criterios, el 81% de los 214 pacientes presentaba un diagnóstico de SIDA en el momento del desarrollo de la tuberculosis. Por tanto, los pacientes se encontraban probablemente en una fase menos precoz de la infección por VIH, en relación, como ya se ha comentado, a su reclutamiento en el hospital.

Como se constata en diversas publicaciones, una gran proporción de pacientes con SIDA en España acaba desarrollando tuberculosis. En una revisión se recoge que el 48% de 608 enfermos de SIDA de diversos centros españoles había desarrollado tuberculosis (71). En nuestro hospital la tasa de tuberculosis alcanza a más del 60% de los enfermos con SIDA (89). La gran incidencia de tuberculosis en pacientes con SIDA responde a diversas causas, de las cuales la fundamental, como ya se ha comentado, es el impacto que la inmunodeficiencia asociada al VIH provoca en la progresión de la tuberculosis.

Existen, además, otros factores adicionales que justifican esta elevada incidencia. Con el desarrollo de tratamientos antirretrovirales y tratamientos preventivos frente a infecciones oportunistas cada vez más eficaces, los pacientes con SIDA viven más y, por lo tanto, están expuestos durante más tiempo a una reactivación o reinfección tuberculosa. Por otra parte, una proporción significativa de pacientes PPD-positivo a los que se recomienda profilaxis con isoniacida no la realizan adecuadamente (103,126). Finalmente, algunos pacientes, principalmente los adictos a drogas por vía parenteral, tienen una mayor probabilidad de infección exógena por *M. tuberculosis* por las condiciones socioeconómicas en que viven (83,203). Es necesario recordar que el tratamiento preventivo con isoniacida realizado con anterioridad al momento de la exposición

no tiene efecto sobre una posible nueva infección.

B. Forma clínica de la tuberculosis en el paciente infectado por VIH

Se determinó la forma clínica de la tuberculosis en los 214 casos de enfermedad, incluidos 45 (21%) casos de tuberculosis probable documentados en nuestro estudio. Hemos analizado conjuntamente las tuberculosis de certeza y de probabilidad porque creemos que, de esta manera, reflejamos con mayor fidelidad lo que ocurre en la práctica médica. En los casos de tuberculosis probable el cuadro se resolvió con tratamiento antituberculoso exclusivo. Una gran parte de los 30 casos de tuberculosis extrapulmonar probable fueron diagnosticados mediante la visualización de granulomas en tejido ganglionar, hepático o de médula ósea. Los casos de tuberculosis pulmonar probable presentaban adenopatías intratorácicas con o sin infiltrado parenquimatoso acompañante.

La tuberculosis fue pulmonar exclusiva en 71 (33%) pacientes y extrapulmonar en 143 (67%) pacientes; entre éstos últimos, la afectación fue exclusivamente extrapulmonar en 67 (31%) casos y mixta (pulmonar y extrapulmonar) en 76 (36%) casos. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores (125,130-134,140,155): El hallazgo de la forma extrapulmonar en dos tercios de los pacientes se asemeja a lo descrito en pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH. Según Barnes, más del 70% de los pacientes con SIDA preexistente o diagnosticado poco tiempo después del diagnóstico de tuberculosis tienen una forma extrapulmonar de tuberculosis (81).

En general, se acepta que las formas localizadas (pulmonar exclusiva) ocurren en estadios más tempranos de la infección por VIH. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado esta relación. La mayoría de los pacientes estudiados, estuvieran o no diagnosticados de SIDA, presentaron una tuberculosis

extrapulmonar. La falta de concordancia entre la forma de tuberculosis y el estadio de la infección por VIH también ha sido observada por otros autores como Small y cols. En su trabajo la forma pulmonar fue más frecuente en pacientes con SIDA previo o concomitante (50%) que en pacientes sin SIDA (28%) (155).

La escasa proporción de enfermedad pulmonar exclusiva en nuestros pacientes probablemente se deba a que, en conjunto, se encontraban en un estadio evolutivo avanzado de la infección por VIH. Las series en que se describe un predominio de tuberculosis pulmonar recogen pacientes menos inmunocomprometidos por tratarse de estudios prospectivos o de pacientes con tuberculosis en los que se determinó la serología a VIH (119,128,227).

C. Alteraciones radiológicas

En la mayoría de los casos el patrón radiológico fue atípico (infiltrado difuso, presencia de adenopatías y ausencia de cavitación), probablemente en relación con el importante deterioro inmunológico de los pacientes estudiados.

El infiltrado parenquimatoso fue intersticial y difuso en el 70% de los casos. La participación ganglionar, inusual en adultos inmunocompetentes con tuberculosis, ocurrió en la mitad de los casos y fue la única expresión radiológica en un 15%. La frecuente asociación entre adenopatías intratorácicas y tuberculosis es útil, por tanto, para identificar la enfermedad y diferenciarla de otras infecciones pulmonares oportunistas (57,135,138). La cavitación y el derrame pleural fueron poco frecuentes (aproximadamente 5% cada uno), lo cual refleja la escasa reacción granulomatosa que ocurre en los pacientes inmunológicamente deteriorados (138). En resumen, todos los hallazgos radiológicos descritos son semejantes a los descritos en series que incluyen pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH (86,138).

Por último, queremos resaltar que un 5% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tenía una radiografía de tórax normal. Este hecho es más frecuente en el sujeto infectado por VIH que en el inmunocompetente, como ya ha sido señalado por otros autores españoles (141,142). En conclusión, una radiografía de tórax normal en un individuo infectado por VIH con sospecha de tuberculosis no descarta el diagnóstico, por lo que deberán procesarse muestras de esputo para estudio de micobacterias.

D. Diagnóstico microbiológico

La mayor parte de nuestros casos de tuberculosis pulmonar se diagnosticaron mediante esputo. Se ha demostrado un alto rendimiento de la tinción y cultivo de esputo en las series publicadas de tuberculosis pulmonar en pacientes infectados por VIH (86,128,140). Sólo en una pequeña proporción de casos el diagnóstico se obtiene mediante técnicas de fibrobroncoscopia (148).

En nuestro estudio la afectación renal (32%) y ganglionar (28%) han constituido las formas de tuberculosis extrapulmonar más frecuentes. Por tanto, siempre que se sospeche tuberculosis en un paciente infectado por VIH deben obtenerse muestras de orina para cultivo. Si existen adenopatías accesibles es imprescindible practicar una punción de las mismas. La punción de otros órganos se considerará ante la presencia de datos clínicos y analíticos que indiquen una alteración en su función. En los pacientes con tuberculosis de certeza el cultivo de tejido hepático, médula ósea y esplénico fue positivo en el 7%, 4% y 2%, respectivamente. Estos resultados son superponibles a los de la mayoría de las series (55,132-134,149,228,229).

En 11 (14%) de los 76 pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar el diagnóstico se realizó mediante un cultivo positivo de una

muestra extrapulmonar junto con una afectación pulmonar clínica y radiológica, habiendo resultado las muestras respiratorias negativas. En estos casos el cuadro pulmonar se resolvió exclusivamente con tuberculostáticos. Consecuentemente, ante la sospecha de tuberculosis pulmonar en un paciente infectado por VIH, es recomendable obtener además de muestras respiratorias, otras de diversos orígenes (orina, sangre...).

Por otra parte, el diagnóstico de extensión de la tuberculosis va a depender en gran medida de la rigurosidad de la búsqueda de *M. tuberculosis* en distintas localizaciones. En la práctica, cuando se confirma el crecimiento de *M. tuberculosis* en alguna de las muestras, generalmente se interrumpe la búsqueda en otras localizaciones. Es probable que algunas de las tuberculosis identificadas como pulmonares en nuestro estudio se traten en realidad de formas diseminadas.

La micobacteriemia y la afectación del sistema nervioso central merecen una consideración especial. En los pacientes infectados por VIH la micobacteriemia puede objetivarse en el 10-40% de los enfermos con tuberculosis (81,125,144,230). En nuestro estudio se detectó en el 11% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar de certeza. La detección de bacteriemia por *M. tuberculosis* es importante porque permite el diagnóstico de tuberculosis diseminada y, con cierta frecuencia puede ser la única muestra positiva en pacientes con tuberculosis extrapulmonar (144,231).

Se ha constatado una mayor incidencia de tuberculosis meníngea en los sujetos infectados por VIH que en los no infectados (88). En nuestro estudio se diagnosticaron 12 casos (11% de tuberculosis de certeza) mediante cultivo de LCR. En dos casos más el diagnóstico se realizó en base a un LCR patológico con un nivel de ADA elevado. Actualmente la determinación de ADA en los pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa constituye una prueba complementaria muy útil para confirmar dicho diagnóstico (151,152).

4. ESTUDIO INMUNOLOGICO DE PACIENTES INFECTADOS POR VIH CON TUBERCULOSIS

En el momento del diagnóstico de la tuberculosis, el resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea en 176 pacientes fue el siguiente: PPD-positivo, 38%; PPD-negativo, 18% y anérgico, 44%.

En las distintas series, existen grandes variaciones en la proporción de respuestas positivas a la tuberculina entre los pacientes con tuberculosis e infección por VIH. En la mayoría de los estudios la tuberculina fue positiva en el 40-55% de los pacientes con tuberculosis (55,86,87,129,132-134,140,186). Sólo en un trabajo la respuesta a la tuberculina fue positiva en una elevada proporción (80%) de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis (128). Sin embargo, en este estudio, 15 de los 17 pacientes estudiados estaban asintomáticos en relación a la infección por VIH. Por contra, los pacientes incluidos en la mayoría de las otras series se encontraban en estadios avanzados de la infección por VIH. Existe, por tanto, una relación directa entre la proporción de pacientes que responden a la tuberculina y el estadio clínico en el que se encuentran.

A. Valor del PPD en el diagnóstico de la tuberculosis

Cuando se analizan los 176 pacientes con tuberculosis y con estudio de hipersensibilidad cutánea retardada se observa que sólo el 38% respondió a la tuberculina. La baja prevalencia de positividad a la tuberculina en el grupo con tuberculosis se encuentra determinada por la existencia de anergia cutánea en prácticamente la mitad de los pacientes (44%). Así, cuando analizamos sólo los pacientes no anérgicos con tuberculosis de nuestro estudio, observamos que el

69% de los mismos respondió a la tuberculina. Esta tasa de respuesta a la tuberculina en el momento del diagnóstico de la tuberculosis es sólo discretamente inferior a la observada en los pacientes inmunocompetentes (75-80%) (107-109).

Posteriormente, se seleccionaron los pacientes adictos a drogas por vía parenteral con tuberculosis. Este grupo, compuesto por 167 pacientes, se comparó con un grupo de 409 pacientes adictos a drogas por vía parenteral sin tuberculosis, tras excluir los individuos anérgicos de ambos grupos. Entre los pacientes con tuberculosis existía una mayor proporción de pacientes PPD-positivo (70% vs 42%, respectivamente, $p=0,01$). El análisis de estos dos grupos nos ha permitido calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de tuberculina en los pacientes con tuberculosis.

La sensibilidad de un PPD positivo para el diagnóstico de tuberculosis fue escasa cuando se consideraron todos los pacientes con tuberculosis (38%), pero aumentó considerablemente (70%) cuando se consideraron sólo los pacientes no anérgicos con tuberculosis. Paralelamente, el valor predictivo negativo, es decir, la probabilidad de que un sujeto con un PPD negativo no se encuentre enfermo de tuberculosis, fue baja cuando se consideraron todos los pacientes (45%); sin embargo, el valor predictivo negativo fue muy alto (86,5%) cuando sólo se consideraron los pacientes no anérgicos. Por tanto, en los pacientes infectados por VIH con sospecha clínica de tuberculosis, un resultado positivo del PPD hace más probable el diagnóstico de tuberculosis y, a la inversa, una respuesta negativa en un paciente no anérgico argumenta fuertemente en contra de dicho diagnóstico.

La especificidad de un PPD positivo para el diagnóstico de tuberculosis fue del 42% cuando se consideraron todos los pacientes sin tuberculosis y aumentó discretamente (57%), cuando se consideraron sólo los pacientes no anérgicos sin tuberculosis. Asimismo, el valor predictivo positivo, o probabilidad de que un sujeto con un PPD positivo se encuentre enfermo de tuberculosis, ha resultado

bajo en todo el grupo (33%). Esto se explica porque en áreas con infección tuberculosa endémica un resultado positivo de la prueba tuberculina puede corresponder, tanto a una infección, como a una enfermedad tuberculosa. Cuando, ante una sospecha clínica de tuberculosis, se realiza la prueba tuberculínica a un paciente, un resultado positivo del PPD puede reflejar cualquiera de los dos estados comentados.

B. Anergia en los pacientes con tuberculosis

La elevada proporción de anergia (44%) que hemos documentado en los pacientes infectados por VIH con tuberculosis puede estar en relación con la propia enfermedad tuberculosa, con el bajo recuento de células CD4 causado por la infección por VIH o con ambos elementos.

A fin de conocer si la anergia en el grupo de pacientes con tuberculosis se relaciona más con el bajo recuento de células CD4 y, por tanto, con la infección por VIH que con la propia enfermedad tuberculosa se comparó el resultado de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada en este grupo con el de un grupo de pacientes sin tuberculosis. La comparación se estableció tras estratificar a los pacientes en base al recuento de células CD4 y sólo se incluyeron individuos adictos a drogas por vía parenteral.

Cuando el recuento de células CD4 era inferior a $200 \times 10^6/L$, la proporción de pacientes anérgicos fue similar entre los pacientes con y sin tuberculosis (67% y 74%, respectivamente). Cuando el recuento de células CD4 era superior a $200 \times 10^6/L$, la proporción de pacientes anérgicos fue sólo discretamente superior ($p=0,08$) en los individuos con tuberculosis. Según estos resultados, la anergia en los pacientes con tuberculosis e infección por VIH parece estar directamente relacionada con el recuento de células CD4 que presentan. Por

tanto, la tuberculosis "per se" no parece provocar mayor anergia en los pacientes infectados por VIH que la relacionada con el recuento de células CD4.

Mediante la estratificación en base al recuento de células CD4 hemos podido comprobar además que los infectados por VIH con tuberculosis presentan, en los dos intervalos estudiados, una mayor respuesta a la tuberculina que los pacientes sin tuberculosis: 59% vs 38%, ($p < 0,01$), cuando el recuento de células CD4 era superior a $200 \times 10^6/L$ y 20% vs 8%, ($p < 0,05$), cuando el recuento de células CD4 era inferior a $200 \times 10^6/L$. Estos resultados sugieren que los pacientes infectados por VIH con tuberculosis activa mantienen, al menos parcialmente, la capacidad para responder positivamente al PPD, a pesar del importante grado de anergia que provoca el descenso del recuento de las células CD4. Concluimos nuevamente que en pacientes infectados por VIH con sospecha de tuberculosis el hallazgo de una respuesta positiva al PPD, independientemente del recuento de células CD4, hace más probable dicho diagnóstico (186).

C. Recuento de células CD4 en el diagnóstico de la tuberculosis

La mediana del recuento de células CD4 determinada en el momento del diagnóstico de la tuberculosis en los 190 pacientes en los que se dispuso fue de $158 \times 10^6/L$. El 75% de los pacientes con tuberculosis tenían un recuento de células CD4 inferior a $405 \times 10^6/L$, lo cual traduce un importante deterioro inmunológico en estos pacientes.

En las series en que se ha estudiado, la mediana de células CD4 de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis ha sido variable. Las series con los recuentos de células CD4 más altos correspondieron a la serie de Theuer ($326 \times 10^6/L$), la serie de Torre-Cisneros ($500 \times 10^6/L$) y la serie de Di Perri que incluía sólo pacientes PPD-positivo ($342 \times 10^6/L$) (118,225,226). Al contrario, en una

cohorte de pacientes hospitalizados en New York City, la mediana de células CD4 en los pacientes diagnosticados de tuberculosis fue de $133 \times 10^6/L$ y en un estudio en el que se analizaron 15 pacientes infectados por VIH con meningitis tuberculosa la mediana de células CD4 de estos pacientes fue de $99 \times 10^6/L$ (232,233). La variabilidad de estos resultados depende de las características del grupo analizado, fundamentalmente del grado de inmunodeficiencia en el momento de la inclusión. Por otra parte, el carácter más virulento de *M. tuberculosis* en relación con otros microorganismos oportunistas es otro factor que determina el diferente momento de eclosión de la enfermedad. En base a la variabilidad de los resultados concluimos que no puede determinarse un nivel de células CD4 que se asocie con un mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis y, en consecuencia, el tratamiento preventivo debe recomendarse independientemente del recuento de células CD4 (226).

Es conocido que la tuberculosis activa provoca, por sí misma, una disfunción del sistema inmune celular e, incluso ocasionalmente, una disminución en el número absoluto de linfocitos T circulantes, que conlleva la pérdida de la reacción positiva frente a la tuberculina y una tendencia a la anergia cutánea (107,109,140,234,235). En cuanto al número absoluto de células CD4 en pacientes inmunocompetentes con tuberculosis, aunque no existen muchos estudios al respecto, se han documentado cifras muy variables (desde 326 hasta $973 \times 10^6/L$) (128,226,232,233). El grupo cuya mediana de células CD4 coincidente con el diagnóstico de tuberculosis fue de $326 \times 10^6/L$ estaba compuesto por 6 pacientes no infectados por VIH que tenían una meningitis tuberculosa. Uno de estos pacientes presentó un recuento de células CD4 de $171 \times 10^6/L$ (233). Por tanto, la propia enfermedad podría contribuir también, en una proporción desconocida, al bajo recuento de células CD4 coincidente con la tuberculosis que hemos encontrado en nuestros pacientes ($158 \times 10^6/L$). Sin embargo, es más probable que el descenso del recuento de células CD4 esté relacionado fundamentalmente con la infección por VIH (226).

D. Recuento de células CD4 y respuesta al PPD en relación con la forma de tuberculosis

Diversas series encuentran una buena correlación entre las formas localizadas de tuberculosis y una mejor situación clínica o un mayor recuento de células CD4; sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado esta correlación (86,87,128,140). El recuento de células CD4 en los casos con tuberculosis pulmonar fue similar a la de los casos de tuberculosis extrapulmonar (152 vs 160,5 x 10⁶/L, respectivamente). Este hallazgo se explica, en parte, por el importante deterioro inmunológico de los pacientes estudiados. Si los pacientes se hubieran encontrado en estadios más precoces de la infección por VIH, probablemente habríamos observado una mayor correlación entre la forma de la tuberculosis y el recuento de células CD4. Así, en el estudio de Theuer, donde casi todos los pacientes eran asintomáticos, la mediana de células CD4 de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar era significativamente menor que la de los pacientes con tuberculosis pulmonar exclusiva (153 vs 367 x 10⁶/L) (128). Otra explicación de nuestros resultados es que algunos de los casos clasificados como tuberculosis pulmonar correspondieran en realidad a formas mixtas.

Por otra parte, la tuberculosis pulmonar fue más frecuente en los pacientes anérgicos (40%) que en los pacientes PPD-negativo (26%) y en los pacientes PPD-positivo (28%). Aunque no existen muchos trabajos que hayan estudiado la respuesta a la tuberculina en relación con la forma de tuberculosis, en general se acepta que los pacientes con una forma pulmonar exclusiva responden al PPD en una proporción mayor que los pacientes con una forma extrapulmonar (134). La falta de correlación demostrada en nuestro estudio podría explicarse igualmente por el deterioro inmunológico de los pacientes con tuberculosis y porque, como se ha comentado, la anergia, el recuento de células CD4 y la situación clínica no son elementos superponibles. En el estudio de Selwyn, la tuberculosis fue pulmonar en 4 de los 5 pacientes anérgicos que la desarrollaron (178).

E. La reacción tuberculínica en la tuberculosis

Aunque existe una opinión generalizada de que el diámetro de la reacción de la tuberculina en los individuos PPD-positivo con enfermedad tuberculosa es generalmente mayor que el de los individuos PPD-positivo con infección tuberculosa latente, no hemos encontrado trabajos que hayan analizado esta cuestión. En nuestro estudio no se observaron diferencias en el diámetro de la tuberculina entre estos dos grupos: los 67 pacientes con tuberculosis activa y un resultado positivo del PPD tuvieron una reacción que midió 12 mm y los 108 pacientes sin tuberculosis y con respuesta positiva al PPD tuvieron una reacción que midió 14 mm.

Por otra parte, no parece que la infección por VIH altere las características de la reacción tuberculínica en los pacientes con tuberculosis que responden al PPD. Varios estudios de los CDC demuestran que los pacientes con tuberculosis e infección por VIH que responden al PPD tienen un diámetro de induración cuya distribución y media son similares a la de los pacientes con tuberculosis no infectados por VIH (15,3 mm y 16 mm, respectivamente) (236). Tampoco parecen existir diferencias en la reacción tuberculínica en los individuos con infección latente por *M. tuberculosis*, se encuentren o no infectados por VIH. En un reciente trabajo realizado en Haití que comparó la media del tamaño de la pápula en 180 sujetos PPD-positivo infectados por VIH con la de 1184 sujetos PPD-positivo no infectados por VIH, se observó que la media era similar en ambos grupos (12,7 mm y 11,8 mm, respectivamente) (196).

Tampoco hemos demostrado una correlación entre el diámetro de la reacción tuberculínica de los pacientes PPD-positivo con tuberculosis y su recuento de células CD4. Esto mismo se observó en los pacientes PPD-positivo con infección tuberculosa latente, como ya ha sido comentado en un apartado previo. La falta de correlación observada sugiere que una vez que la respuesta al

PPD es superior o igual a 5 mm, el diámetro de la reacción no depende del recuento de células CD4, lo cual podría definirse como un fenómeno "del todo o nada".

Finalmente, se analizó el valor predictivo del diámetro del PPD para el desarrollo futuro de tuberculosis. Para ello comparamos el diámetro de la tuberculina de los 25 pacientes PPD-positivo que posteriormente desarrollaron tuberculosis con el de los 83 pacientes PPD-positivo que no la desarrollaron y observamos que era igual en ambos casos (14 mm). En este punto, nuestros resultados contradicen las conclusiones de dos trabajos previos que estudian sujetos no infectados por VIH. En ellos se demuestra que el grado de positividad de la tuberculina tiene cierto valor predictivo en el desarrollo futuro de una tuberculosis activa (99,100).

Para explicar que los individuos con mayores reacciones tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis se ha argumentado que una pápula de gran tamaño representa una infección por *M. tuberculosis*, mientras que una pápula de menor tamaño podría reflejar una infección por micobacterias atípicas (101). Esta hipótesis no serviría, sin embargo, en áreas como la nuestra con poca prevalencia de infección por micobacterias atípicas. En España la mayoría de las reacciones positivas a la tuberculina representan una infección tuberculosa. Quizás por este motivo no hemos observado que el diámetro de la pápula tenga valor predictivo en nuestros pacientes. Es necesario realizar estudios prospectivos que incluyan, tanto individuos infectados por VIH, como inmunocompetentes en áreas con baja prevalencia de infección por micobacterias atípicas con objeto de conocer si se confirman nuestros resultados.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una alta prevalencia de infección tuberculosa (33%) en los individuos infectados por VIH de nuestra área, independientemente del factor de riesgo. La prevalencia real probablemente sea mayor teniendo en cuenta que un 31% de los pacientes se mostró anérgico a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.
2. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada no pueden ser sustituidas por el recuento de células CD4 en sangre periférica, dado que una proporción significativa de pacientes responden al PPD u otros antígenos, a pesar de un estado de inmunodeficiencia avanzado.
3. El estudio de la anergia cutánea constituye un elemento fundamental en la evaluación de todo paciente infectado por VIH. En nuestro medio, el PPD (2 U RT-23) y la candidina (dilución 1:10) identifican a la mayoría (88%) de los pacientes no anérgicos. Su combinación, probablemente junto con un tercer antígeno a determinar, permitiría una valoración simplificada del estado de anergia en la práctica clínica.
4. En los pacientes PPD-positivo el diámetro de la reacción tuberculínica no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar o padecer tuberculosis activa.
5. En nuestra área, el riesgo de desarrollo de tuberculosis en los pacientes anérgicos es similar al de los pacientes PPD-positivo. Por tanto, debe considerarse el tratamiento preventivo de tuberculosis en los pacientes anérgicos que vivan en áreas con una alta prevalencia de infección tuberculosa, tras conocerse su situación de anergia. Se requieren futuros estudios que confirmen definitivamente esta indicación.

6. La significativa incidencia de tuberculosis en los pacientes PPD-negativo, especialmente evidenciada en los convertidores del PPD, reflejan probablemente la rápida progresión de una infección exógena recientemente adquirida. Por ello, la profilaxis debe extenderse a pacientes infectados por VIH tras exposición a una fuente bacilífera, independientemente del resultado del PPD.

7. La isoniacida administrada durante 9-12 meses resultó muy eficaz en la prevención de tuberculosis en los pacientes estudiados.

8. En los pacientes atendidos en nuestro hospital la tuberculosis ocurrió en estadios relativamente precoces de la infección por VIH, en su mayoría con afectación extrapulmonar. No hemos observado relación entre la forma clínica de tuberculosis y el estado de anergia o el recuento de células CD4.

9. La realización del PPD junto con otras pruebas de anergia cutánea es útil en el diagnóstico de pacientes con sospecha de tuberculosis activa. De modo similar al individuo inmunocompetente, hasta el 68% de los pacientes no anérgicos con tuberculosis responden al PPD; por tanto, una prueba tuberculínica negativa en un individuo no anérgico argumenta en contra de la enfermedad tuberculosa. La tuberculosis en sí misma no parece acentuar el estado de anergia.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control. *Pneumocystis pneumonia*- Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-2.
2. Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men- New York City and California. MMWR 1981; 30: 305-8.
3. Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. Human immunodeficiency viruses. Science 1986; 232: 697.
4. Levy JA. The multifaceted retrovirus. Cancer Res 1986; 46: 5457-68.
5. Gallo R, Wong-Staal F, Montagnier L, et al. HIV/HTLV gene nomenclature. Nature 1988; 333: 504.
6. Levy JA. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. JAMA 1989; 261: 2997-3006.
7. Starcich BR, Hahn BH, Shaw GM, et al. Identification and characterization of conserved and variable regions in the envelope gene of HTLV-III/LAV, the retrovirus of AIDS. Cell 1986; 45: 637-48.
8. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984; 312: 767-8.
9. Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR, et al. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. Nature 1986; 323: 725-8.
10. Hamburg MA, Koenig S, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JT, eds. Principles and practice of infectious diseases. 3^a ed. Nueva York, Churchill Livingstone 1990; 1046-59.
11. Sodrowski J, Goh WC, Rosen C, et al. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. Nature 1986; 322: 470-4.

12. Ziegler JL, Stites DP. Hypothesis: AIDS is an autoimmune disease directed at the immune system and triggered by a lymphotropic retrovirus. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 305-13.
13. Lane HC, Masur H, Edgar LC, et al. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 453-8.
14. Gartner S, Markovits P, Markovits DM, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986; 233: 215-24.
15. Fisher AG, Ensoli B, Looney D, et al. Biologically diverse molecular variants within a single HIV-1 isolate. *Nature* 1988; 334: 444-7.
16. Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JT, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3^a ed. Nueva York, Churchill Livingstone 1990; 1059-92.
17. Hessol NA, Buchbinder SP. Predictors of HIV disease progression in the era of prophylactic therapies. En: Volberding P, Jacobson MA, eds. *AIDS clinical Review* 1992. Marcel Dekker, Inc. Nueva York 1992; 25-40.
18. Goedert JJ, Bigga RJ, Melbye M, et al. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1987; 275: 331-4.
19. Moss AR, Bacchetti P, Osmond D, et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or ARC. Three years follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. *Br Med J* 1988; 296: 745-50.
20. Allain JP, Laurian Y, Paul DA, et al. Long-term evaluation of HIV antigen and antibodies to p24 and gp41 in patients with hemophilia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1114-21.
21. Lane HC, Masur H, Gelmann EP, et al. Correlation between immunologic function and clinical subpopulations of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78: 417-22.

-
22. Schechter MT, Craib KJP, Le TN, et al. Progression to AIDS and predictors of AIDS in seroprevalent and seroincident cohorts of homosexual men. *AIDS* 1989; 3: 347-53.
23. Polk BF, Fox R, Bookmeyer R, et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; 316: 61-6.
24. Selwyn PA, Alcabes P, Hartell D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1697-703.
25. Fahey JL, Taylor JMG, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 166-72.
26. Fernández-Cruz E, Desco M, Montes MG, et al. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS* 1990; 4: 987-94.
27. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-31.
28. Lifson AR, Hessol NA, Buchbinder SP, et al. The association of clinical conditions and serologic test with CD4+ lymphocyte counts in HIV-infected subjects without AIDS. *AIDS* 1991; 5: 1209-15.
29. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* 1986; 314: 131-2.
30. Centers for Disease Control. Review of draft for revision of HIV infection classification system and expansion of AIDS surveillance case definition. *MMWR* 1991; 40: 787.
31. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-5.

-
32. Rotrosen D, Gallin JI. Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JT, eds. Principles and practice of infectious diseases. 3ª ed. Nueva York, Churchill Livingstone 1990; 139-147.
33. Reuben JM, Hersh EM. Delayed hypersensitivity response of cancer patients to recall antigens using a new "multitest" applicator. *Ann Allergy* 1984; 53: 390-4.
34. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 40: 27-32.
35. Phair JP. Delayed hypersensitivity skin testing: uses and pitfalls. En: Remington JS, Swartz MN, eds. Current clinical topics in infectious diseases 9. Nueva York, McGraw-Hill Book Co; 215-21.
36. Heise L, Palmer D. Anergy in patients with leukocytosis. *Am J Med* 1974; 56: 323.
37. Weinberg ED. Pregnancy: associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 814-31.
38. Park SK, Brody JI, Wallace HA, et al. Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 1971; 1: 53-55.
39. Casey WJ, McCall CE. Suppression of the cellular interactions of delayed hypersensitivity by corticosteroids. *Immunology* 1971; 21: 225.
40. Lane HC, Depper JM, Greene WC, et al. Qualitative analysis of immune function in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 79-84.
41. Doyle C, Strominger JL. Interaction between CD4 and class II MHC molecules mediates cell adhesion. *Nature* 1987; 330: 256-9.
42. Brix D, Rhoads J, Tramont E, et al. Correlation of in vivo cellular immunity with CD4 number and disease progression in HIV seropositive patients. En: Proceedings of the Fifth International Conference on AIDS, June 8, 1989; Montreal, Canadá.

43. Levy JA. The transmission of AIDS. The case of the infected cell. *JAMA* 1988; 259: 3037-8.
44. Piot P, Laga M, Ryder R, et al. The global epidemiology of HIV infection: Continuity, heterogeneity, and change. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 403-12.
45. Pepin J, Plummer FA, Brunham RC, et al. The interaction of HIV infection and other sexually transmitted diseases: An opportunity for intervention. *AIDS* 1989; 3: 3-9.
46. Kelen GD, DiGiovanna T, Bisson L, et al. Human immunodeficiency virus infection in emergency patients. Epidemiology, clinical presentations, and risk to health care workers; the Johns Hopkins experience. *JAMA* 1989; 262: 516-22.
47. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337: 253-60.
48. Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, et al. AIDS: An international perspective. *Science* 1988; 239: 573-9.
49. Gold JWM. Human immunodeficiency virus infection. En: *Medical management of AIDS patients. The medical clinics of North America* 1992; 76: 1-17.
50. World Health Organization. The current global situation of the HIV/AIDS pandemic. *Wkly Epid Rec* 1993; 68: 11.
51. European Centre for the Epidemiological monitoring of AIDS. AIDS surveillance in Europe. Quarterly report N° 36. 31st December 1992.
52. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral N° 2/93. 30 de Junio de 1993.
53. Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definitions for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 36(suppl 1-5): 3-15.

-
54. Kessler HA, Blauw B, Spear J, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987; 258: 1196-9.
55. Hewlet D, Duncanson FP, Jagadha V, et al. Lymphadenopathy in an inner-city population consisting principally of intravenous drug abusers with suspected acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1275-9.
56. Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 504-9.
57. Barnes PF, Steele MA, Young SM, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. How often does it mimic *Pneumocystis carinii* pneumonia? *Chest* 1992; 102: 428-32.
58. Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, et al. Relation of oral hairy leukoplakia to infection with human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475-81.
59. Price RW, Brew B. Management of the neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. En: Sande MA, Volberding PA eds. *The Medical Management of AIDS*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990; 161-81.
60. Rao TKS, Friedman E, Nicastri A. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1062-7.
61. Gill PS, Akil B, Colleti P, et al. Pulmonary Kaposi sarcoma: clinical findings and results of therapy. *Am J Med* 1989; 87: 57-61.
62. World Health Organization. AIDS: proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epid Rec* 1990; 37: 281-3.
63. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987; 317: 185-202.

-
64. Johnson VA. New developments in antiretroviral drug therapy for HIV infection. En: Volberding P, Jacobson MA, eds. AIDS clinical Review 1992. Marcel Dekker, Inc. Nueva York 1992; 69-104.
65. Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1992; 327: 581-7.
66. Sabin AB. Improbability of effective vaccination against human immunodeficiency virus because of its intracellular transmission and rectal portal of entry. Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 8852-5.
67. Snider DE, Zierski M, Graczyk J, et al. Short-course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. Eur J Respir Dis 1986; 68: 12-18.
68. Des Prez RM, Heim CR. Mycobacterial diseases. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JT, eds. Principles and practice of infectious diseases. 3ª ed. Nueva York, Churchill Livingstone 1990; 1.877-1.906.
69. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991; 72: 1-6.
70. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. Bull WHO 1992; 70: 515-26.
71. De March Ayuela P, García González A. La evolución de la infección VIH/SIDA en los países desarrollados. Impacto sobre la tuberculosis. Med Clin (Barc) 1993; 100: 187-93.
72. Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. Lancet 1990; 335: 387-90.
73. Pitchenick AE, Russell BW, Cleay T. The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. N Engl J Med 1982; 307: 162-5.

-
74. Braun MM, Badi N, Ryder RW, et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 501-4.
75. Nolan CM, Goldbaum GM, Wood RW. Tuberculosis and HIV infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 1883.
76. Vidal R, Ruiz J. ¿Aumenta la tuberculosis en España?. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 845-7.
77. García JM, Yebra M. Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 300.
78. Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Epidemiología de la Tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el Grupo TIR en 1988. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 202-9.
79. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 1980; 20: 1-63.
80. Styblo K. The potential impact of AIDS on the tuberculosis situation in developed and developing countries. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988; 63: 25-28.
81. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-50.
82. Centers for Disease Control. Update: Tuberculosis elimination-United States. *MMWR* 1990; 39: 153-6.
83. Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, et al. Tuberculosis in the United States. *JAMA* 1989; 262: 385-9.
84. Pitchenik AE, Cole C, Russell B, et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among haitian and non-haitian patients in South Florida. *Ann Intern Med* 1984; 101: 641-5.

-
85. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, et al. Tuberculosis as a manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256: 362-6.
86. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-4.
87. Rieder HL, Cauthen GM, Bloch AB, et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-Florida. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1268-73.
88. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-72.
89. Bouza E, Martín-Scapa C, Bernaldo de Quirós JCL, et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol* 1988; 7; 785-8.
90. Rieder HL. HIV infection in United States and in Europe. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990; 65: 85-6.
91. Leowski J, Miller M. Tuberculosis and AIDS: European and worldwide perspectives. *Soz Praventivmed* 1992; 37: 199-206.
92. World Health Organization. *Epidemiologic Record*. Global programme on AIDS and tuberculosis, Geneva, WHO, 1989, April 28.
93. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med* 1990; 113: 89-91.
94. Colebunders RL, Ryder RW, Nzilambi N, et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1082-5.
95. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, et al. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992; 268: 1581-7.

-
96. Mann J, Snider DE, Francis H, et al. Association between HTLV-III/LAV infection and tuberculosis in Zaire. *JAMA* 1986; 256: 346.
97. Riley RL. Disease transmission and contagion control. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 16-9.
98. Davies BH. Infectivity of tuberculosis. *Thorax* 1980; 35: 481-2.
99. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF, et al. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 131-8.
100. Ross HD, Willison JC. The relationship between tuberculin reactions and the later development of tuberculosis: An investigation among Edinburgh school children in 1960-1970. *Tubercle* 1971; 52: 258-65.
101. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-35.
102. Snider DE. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 108-18.
103. Centers for Disease Control. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: recommendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis (ACET). *MMWR* 1989; 38: 236-8, 243-50.
104. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis en España. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
105. Bass JB. Tuberculin test, preventive therapy, and elimination of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 812-3.
106. Barry MA, Taylor J, King G, et al. Development of active tuberculosis (TB) in homeless person. Risk based on skin test results (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A282.

107. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active tuberculosis. *Chest* 1980; 77: 32-7.
108. Holden M, Dubin MR, Diamond PH, et al. Frequency of negative intermediate strength sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1506-9.
109. McMurray DN, Echeverri A. Cell-mediated immunity in anergic patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 827-34.
110. Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline: A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 707-20.
111. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587-97.
112. Sbarbaro JA. Tuberculosis: The new challenge to the practicing clinician. *Chest* 1975; 68 (suppl): 436-43.
113. Centers for Disease Control. The use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. *MMWR* 1990; 39: 9-12.
114. Romeyn JA. Exogenous reinfection in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 923-7.
115. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Eng J Med* 1986; 315: 1570-5.
116. Bender BS, Davidson BL, Kline R, et al. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1142-54.
117. Fauci AS, Schnittman SM, Poli G, et al. Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991; 114: 678-93.

118. Pitchenik AE, Fertel D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease. En: Medical management of AIDS patients. The medical clinics of North America 1992; 76: 121-71.
119. Selwyn PA, Hartei D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 320: 545-50.
120. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992; 326: 231-5.
121. Di Perri G, Danzi MC, De Checchi G, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet 1989; 23/30: 1502-4.
122. Pitchenick AE, Fertel D, Bloch AB, et al. Mycobacterial disease: Epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Clin Chest Med 1988; 9: 425-41.
123. Bloch AB, Rieder HL, Kelly GD, et al. The epidemiology of tuberculosis in the United States. Implications for diagnosis and treatment. Clin Chest Med 1989; 10: 297-313.
124. Caylá JA, Jansá JM. SIDA y tuberculosis: confluencia de una nueva epidemia y una vieja endemia. Arch Bronconeumol 1992; 28: 21-6.
125. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1989; 149: 2201-5.
126. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. Clin Infect Dis 1992; 15: 540-7.
127. Ausina V. Micobacterias e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Enf Infec Microbiol Clin 1987; 5: 257-60.
128. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis 1990; 162: 8-12.

-
129. Louie E, Rice LB, Holzman RS, et al. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986; 90: 542-5.
130. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients. A case control study. *AIDS* 1988; 2: 429-32.
131. Ocaña I, Ruiz I, Vidal R, et al. Micobacteriosis y tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *Enf Infec Microbiol Clin* 1988; 6: 291-7.
132. Romero J, Roca V, Picazo JJ, et al. Características de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *Enf Infec Microbiol Clin* 1991; 9: 38-46.
133. Aguirrebengoa L, Montejo M, Urkijo JC, et al. Tuberculosis y SIDA. Estudio de 54 pacientes. *Enf Infec Microbiol Clin* 1991; 9: 399-404.
134. España PP, Mayo J, Salinas C, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Análisis de 36 casos. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 197-201.
135. Cosín J, Martín-Scapa C, Menárguez J, et al. SIDA y tuberculosis. *Enf Infec Microbiol Clin* 1987; 5: 74-80.
136. Moreno S, Pacho E, López-Herce JA, et al. Mycobacterium tuberculosis visceral abscesses in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 109: 437.
137. Bascuñana A, Torres M, Pérez M, et al. Abscesos abdominales tuberculosos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de cinco casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 259-61.
138. Pitchenik AE, Rubinson A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985; 31: 393-6.

139. Long R, Maycher B, Scalcini M, et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive fo human immunodeficiency virus type 1. *Chest* 1991; 99: 123-7.
140. Pitchenik AE, Burr J, Suarez M, et al. Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 875-9.
141. Navarro V, Guix J, Juan G, et al. Tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax normal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infec Microbiol Clin* 1991; 9: 26-9.
142. Pedro-Botet J, Gutierrez J, Miralles R, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients with normal chest radiographs. *AIDS* 1992; 6: 91-3.
143. Villoria MF, De la Torre J, Fortea F, et al. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. *Neuroradiology* 1992; 34: 11-4.
144. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89: 451-6.
145. Querol JM, García de Lomas J. ¿Debemos introducir la prueba de amplificación enzimática de ADN (PCR) en el diagnóstico de la tuberculosis?. *Enf Infec Microbiol Clin* 1992; 11: 61-4.
146. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Use of mycobacterial smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients. *Chest* 1989; 95: 1190-2.
147. So SY, Lam WK, Yu DYC, et al. Rapid diagnosis of suspected pulmonary tuberculosis by fiberoptic bronchoscopy. *Tubercle* 1982; 63: 195-200.
148. Miro AM, Gibilara E, Powell S, et al. The role of fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for AIDS. *Chest* 1992; 101: 1211-4.

-
149. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum negative-tuberculosis. *Lancet* 1992; 340: 1504-5.
150. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, et al. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteriemia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1611-3.
151. Ena J, Crespo MJ, Valls V, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. A useful test for meningeal tuberculosis, even in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 158: 896.
152. Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155: 603-7.
153. Ankobiah W. Treatment of tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 772-3.
154. American Thoracic Society/Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 355-63.
155. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
156. Nolan CM. Failure of therapy for tuberculosis in human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 1992; 304: 168-73.
157. Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 703-5.
158. Caminero JA, González A, Rodríguez de Castro F, et al. Epidemiología de las resistencias bacilares en la isla de Gran Canaria. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 17-22.
159. Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant TB to health care workers and HIV-infected patients in an urban hospital-Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-22.

160. Pitchenik AE, Burr J, Laufer M, et al. Outbreaks of drug-resistant tuberculosis at AIDS centre. *Lancet* 1990; 336: 440-1.
161. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 177-83.
162. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521-6.
163. Lahart CJ, Wood DG, Peacock AL. Tolerance of tuberculosis therapy and prophylaxis in HIV-infected patients. En: *Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 29-October 2, 1991; Chicago, Estados Unidos. Abstract 279.*
164. Pitchenik A, Burr J, Fertel D, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: Epidemiology, infectivity, clinical features, response to treatment, prognostic factors and long term outcome. En: *Proceedings of the International Congress for Infectious Disease, May, 1990; Montreal, Canadá. Abstract 426.*
165. Chaisson RE, Hopewell PC. Survival after active tuberculosis in patients with HIV infection. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 (Suppl): A268.
166. Centers for Disease Control. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1989; 38: 269-72.
167. Centers for Disease Control. Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high-risk populations and the use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1990; 39: 1-7.
168. De March Ayuela P. ¿Puede acortarse la quimioprofilaxis de la tuberculosis?. A la búsqueda de una quimioprofilaxis corta de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 210-3.
169. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital for HIV-infected patients. *JAMA* 1992; 267: 2632-4.

-
170. Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in healthcare settings, with special focus on HIV relates issues. MMWR 1990; 39: 1-29.
171. Garner JS, Simmons BP. Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control 1983; 4: 245-325.
172. Nardell EA. Dodging droplet nuclei: Reducing the probability of nosocomial tuberculosis transmission in the AIDS era. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 501-3.
173. Centers for Disease Control. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a health clinic-Florida, 1988. MMWR 1989; 38: 256-64.
174. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli. The effects of chemotherapy. Tubercle 1976; 57: 275-99.
175. Comstock GW, Woolpert SF. Preventive therapy. En: Kubica GP, Wayne LG, eds. The mycobacteria: a sourcebook. Marcel Dekker, Inc. Nueva York 1984; 1071-82.
176. Farer LS. Chemoprophylaxis. Am Rev Respir Dis 1982; 125 (3 Pt 2): 102-7.
177. Wadhawan D, Hira S, Mwansa N, et al. Preventive chemotherapy with isoniazid among persons infected with human immunodeficiency virus. En: Proceedings of the Eighth International Conference on AIDS, July 19-24, 1992; Amsterdam, Holanda. Abstract Tu.B.0536.
178. Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. JAMA 1992; 268: 504-9.
179. Lecoecur HF, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1189-93.
180. Bregere P. BCG vaccination and AIDS. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1988; 63: 40-1.

181. World Health Organization. Special programme on AIDS and expanded programme on immunization-joint statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization. *Weekly Epidemiol Rec* 1987; 62: 297-9.
182. Winters RE. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1986; 34: 227-8.
183. Departamento de Epidemiología de la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid. Datos acumulados de SIDA en la Comunidad de Madrid hasta el 30 de Junio de 1993.
184. Sox HC. Principles of test interpretation. Predictive value of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1986; 104: 60-6.
185. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992; 267: 369- 373.
186. Colebunders RL, Lebughe I, Nzila N, et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection in Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 576-8.
187. Blatt SP, Donovan D, Freeman T, et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity (DTH) skin testing in HIV infected patients: implications for diagnosis and chemoprophylaxis of tuberculosis. En: *Proceedings of the Seventh International Conference on AIDS*, June 16-21, 1991; Florencia, Italia. Abstract M.B.2292.
188. Markowitz N, Reichman L, Kvale P, et al. Delayed-type hypersensitivity (DTH) reactions in a cohort of HIV(+) and HIV(-) homo/bisexual men, intravenous drug users and women with sexually acquired HIV. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A617.
189. Lazzarin A, Negri C, Tambussi G, et al. T-lymphocyte subsets and delayed type hypersensitivity as classification parameters for HIV infection among drug addicts. *J Clin Lab Immunol* 1988; 25: 157-60.

-
190. French MA, Cameron PU, Grimsley G, et al. Correction of human immunodeficiency virus-associated depression of delayed-type hypersensitivity (DTH) after zidovudine therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 86-96.
191. Zeballos RS, Cavalcante N, Freire CA, et al. Delayed hypersensitivity skin tests in prognosis of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Lab Anal* 1992; 6: 119-22.
192. Phillips AN, Lee CA, Elford J, et al. More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4: 970-5.
193. World Health Organization. Primary immunodeficiency diseases. *Immunodeficiency Rev* 1989; 1: 173-205.
194. American Thoracic Society. Tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 356-63.
195. Barry MA, Murray C, Foley K, et al. Skin test reactivity in various populations (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A282.
196. Johnson MP, Coberly JS, Clermont HC, et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166: 194-8.
197. Robert CF, Hirschel B, Rochat T, et al. Tuberculin skin reactivity in HIV-seropositive intravenous drug addicts. *N Engl J Med* 1989; 321: 1268.
198. Okwera A, Eriki PP, Guay LA, et al. Tuberculin reactions in apparently healthy HIV-seropositive and HIV-seronegative women - Uganda. *MMWR* 1990; 39: 638-9, 645-6.
199. Solera J, López E, Serna E. Riesgo de tuberculosis en adictos a drogas por vía parenteral seropositivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana. Un estudio de cohortes en comunidades para deshabitación de toxicómanos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 725-9.

200. Canessa PA, Fasano L, Lavecchia MA, et al. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest* 1989; 96: 1215-6.
201. Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1439-44.
202. Pitchenik AE, Burr J, Cole CH. Tuberculin testing for persons with positive serologic studies for HTLV-III. *N Engl J Med* 1986; 314: 447.
203. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979; 139: 337-9.
204. Stoneburner RL, Des Jarlais DC, Benezra D. A larger spectrum of severe HIV-1 related disease in intravenous drug users in New York City. *Science* 1988; 242: 916-9.
205. Brown LS, Felton CP. Drug abuse, HIV infection, and tuberculosis. *JAMA* 1989; 262: 615-616.
206. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992; 267: 1798-1805.
207. Guerrero C, Sánchez C, Muñoz P, et al. Booster Phenomenon in HIV+ patients. En: *Proceedings of the Sixth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, March 28-31, 1993; Sevilla, España. Abstract 1115.
208. Menzies R, Vissandjee B, Mannix S. The booster effect in two-step tuberculin testing among those with HIV infection. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (part 2): A1-812.
209. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. Risk of tuberculosis in PPD-negative and PPD-positive HIV-infected patients. En: *Proceedings of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, September 29-October 2, 1991; Chicago, Estados Unidos. Abstract 245.

210. Barrio E, Carballo E, Cabarcos A. The risk of active tuberculosis in HIV-infected anergic patients. An indication for chemoprophylaxis. En: Proceedings of the Sixth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, March 28-31, 1993; Sevilla, España. Abstract 1116.
211. De Cock KM, Gnaore E, Adjorlolo G, et al. Risk of tuberculosis in patients with HIV-I and HIV-II infections in Abidjan, Ivory Coast. *Br Med J* 1991; 302: 496-9.
212. Collins FM. The immunology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 42-9.
213. Andrade-Arzabe R, Machado IV, Fernández B, et al. Cellular immunity in current active pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 496-50.
214. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 1137-44.
215. Jordan TJ, Lewit EM, Montgomery RL, et al. Isoniazid as preventive therapy in HIV-infected intravenous drug abusers. A decision analysis. *JAMA* 1991; 265: 2987-91.
216. Rose DN, Schechter CB, Sacks HS. Preventive medicine for HIV-infected patients: an analysis of isoniazid prophylaxis for tuberculin reactors and for anergic patients. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 589-94.
217. International Union Against Tuberculosis. Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982; 60: 555-64.
218. Glassroth J, Bailey WC, Hopewell PC. Why tuberculosis is not prevented. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1236-40.
219. Miller B, Snider DE. Physician noncompliance with tuberculosis preventive measures. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1-2.

220. Hayden CH, Jereb M, Dooley S. HIV-related tuberculosis prevention in drug treatment centers and correctional facilities. En: Proceedings of Seventh International Conference on AIDS, June 16-21, 1991; Florencia, Italia. Abstract TH.C.93.
221. Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different duration of chemotherapy. JAMA 1986; 255: 1579-83.
222. Di Perri, Vento S, Cruciani M, et al. Tuberculosis and HIV infection. N Engl J Med 1991; 325: 1882-3.
223. Abeles H, Farber SJ, Sarlo J, et al. Tuberculosis in anergic HIV-infected drug users. JAMA 1993; 269: 473-4.
224. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis and HIV infection. N Engl J Med 1991; 325: 1884.
225. Di Perri G, Micciolo R, Vento S, et al. CD4 count as predictor of reactivation of tuberculosis in HIV infection. En: Proceedings of Seventh International Conference on AIDS, June 16-21, 1991; Florencia, Italia. Abstract W.B.2359.
226. Torre-Cisneros J, Rivero A, Villanueva JL, et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on cell-mediated immunity in tuberculosis. J Infect Dis 1992; 166: 1201-3.
227. Nolan CM, Heckbert S, Elarth A, et al. Case-control study of the association between human immunodeficiency virus infection and tuberculosis. En: Proceedings of Fourth International Conference on AIDS, 1988; Washington, Estados Unidos. Abstract 4620.
228. Antonucci G, Girardi E, Armignacco O, et al. Tuberculosis in HIV-infected subjects in Italy: a multicentre study. AIDS 1992; 6: 1007-13.
229. Marche C, Tabbara W, Matthiessen L, et al. The bone marrow in human HIV infection. A biopsy study of 125 cases. Ann Med Interne 1992; 143: 191-7.
230. Máttar S, Morta M, Drobnic P, et al. Sepsis por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con SIDA. Enf Infec Microbiol Clin 1992; 10: 29-31.

231. Barnes PF, Arevalo C. Six cases of *Mycobacterium tuberculosis* bacteriemia. J Infect Dis 1987; 156: 377-9.
232. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, et al. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. AIDS 1991; 5: 399-405.
233. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA, et al. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1992; 93: 520-4.
234. Katz P, Goldstein RA, Fauci A, et al. Immunoregulation in infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*: The presence of suppressor monocytes and the alteration of subpopulations of T lymphocytes. J Infect Dis 1979; 140: 12-21.
235. Soriano V, Castro A. Inmunodeficiencia y procesos oportunistas en ausencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1993; 100: 351-5.
236. Huebner RE, Villarino ME, Snider DE. Tuberculin skin testing and the HIV epidemic. JAMA 1992; 267: 409-10.