

T 23539

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**IMPACTO DE LA TUBERCULOSIS EN LA
PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES
CON UN BUEN ESTADO INMUNOLÓGICO**

TESIS DOCTORAL



* 5 3 0 9 8 6 4 6 8 2 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-382524-4

EVA MAÑAS BAENA

Madrid, Junio de 1999.

23539



BIBLIOTECA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Federico Pulido Ortega, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y D. Angel del Palacio Pérez Médel, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que Doña Eva Mañas Baena ha realizado el trabajo de investigación titulado: "Impacto de la tuberculosis en la progresión de la infección VIH en pacientes con buen estado inmunológico", bajo nuestra dirección, y que consideramos que reúne los criterios formales y científicos para ser presentado como Tesis Doctoral.

Vº Bº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

27-6-99

27/6/99

Angel del Palacio

Federico Pulido

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

DNI 50651511

5202697

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. EDUARDO DIAZ RUBIO, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D^a. EVA MANAS BAENA titulado: "IMPACTO DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROGRESION DE LA INFECCION VIH EN PACIENTES CON BUEN ESTADO INMUNOLOGICO" dirigido por el Prof. Dr. FEDERICO PULIDO ORTEGA Y D. ANGEL DEL PALACIO PEREZ MEDEL, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Eduardo Díaz Rubio
Fdo.: Eduardo Díaz Rubio

01 JUL. 1999

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

ÍNDICE GENERAL

Pag.

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Epidemiología	1
1.1. Evolución histórica de la enfermedad tuberculosa	1
1.2. Influencia de la infección VIH en el resurgimiento de la tuberculosis	2
1.3. Prevalencia e incidencia	3
1.4. Cadena epidemiológica de la tuberculosis	4
2. Patogenia de la infección tuberculosa	6
2.1. Mecanismo de transmisión	6
2.2. Respuesta inmunológica	6
2.3. Infección primaria o reactivación	7
3. Interrelación VIH-TBC	9
3.1. Influencia de la infección VIH sobre la infección tuberculosa	10
3.2. Influencia de la tuberculosis en la infección VIH	12
4. Clínica de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección VIH	14
4.1. Manifestación de la enfermedad tuberculosa según el grado de inmunosupresión	14
4.2. Síntomas y signos más frecuentes de la tuberculosis en pacientes con infección VIH	15
4.3. Localización de la enfermedad tuberculosa	15
5. Diagnóstico	18
5.1. Diagnóstico de la infección tuberculosa	18
5.2. Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa	19
5.2.1. Diagnóstico bacteriológico	19
5.2.2. Diagnóstico por técnicas de imagen	23

6. Tratamiento	25
6.1. Indicaciones y pautas terapéuticas aconsejadas en pacientes con infección VIH y tuberculosis	25
6.2. Curación y recidiva	26
6.3. Tratamiento antituberculoso y tratamiento antirretroviral .	27
6.3.1. Interacciones de ambos tratamientos	27
6.3.2. Manejo del paciente con infección VIH y tuberculosis	28
6.4. Reacciones adversas al tratamiento	28
6.5. Resistencia al tratamiento antituberculoso	29
6.6. Incumplimiento terapéutico	30
6.7. Tratamiento directamente supervisado	30
7. Profilaxis	32
7.1. Justificación de la quimioprofilaxis con isoniazida en la literatura	32
7.2. Recomendaciones actuales	33
II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	34
III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	35
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	36
1. Población de estudio	36
2. Diseño del estudio	38
2.1. Variables	38
2.2. Instrumentos de medida	39
2.3. Tamaño de la muestra en términos de errores tipo I y II	41
2.4. Obtención y elaboración de la base de datos	41
2.5. Análisis y técnicas estadísticas	42

V. RESULTADOS	43
1. Características de las cohortes	43
1.1. Características demográficas	43
1.2. Características clínicas	47
1.2.1. Características clínicas de la tuberculosis en la cohorte de casos	47
1.2.2. Presentación de otras patologías al inicio de seguimiento	47
1.3. Características de las variables analíticas de ambos grupos	48
2. Análisis de los factores que influyen en la disminución de linfocitos CD ₄ a menos de 500/ μ l	53
2.1. Influencia de la tuberculosis en la disminución de linfocitos CD ₄ a menos de 500/ μ l	53
2.2. Influencia de otros factores en la disminución de linfocitos CD ₄ a menos de 500/ μ l	54
3. Análisis de los factores que influyen en una mayor instauración de tratamiento antirretroviral	61
3.1. Influencia de la tuberculosis en la instauración de tratamiento antirretroviral	61
3.2. Influencia de otros factores en la instauración de tratamiento antirretroviral	62
4. Análisis de los factores que influyen en la progresión VIH	68
4.1. Análisis de la progresión inmunológica: disminución a menos de 200 linfocitos CD ₄ / μ l	70
4.1.1. Influencia de la tuberculosis en la progresión del deterioro inmunológico	70
4.1.2. Influencia de otros factores en la progresión inmunológica	71

4.2. Análisis de la progresión a sida en ambos grupos	78
4.2.1. Descripción de los casos sida	78
4.2.2. Influencia de la tuberculosis en la progresión a sida	80
4.2.3. Asociación entre otros factores y la progresión a sida	81
4.3. Análisis de la supervivencia	85
4.3.1. Descripción de las causas de mortalidad en ambos grupos	85
4.3.2. Análisis de la influencia de la tuberculosis en la supervivencia de los pacientes en ambos grupos	87
4.3.3. Análisis de la influencia en la supervivencia de otros factores	88
4.4. Análisis de los factores que influyen en la progresión global de la infección VIH	92
4.4.1. Influencia de la tuberculosis en la progresión global	92
4.4.2. Análisis de la influencia de otros factores en la progresión global	93
 VI. DISCUSIÓN	 100
1. Tuberculosis como factor desfavorable en el curso de la infección de la infección VIH	100
2. Influencia de otros factores en el curso de la infección VIH	114
 VII. CONCLUSIONES	 119
 VIII. BIBLIOGRAFÍA	 121

IMPACTO DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES CON UN BUEN ESTADO INMUNOLÓGICO

I. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El 24 de marzo de 1882 la medicina dio el primer gran paso en la batalla contra una de las enfermedades más temidas por el ser humano. Fue el día en que el Dr. Robert Koch anunció en Berlín el descubrimiento del bacilo responsable de la tuberculosis (TBC), un hallazgo que despejaba el camino para su potencial eliminación.

Desde el descubrimiento del Dr. Koch hasta la aparición de los primeros fármacos antituberculosos en los años 50, los progresos fueron lentos. Con el posterior desarrollo de nuevos fármacos, la lucha contra la tuberculosis avanzó a pasos agigantados durante unas décadas.

Así, gracias al descubrimiento de fármacos eficaces y a la mejora en las condiciones socioeconómicas, la evolución histórica de la tuberculosis fue un constante declinar en los países desarrollados. Los indicadores epidemiológicos fueron mejorando, de forma que se esperaba la práctica erradicación de la tuberculosis en la primera década del siglo XXI.

Sin embargo, esta tendencia decreciente se ha modificado en los últimos años, coincidiendo con la aparición del sida. De este modo, a mediados de la década de los 80 comienza de nuevo a incrementarse mundialmente la incidencia de TBC (1-2). La tuberculosis actualmente constituye un problema de salud mundial de primera magnitud.

1.2. INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN VIH EN EL RESURGIMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Diversos estudios han corroborado que el incremento de la enfermedad tuberculosa está íntimamente interrelacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (3-12).

El mayor número de casos de tuberculosis ha ocurrido en países con una alta prevalencia de infección por el VIH (13). La OMS estimó en 1995 un total de 5.6 millones de personas coinfectadas con VIH y tuberculosis en todo el mundo (1), y según el informe de la OMS de diciembre de 1997, la cifra ascendía a 15 millones.

Observaciones clínicas y epidemiológicas han demostrado que los pacientes con infección por el VIH tienen una mayor susceptibilidad de desarrollar tuberculosis, tras la exposición a la micobacteria, estimando 113 veces más riesgo de padecer enfermedad tuberculosa en pacientes con infección VIH, y 170 veces más riesgo en pacientes con sida, en comparación con personas no infectadas por el VIH (14,15). Se explica así, que la tuberculosis sea la infección más frecuente entre los pacientes con infección VIH, siendo ésta el mayor factor de riesgo de reactivación de una infección tuberculosa (16,17).

El riesgo de reactivación en una persona infectada por tuberculosis es del 10% a lo largo de su vida, frente al riesgo en los pacientes con infección VIH, que asciende a un 10% cada año (3, 18, 19, 20). Los pacientes anérgicos presentan tasas de tuberculosis muy similares a las encontradas en pacientes con la prueba de la tuberculina positiva (21,19)

La coinfección VIH-TBC, en palabras de Styblo y Enarson, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa observado en el último siglo (3,13,22,23).

El impacto que la epidemia de la infección por el VIH está produciendo sobre la progresión de la tuberculosis, así como la aparición de casos con cepas resistentes, hace necesario mejorar las estrategias de control establecidas.

1.3. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La Tuberculosis, una pandemia tan antigua como el hombre, está aún lejos de ser controlada a nivel global. Es la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo y uno de los mayores problemas de salud pública. Los datos epidemiológicos revelan unas cifras escalofrantes, que han aumentado en los últimos años. Según datos de la OMS, la tercera parte de la humanidad, 1700 millones de personas, está infectada por el bacilo de Koch y se estima que cada segundo lo hace una nueva persona. Cada año se detectan alrededor de 8 millones de casos nuevos de tuberculosis y un 90% de los casos se localiza en los países del Tercer Mundo; de este modo, en el Sudeste asiático se producen unos 3 millones de casos anuales, en el África Subsahariana 2 millones al año, y un cuarto de millón en la Europa del Este. Fallecen por la enfermedad cerca de 3 millones de personas al año, representando una cuarta parte de todas las muertes prevenibles de la población adulta de los países subdesarrollados. En 1998 murió más gente por tuberculosis que en cualquier otro año de la historia (24-26).

Se estima que el número de nuevos casos de tuberculosis, ascenderá de 7.5 millones en 1990 a 10.2 millones en el año 2000 y que el fallecimiento por tuberculosis durante esta década alcanzará cifras de 30 millones, de los cuales 2.4 millones serían atribuibles a la infección VIH (1 y 2).

En España, la tuberculosis constituye todavía un grave problema de salud pública. Nuestra situación es una de las peores de Europa; únicamente nos superan Portugal y algunos países del Este. Se estima que cada año se producen 19.000 nuevos casos de tuberculosis, aunque oficialmente, sólo se admiten la mitad, por existir una reconocida infradeclaración de la enfermedad.

La tuberculosis es la infección más frecuente en los enfermos de sida en España (27).

Un 15-20% de nuestros tuberculosos presentan coinfección por el virus del sida, lo que nos sitúa como líderes europeos en esta coinfección (25).

Por otra parte, en un estudio realizado en 8 hospitales de Madrid, el 32% de todos los tuberculosos diagnosticados mediante cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* se hallaban coinfectados por el VIH (28)..

Según la revisión de Franco y colaboradores, la mortalidad en España entre 1970 -1993, debida a tuberculosis, experimentó una disminución respecto a épocas anteriores, sin embargo, se objetivó una mayor proporción de fallecimientos entre jóvenes adultos, así como una mayor tasa de mortalidad por tuberculosis extrapulmonar, todo ello coincidiendo con la epidemia del sida acontecida en este periodo (29).

1.4. CADENA EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS

El agente epidemiológico de la enfermedad tuberculosa humana es el complejo *Mycobacterium Tuberculosis*, que agrupa tres especies; *M. Tuberculosis*, *M. Bovis* y *M. Africanum*. El *M. Tuberculosis* es el responsable de la mayoría de los casos.

El reservorio principal del *M. Tuberculoso* es el hombre, sano infectado o enfermo.

El mecanismo de transmisión se realiza a través de tres caminos:

1. Inhalación de núcleos goticulares infecciosos conteniendo la micobacteria, siendo ésta la vía más frecuente.
2. Ingestión de alimentos contaminados, especialmente productos lácteos, cada vez menos frecuente, gracias al consumo generalizado de leche pasteurizada.
3. Inoculación directa, más común en personal sanitario, (68-69).

Los determinantes más importantes para el contagio son la proximidad, la frecuencia del contacto, la infectividad de la fuente y el sistema inmunológico del paciente, (30-31).

También podría ser un determinante para padecer la enfermedad tuberculosa, el hecho de provenir de un país endémico.

En el estudio de Sudre y colaboradores en Suiza, se objetivó un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con infección VIH procedentes de países con alta prevalencia de tuberculosis (Este de Europa, Brasil, África), que en sujetos con infección VIH procedentes de países no endémicos (Suiza), (32). Así mismo, en otro estudio realizado por el mismo autor, se analizaron distintos factores de riesgo en pacientes con sida, para desarrollar tuberculosis. No tuvo significación estadística la edad, el sexo, ni la drogodependencia. Sin embargo, presentó una fuerte asociación estadística, el país de origen para desarrollar tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Así, el riesgo relativo para presentar tuberculosis en el Sur de Europa fue de 5.5, con un intervalo de confianza para el 95%, entre 5-6, y el riesgo relativo en el Norte de Europa fue de 2, con un intervalo entre 1.4-2.7 (33). Este hecho parece indicar la necesidad de instaurar tratamiento profiláctico con isoniazida en áreas endémicas, en pacientes con infección VIH y tuberculin positivos o anérgicos, (19-21).

Otros factores que juegan un papel en la capacidad infectante, son el hacinamiento y la falta de ventilación, ya que la micobacteria tuberculosa es sensible a la radiación ultravioleta. Por tanto, una ventilación suficiente, resulta una medida eficaz importante, para reducir la infecciosidad del ambiente.

2. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

2.1. MECANISMO DE TRANSMISIÓN

Desde las lesiones abiertas, prácticamente siempre pulmonares, el bacilo tuberculoso es expelido al exterior en forma de aerosol de gotitas de secreciones respiratorias, al toser, estornudar o hablar. Las gotitas se evaporan a poca distancia de la boca, y seguidamente los bacilos expulsados persisten en el aire largo tiempo. La rápida evaporación del agua de las gotitas origina la formación de los denominados núcleos goticulares, los cuales tienen un diámetro menor de 10 micras y contienen uno o varios bacilos tuberculosos.

La infección de un huésped susceptible se produce cuando alguno de estos núcleos goticulares es inhalado. Por su pequeño tamaño, los núcleos goticulares alcanzan los alveolos pulmonares e inician la infección.

2.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmune al bacilo tuberculoso comienza desde el momento en que es inhalado, los mecanismos inespecíficos de defensa del tracto respiratorio superior y la mucosa bronquial con el sistema mucociliar, eliminan las partículas mayores, sólo aquellas menores de 5 micras de diámetro tienen la capacidad de alcanzar los alvéolos. Los bacilos que consiguen alcanzarlos son fagocitados por los macrófagos alveolares (34,35).

En aquellos casos en los que los bacilos inhalados no son inmediatamente eliminados por los macrófagos, comienzan a multiplicarse intracelularmente. Ello causa la muerte de estos macrófagos y la diseminación de los bacilos, produciéndose de este modo la infección.

Los antígenos micobacterianos son presentados a los linfocitos T colaboradores CD4, los cuales, en colaboración con otras células de defensa, comienzan a producir elevadas concentraciones de citocinas, como interleucina 1 (IL-1), (36-40), IL-2, IL-6 (39,41-43) y factor de necrosis tumoral α (TNF α), (41,44,45,46). Éstas, actúan como factores quimiotácticos y factores de crecimiento para otros linfocitos y macrófagos (47).

Se ha visto que así como ciertas citoquinas son protectoras, como el IFN y, otras podrían ser responsables de un gran daño tisular, como el FNT (48). La actuación del IFN y es importante, ya que activa a los macrófagos, haciendo más efectiva la ingestión de micobacterias (34).

Un mecanismo fundamental para proteger de la infección por la micobacteria, es pues, la producción de linfoquinas a partir de los linfocitos CD4, las cuales activan a su vez a los macrófagos para eliminar o restringir el crecimiento intracelular de la micobacteria tuberculosa.. Ésta, en el interior de los fagocitos, es capaz de escapar del ataque del sistema inmune y mantenerse viable largos periodos de tiempo (49). Una de las formas por las que la micobacteria elude los efectos microbicidas de los macrófagos, es escapando de la fusión de los fagolisosomas (50).

De este modo, las células T, encargadas de la activación y regulación de los macrófagos, controlan el crecimiento de la micobacteria tuberculosa (49).

Los mediadores de la respuesta inmune celular reclutan y activan a los macrófagos, produciéndose una respuesta inflamatoria granulomatosa que destruye a los bacilos, conteniendo a la infección en la mayoría de los casos. Sin embargo, como se ha comentado, la respuesta celular puede no ser completamente esterilizante, permitiendo la latencia de bacilos, con la posibilidad de reactivarse en el futuro.

Si la respuesta inmune es inadecuada, puede presentarse la enfermedad tuberculosa tras el primer contacto, denominándose tuberculosis primaria, o por reactivación de una infección latente, denominándose entonces, tuberculosis de reactivación (51).

2.3. INFECCIÓN PRIMARIA O REACTIVACIÓN

Hasta hace unos años se aceptaba que la tuberculosis en pacientes con infección VIH, se debía a una reactivación de una infección antigua, controlada por el sistema inmunológico del huésped, y que resurgía coincidiendo con un deterioro de su respuesta inmune celular.

Sin embargo, actualmente está bien documentada la elevada proporción de pacientes con infección VIH que desarrollan una tuberculosis primaria. Así, en diversos estudios, a través de técnicas de biología molecular y del viraje de la prueba de la tuberculina, se han obtenido resultados por los que se puede concluir que el mecanismo de transmisión de la tuberculosis en pacientes con infección VIH, no siempre ocurre por reactivación, sino también por infección primaria (51-54).

3. INTERRELACIÓN VIH -TBC

El impacto en la supervivencia de los pacientes con infección VIH, de coinfecciones por microorganismos, como la micobacteria tuberculosa, puede ser importante, al incrementar la carga viral durante la coinfección (55).

La tuberculosis constituye una de las causas más importantes de muerte entre los pacientes con infección VIH (18,56-58). Así mismo, la mortalidad tras un episodio de tuberculosis, es mayor en los pacientes con infección VIH que en los pacientes tuberculosos sin esta infección (59-61).

Algunos estudios han sugerido que la tuberculosis disminuye la supervivencia y acelera el curso de la infección VIH, frente a pacientes con infección VIH sin tuberculosis (62-65).

Por otro lado, la inmunodeficiencia celular causada por el VIH representa un importante factor de riesgo para la progresión de la infección primaria por la micobacteria tuberculosa (14) y para la reactivación de la infección latente (66).

Podríamos decir, por tanto, que existe un círculo vicioso en esta doble infección, en el que ambas mutuamente se potencian.

El perjuicio que supone la infección VIH sobre la inmunodeficiencia celular, y la predisposición que ello supone para el desarrollo de la enfermedad tuberculosa es pues, un aspecto conocido y aceptado. Sin embargo, los efectos que produce la tuberculosis sobre el curso de la infección por el VIH comenzaron a intuirse y a investigarse últimamente.

3.1. INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN VIH SOBRE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

Durante la infección VIH se afectan distintos niveles inmunitarios (34), que se podrían esquematizar en :

1. Fallo de la primera barrera local: macrófagos. Cuando llegan los bacilos al alveolo, se encuentran con una disminución de la respuesta celular específica en pacientes previamente infectados (fallo de la memoria celular). También la respuesta inespecífica (fagocitosis y presentación de antígeno) está afectada, lo que dificultará la inducción de respuesta inmune en los no infectados.

2. Alteración de la arquitectura ganglionar. Tras la diseminación hacia los ganglios linfáticos de los bacilos, no se observa en el examen histológico, el granuloma típico de la tuberculosis. Se objetiva ausencia o disminución de folículos linfoides con virtual desaparición de linfocitos, que serán sustituidos por macrófagos, cargados de micobacterias sin tendencia a agruparse en granulomas.

3. Fallo de la segunda barrera de defensa: ganglionar. Este fallo conlleva la rápida diseminación a ganglios linfáticos contiguos, y posteriormente a vía hemática..

4. A nivel celular, los linfocitos T tienen disminuidas las respuestas proliferativas y la respuesta T citolítica a las células con antígenos de micobacteria, en la misma progresión que el descenso de linfocitos CD₄. Así mismo, se objetiva déficit de síntesis de las linfocinas necesarias para la respuesta celular, especialmente para la activación de los macrófagos.

Todo ello permite la reproducción intracelular de la micobacteria, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

La respuesta inmune celular es fundamental para frenar el desarrollo de la enfermedad tuberculosa tras la entrada en el organismo de la micobacteria tuberculosa.

Los linfocitos CD₄ juegan un papel esencial en la respuesta frente al bacilo tuberculoso (67). Así, en la medida que el deterioro inmunológico causado por la infección VIH sea mayor, será más probable el desarrollo de la enfermedad tuberculosa y una peor evolución.

Recientemente, se ha postulado otro mecanismo por el que la infección VIH influye en la evolución de la tuberculosis. En el estudio realizado por Downing y colaboradores, se objetivó en el lavado broncoalveolar, un incremento de la Proteína A del surfactante en pacientes con infección VIH, frente a pacientes sin infección VIH. Encontraron correlación entre un mayor daño al macrófago alveolar por la micobacteria tuberculosa y la presencia de elevados niveles de esta proteína. Ambos resultaron inversamente proporcionales al recuento de linfocitos CD₄. Por tanto, elevadas concentraciones de proteína A del surfactante, durante la progresión de la infección VIH, puede representar un importante factor de riesgo no inmunológico, para adquirir tuberculosis, incluso antes de que exista una significativa disminución de linfocitos CD₄ (68).

Por otro lado, desde un punto de vista clínico, podríamos destacar cinco aspectos, según la revisión de Sepkowitz y colaboradores (69), respecto a la interacción de la infección VIH en la infección por la micobacteria tuberculosa:

1. Según ya se expuesto, entre personas con infección tuberculosa latente, que adquieren la infección VIH, el porcentaje que desarrollan tuberculosis oscila entre un 7-10% por año, frente a un 5-8% a lo largo de la vida, en las personas sin infección VIH (3,18-20).

El mecanismo por el cual el reservorio de bacilos tuberculosos comienza a activarse, no está aún bien delimitado, sin embargo, la reactivación está fuertemente relacionada con la caída de las cifras de linfocitos CD₄ al avanzar la infección (14,15).

2. Se ha observado una alta tasa de infección primaria entre personas con infección VIH, 37% a los 6 meses, frente un 5% a los dos años, en personas sin infección VIH (24, 55).

3. La infección VIH confiere anergia en un alto porcentaje de pacientes, dificultando la interpretación de la prueba de la tuberculina (19,21,71). La prevalencia de pacientes con anergia es inversamente proporcional a la disminución de linfocitos CD₄ (3,10,59).

4. Entre los pacientes con infección VIH se encuentran tasas elevadas de tuberculosis extrapulmonar (72,73).

5. Aunque el tratamiento de la tuberculosis parece ser igualmente eficaz en pacientes con infección VIH que en pacientes no infectados, se ha informado de un mayor riesgo de recidiva fundamentalmente en relación con un mayor deterioro inmunológico (74,75).

3.2. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA INFECCIÓN VIH

Las bases fisiopatológicas por las que la tuberculosis empeora el pronóstico de la infección podrían residir en la estimulación de la replicación del VIH.

Diversos estudios han comprobado como durante la enfermedad tuberculosa se produce un aumento de la carga viral. Así, Goletti y colaboradores midieron la carga viral en distintos momentos de la enfermedad tuberculosa. Objetivaron un aumento de la replicación viral en la fase aguda de la enfermedad y un descenso durante el tratamiento. También observaron en un modelo en vitro, que la micobacteria tuberculosa inducía la replicación viral (76).

Otros múltiples estudios han verificado similares resultados (77-82).

Ciertas **citocinas**, cuya secreción es estimulada por la micobacteria tuberculosa, como la interleucina 1 (IL-1) (36-40), interleucina 6 (IL-6) (39,41,42) y el FNT α (9,41,42,44,45), han sido relacionadas con la estimulación de la replicación viral.

Indirectamente se intuye un incremento de la carga viral, por el aumento de la β_2 microglobulina, durante la enfermedad tuberculosa (83).

El aumento de la replicación pudiera producirse mediante el incremento de la transcripción de la secuencia genómica del VIH, denominada "Long Terminal Repeat" (LTR) o secuencia integradora. Esta secuencia contiene los genes necesarios para la replicación viral

El incremento de la transcripción del LTR se realiza a través del Factor nuclear κB (NF- κB) y posiblemente del Factor nuclear IL-6 (NF-IL-6). Estos efectos a su vez, son favorecidos parcialmente por la IL-1 y el FNT α (80, 84-90).

Todos estos mecanismos fisiopatológicos justificarían una peor evolución en los pacientes con infección VIH y enfermedad tuberculosa.

4. CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

4.1. MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA SEGÚN EL GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN

La presentación de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección VIH, varía dependiendo del grado de inmunosupresión que presente el paciente. Cuando existe una buena situación inmunológica, y por tanto un recuento de células T CD₄ elevado, la tuberculosis se presenta con un patrón típico:

- tos, fiebre, disnea de esfuerzo, adelgazamiento, sudoración nocturna.
- prueba de la tuberculina positiva.
- cavitaciones en lóbulos superiores en las imágenes radiológicas.
- tinción y cultivo de esputo positivos para la micobacteria.

A medida que la inmunosupresión avanza, la tuberculosis adopta un modo de manifestarse más atípico:

- deterioro clínico más rápido, enfermedad diseminada.
- prueba de la tuberculina negativa.
- en las imágenes radiológicas se pueden objetivar infiltrados difusos sin cavitaciones, adenopatías hiliares y/o mediastínicas y derrame pleural.
- la tinción de esputo puede resultar negativa para la micobacteria tuberculosa.

Estos hechos inducen a mantener un alto nivel de sospecha, especialmente en aquellos pacientes que presenten un intenso grado de inmunosupresión, para evitar infradiagnosticar la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección VIH (91-94).

Por otra parte, diversos estudios han comparado la sintomatología de la tuberculosis, en pacientes con y sin infección VIH. En general, en los pacientes con infección VIH, es más frecuente encontrar formas diseminadas y extrapulmonares, un aumento en la intensidad de los síntomas, y una rápida progresión hacia la muerte si no se instaura tratamiento (51,61,72).

4.2. SÍNTOMAS Y SIGNOS MÁS FRECUENTES DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH

Los síntomas más frecuentes son la fiebre y el síndrome constitucional (51,95). En dos estudios españoles, la causa más frecuente de fiebre de origen desconocido en pacientes con infección VIH, era la tuberculosis (96,97).

En un análisis comparativo de la presentación clínica y radiológica de distintas patologías pulmonares en pacientes con infección VIH, se concluyó que existen algunos datos clínico-radiológicos que ayudan en el diagnóstico diferencial de las infecciones pulmonares más frecuentes en estos pacientes. Como datos predictores independientes para la neumonía por *Pneumocystis carinii* se objetivaron la disnea de esfuerzo y el infiltrado intersticial en la radiografía de tórax. Para la neumonía bacteriana, la fiebre de menos de 7 días de duración, el mal estado general y la auscultación pulmonar patológica. Finalmente, para la tuberculosis, los datos más característicos fueron la fiebre de más de 7 días de duración, disminución de peso y lesiones cavitadas en la radiografía de tórax (98).

4.3. LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

La localización más frecuente de la tuberculosis en pacientes con infección VIH, es la pulmonar (única o asociada), aunque globalmente, predominan las formas extrapulmonares (51,61,95,99-103).

Respecto a la tuberculosis extrapulmonar, se presenta a menudo de manera inespecífica, su diagnóstico se demora en ocasiones varios años, con excepción de la tuberculosis meningea y la miliar, las cuales constituyen un motivo de atención urgente (104).

Una de las localizaciones más frecuente de la tuberculosis extrapulmonar, son los ganglios linfáticos (93). La linfadenitis tuberculosa a menudo se presenta como una masa dolorosa cervical, y en los pacientes con infección VIH es más frecuente que se acompañe de síndrome constitucional, la prueba de la tuberculina suele ser positiva y la biopsia es casi siempre diagnóstica (105).

Respecto a la meningitis tuberculosa, se ha comprobado que la infección VIH, ha contribuido a incrementar su incidencia, sin embargo, no parece que altere significativamente la presentación clínica, datos analíticos, hallazgos radiológicos o respuesta al tratamiento, respecto a pacientes sin infección VIH (106,107). También se ha visto que el factor de riesgo más frecuente para la transmisión de la meningitis tuberculosa, en pacientes con infección VIH, es la adición a drogas por vía parenteral (108).

La tuberculosis cerebral debería sospecharse en un paciente con infección VIH que presentara clínica compatible (fiebre, síndrome confusional, pérdida de peso, cefalea) e imagen radiológica sugerente (imágenes en anillo, nódulos, imágenes mixtas). Es frecuente que tengan antecedentes de tuberculosis previa o que la presenten simultáneamente en otra localización (109). Ante un enfermo que presente un absceso intracerebral que no responda a la terapia para *Toxoplasma*, debe de sospecharse un tuberculoma, entre otras posibilidades (110).

La espondilodiscitis tuberculosa (Mal de Pott) tiene una similar presentación en pacientes con y sin infección VIH. La sintomatología suele consistir en dolor, febrícula, rigidez vertebral importante. La cifosis o los signos de compresión medular son menos frecuentes. Como ocurre con otras localizaciones extrapulmonares, es común que presenten o hayan presentado tuberculosis previamente, fundamentalmente en el pulmón. (111).

El derrame pericárdico de curso crónico, en pacientes con infección VIH, suele ser secundario a tuberculosis pericárdica y puede responder favorablemente al tratamiento. Por ello, en aquellos lugares donde no se posean los medios diagnósticos adecuados, sería aconsejable instaurar tratamiento empírico antituberculoso, ante una clínica sugerente (112).

La tuberculosis pleural en pacientes con infección VIH, cursa con una clínica más agresiva, en comparación con pacientes seronegativos, como ocurre en general en otras localizaciones. Así, en los pacientes con infección VIH, la tuberculosis pleural se presenta con más frecuencia con disnea intensa, fiebre, sudor nocturno, diarrea, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. La prueba de la tuberculina suele ser negativa en estos pacientes, y los datos analíticos están más alterados: puede aparecer anemia intensa y en el líquido pleural, se objetiva mayor disminución de albúmina y mayores niveles de gammaglobulinas (113).

La tuberculosis cutánea es una entidad poco frecuente, su incidencia es mayor en pacientes con infección VIH, especialmente en aquellos que presenten un grado de inmunosupresión importante ($CD_4 < 200/\mu l$), (114). Es común que presenten tuberculosis pulmonar como primera localización. Se ha registrado un caso de tuberculosis cutánea en un paciente con infección VIH, que desarrolló un exantema pustuloso tuberculoso, tras biopsiar un ganglio linfático en días previos (115).

En general, la tuberculosis en pacientes con infección VIH, puede presentarse en cualquier localización, por ello es importante considerarla siempre como posible diagnóstico, para evitar demoras entre el comienzo de los síntomas, la sospecha y confirmación diagnóstica, y la instauración del tratamiento. En la medida que se acorte este periodo de tiempo, la evolución del paciente será más favorable y la probabilidad de contagio será menor.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

El diagnóstico de la infección tuberculosa se basa en la realización del Mantoux o test de la tuberculina. Esta prueba mide la reacción de hipersensibilidad retardada mediada por inmunidad celular, tras la administración intracutánea de un derivado proteico purificado, obtenido del antígeno tuberculínico. Aparece a las 4 u 8 semanas después de la infección inicial y suele perdurar toda la vida.

Fisiopatológicamente, aparecen numerosos leucocitos polimorfonucleares en el lugar de la inyección entre las 6 y 12 horas de la administración. A las 24 ó 40 horas, el infiltrado dérmico consiste en macrófagos y linfocitos. Muchos de los linfocitos son células T, predominando el fenotipo CD₄, presentándose los linfocitos CD₈ en menor proporción. La razón existente entre linfocitos helper/supresores es 2:1, similar a la presente en sangre periférica (34).

Esta prueba tiene gran valor epidemiológico para la planificación de programas de control de la tuberculosis porque permite identificar áreas de alta prevalencia de infección tuberculosa y el descubrimiento de casos potenciales.

Sin embargo, en los pacientes con infección VIH, la eficacia de la prueba de la tuberculina disminuye, debido a que la reactividad a esta prueba depende de que el sistema de inmunidad celular esté intacto. La infección VIH debilita la respuesta inmune de manera progresiva, causando numerosos falsos negativos.

Diversos estudios han objetivado que la prevalencia de la positividad del Mantoux en pacientes seropositivos es inferior a la presentada en pacientes seronegativos, incrementándose a medida que la inmunosupresión avanza (71,116-118).

Para determinar si los resultados negativos a la tuberculina son fruto de la anergia se utiliza el control mediante la administración múltiple de antígenos cutáneos (tétanos, cándida, parotiditis).

La anergia a pruebas cutáneas aumenta a medida que disminuye el número de linfocitos CD₄. En un estudio realizado para detectar anergia cutánea entre drogodependientes, solo el 7% de personas seronegativas presentaron anergia frente a los test de antígenos de *Candida* y el virus parotídico. Entre las personas seropositivas, aquellos que tenían un número de CD₄ >350/μl, el 30% presentaron anergia, entre 201-350/μl, un 33%, y un 50% en aquellos con ≤200/μl linfocitos CD₄ (71).

La práctica del test cutáneo a diversos antígenos, puede facilitar el diagnóstico de la infección tuberculosa, ya que si resulta positivo, presentando un mantoux negativo, se puede concluir que es un verdadero negativo con cierta seguridad, pero si presenta ambas pruebas negativas, puede deberse a falta de reacción por anergia cutánea y estar infectado por tuberculosis.

5.2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

5.2.1. DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

El diagnóstico de la tuberculosis se establece cuando el bacilo tuberculoso es identificado en el esputo, orina, líquidos corporales, o tejidos del enfermo.

5.2.1.1. TINCIÓN Y VISUALIZACIÓN

a) Tipos de tinción

La técnica de diagnóstico rápido más ampliamente empleada en todo el mundo es la tinción ácido alcohol resistente (Ziehl-Neelsen o similares y tinciones con fluorocromos), basadas en características tintoriales de las micobacterias.

Las tinciones con fluorocromos han desplazado en general a la clásica tinción de Ziehl-Neelsen. Son tinciones con la misma sensibilidad y especificidad, con la ventaja de poder visualizar la micobacteria con más rapidez y requerir una menor resolución microscópica (69).

b) Sensibilidad

Esta técnica presenta, sin embargo, una relativa baja sensibilidad, en torno al 60%. Son necesarios aproximadamente unos 10.000 bacilos por mililitro para un resultado positivo, por lo que una tinción negativa no excluye nunca un diagnóstico de tuberculosis.

Según Gordin y Slutkin, no es infrecuente encontrar tinciones negativas y cultivos positivos para la micobacteria en la misma muestra (119).

Especialmente en los pacientes con infección por el VIH, hay que mantener cierto grado de sospecha aunque la tinción resulte negativa, ya que se ha detectado una elevada frecuencia de tinciones negativas y muestras con escasos bacilos, en pacientes que presentaban enfermedad tuberculosa (120).

c) Especificidad

En los últimos años y con el aumento de infecciones por otras micobacterias no tuberculosas, se ha comunicado la posibilidad de que exista una tendencia hacia un descenso en la especificidad de la tinción ácido alcohol resistente para el diagnóstico de la tuberculosis, puesto que todas las micobacterias son ácido alcohol resistentes.

5.2.1.2. CULTIVO

El diagnóstico definitivo de la tuberculosis viene definido por el aislamiento en cultivo de alguno de los miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Clásicamente, dicho aislamiento se viene realizando en un medio de cultivo (Lowenstein-Jensen) que se desarrolló hace varias décadas, y en el cual la micobacteria puede tardar varias semanas en crecer (2-4, pero no puede descartarse su negatividad hasta las 6-8 semanas).

El sistema radiométrico de cultivo (BACTEC) ha supuesto un importante paso en el cultivo de la micobacteria. En un análisis comparativo del sistema clásico y el sistema radiométrico, se objetivó que la detección de la micobacteria con el sistema BACTEC se realizaba en una media de 8.3 días y con una sensibilidad del 96.4%, frente al sistema tradicional que requirió una media de 19.4 días, con una sensibilidad del 91.3% (121).

El inconveniente de este método es la necesidad de utilizar isótopos radioactivos. Esto ha sido superado por el uso de otros sistemas rápidos de cultivo líquido no radiométricos (MB-Check, MGIT).

5.2.1.3. TÉCNICAS MOLECULARES

Debido a la moderada eficacia de la tinción, y el largo periodo de tiempo que requiere el cultivo de la micobacteria, se viene intentando en los últimos años la posibilidad de aplicar métodos de biología molecular para el diagnóstico de la tuberculosis, con el fin de obtener una técnica rápida, sensible y específica.

a) Sondas de hibridación de ADN

La primera de estas técnicas en ser probada fue el empleo de sondas de DNA. Son fragmentos de ácido nucleico marcados que poseen la secuencia específica del microorganismo buscado. Se ha mostrado eficaz para cultivos ya crecidos y para diferenciar diferentes tipos de micobacterias.

b) Técnica de reacción en cadena de la polimerasa

Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han supuesto una válida alternativa para la rápida (72 horas) y sensible detección de la micobacteria tuberculosa.

Es útil para descubrir precozmente la presencia de mutaciones genéticas que codifican resistencia a fármacos.

El test de amplificación de ácidos nucleicos ha sido recientemente aprobado por la FDA (122) para su uso conjunto con el cultivo, en el procesamiento de muestras respiratorias que sean tinción BAAR positivas y procedan de enfermos no tratados, siendo su sensibilidad del 95.5% y su especificidad del 100%.

Diversos estudios han confirmado la utilidad de la PCR para el diagnóstico de la tuberculosis en pacientes con infección VIH (123,124).

c) Test enzimático directo

Una de las técnicas recientemente propuestas para el diagnóstico rápido de la micobacteria tuberculosa, es el test enzimático directo (MTDT), que amplifica el mensaje genético de la micobacteria. La sensibilidad de esta prueba se encuentra entre el 75-100%, la especificidad entre el 95-100%, el valor predictivo positivo entre el 78-100% y el valor predictivo negativo entre el 95-100%. Un test negativo con una tinción positiva, sugiere la presencia de micobacteria no tuberculosa o micobacteria avium (125).

A pesar de todos los avances realizados en estos últimos años, el diagnóstico de la tuberculosis continúa siendo difícil y, en muchos casos, lento. Sin embargo, es obligado en la actualidad utilizar todos los medios probados para dicho diagnóstico, especialmente el cultivo, dada la importancia epidemiológica, clínica, terapéutica y pronóstica de esta enfermedad.

5.2.2. DIAGNÓSTICO POR TÉCNICAS DE IMAGEN

5.2.2.1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La tuberculosis en los pacientes con infección VIH, como ya se ha comentado, presenta una tendencia a presentarse, en las imágenes radiológicas, con patrones diferentes que en la población general. En distintos estudios se objetiva en los pacientes con infección VIH patrones atípicos (infiltrados intersticiales difusos, infiltrados en campos inferiores, ausencia de cavernas), con más frecuencia que en los pacientes sin infección VIH (120,126,127).

En global, las presentaciones radiológicas más frecuentes de la tuberculosis, continúan siendo los infiltrados en lóbulos superiores y lesiones cavitarias y las presentaciones atípicas prevalecen en los pacientes con infección VIH (120).

No es infrecuente tampoco que la radiografía no muestre alteraciones en estos pacientes, pese a presentar tuberculosis pulmonar confirmada microbiológicamente. En algunas series la frecuencia de radiografías de tórax no patológicas, se ha establecido entre el 10-23% (102,128-130).

La radiografía de tórax es importante tanto para diagnosticar, como para valorar la evolución de la tuberculosis. En un estudio realizado por Lessnau y colaboradores, se comparó la evolución radiológica de tres grupos de pacientes tuberculosos con infección VIH: con sensibilidad al tratamiento antituberculoso, con resistencia a un fármaco y con multiresistencia. En estadios iniciales no se objetivaron diferencias. Sin embargo, tras dos semanas de tratamiento, los pacientes con multiresistencia a fármacos antituberculosos, presentaron nuevos derrames pleurales, adenopatías intratorácicas y empeoramiento de los infiltrados. El 95% de los pacientes con multiresistencia presentaron deterioro en las imágenes radiográficas durante el seguimiento. Estos hechos justificarían el reevaluar el tratamiento antituberculoso, cuando en las imágenes radiológicas se objetivara un deterioro de las imágenes previas (131).

Así mismo, es frecuente que la tuberculosis causada por bacilos multiresistentes, se presente en las imágenes iniciales con un patrón de infiltración alveolar o de infiltración intersticial de tipo reticular (132).

5.2.2.2. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Resulta especialmente útil para valorar en tórax, lesiones nodulares satélites, adenopatías mediastínicas e intratorácicas. En los pacientes con infección VIH cabe esperar una mayor frecuencia de adenopatías mediastínicas objetivadas con la TAC (127).

También presenta utilidad para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar, como la afectación parenquimatosa abdominal (133), y la localización cerebral, la cual se puede manifestar como lesiones en anillo o como nódulos (109).

5.2.2.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La resonancia magnética es la mejor técnica de imagen para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones del sistema nervioso central. Informa de la evolución de las lesiones tras tratamiento y orienta a pautar tratamiento corticoide ante la presencia de edema perilesional (110).

6. TRATAMIENTO

El tratamiento correcto de la tuberculosis, además de disminuir la morbimortalidad de los pacientes tuberculosos, es la medida de salud pública más importante e imprescindible para el control de la tuberculosis en la población general (134).

El tratamiento de la tuberculosis en los pacientes con infección VIH presenta ciertas peculiaridades, que repercuten en la evolución y respuesta a un tratamiento eficaz.

Así, se ha sugerido que el tratamiento de la enfermedad tuberculosa podría ser menos eficaz en pacientes con infección VIH, debido a una malabsorción de las drogas antituberculosas, quizás secundaria a una enteropatía causada por el VIH (163,164). Sin embargo, según otros autores, esta malabsorción en pacientes con infección VIH, no ha sido confirmada, ya que al comparar parámetros farmacocinéticos en sujetos con tuberculosis y sin infección VIH, y en sujetos con tuberculosis e infección VIH, no objetivaron diferencias entre ambos grupos, en las concentraciones en plasma de fármacos antituberculosos, como la isoniazida, la pirazinamida y la rifampicina (165).

6.1. INDICACIONES Y PAUTAS TERAPÉUTICAS ACONSEJADAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH Y TUBERCULOSIS

El tratamiento antituberculoso debería iniciarse ante la visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes en las tinciones de muestras clínicas. Sin embargo, también debe instaurarse cuando hay una sospecha clínica fundamentada y las baciloscopias son negativas, para no demorar el tratamiento hasta disponer de los resultados de los cultivos (135).

En los pacientes con infección VIH se aconseja la asociación de tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) cuando la tasa de resistencia a isoniazida en una población es menor del 4%, y la adición de un cuarto fármaco si la tasa de resistencia fuera mayor (51,136-138). En España, las tasas comunicadas de resistencia primaria a isoniazida son inferiores al 4% (27).

Respecto a la duración del tratamiento existe cierta discordancia, pero lo más aceptado es mantener el tratamiento un mínimo de nueve meses (136,137,139), debido a que las pautas de 6 meses han demostrado un mayor riesgo de recidiva.

En un estudio realizado por Pulido y colaboradores, en Madrid, se objetivó que la tasa de recurrencias de tuberculosis entre los pacientes con infección VIH tratados con 3 ó 4 drogas antituberculosas, era significativamente menor en los que realizaron nueve o más meses de tratamiento (3.4%), frente a los que mantuvieron el tratamiento menos de nueve meses (24%), con un riesgo relativo de 9.2 (75).

Otros estudios han objetivado la eficacia de un tratamiento con 3 ó 4 drogas, durante 9 o más meses. Según Perriens, en el Zaire, la tasa de recurrencia disminuyó cuando el tratamiento se prolongaba a 12 meses (140). Jones, en un estudio prospectivo realizado en California, diseñado para valorar la eficacia y toxicidad del tratamiento antituberculoso con 3 ó 4 drogas, durante 9 meses en pacientes con infección VIH, obtuvo escasos efectos secundarios y en los pacientes sin resistencia, buenas tasas de curación y pocas recurrencias (141).

El grupo de Estudio de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas (GeSIDA) ha recomendado mantener el tratamiento durante 9 meses con isoniazida y rifampicina con la incorporación de pirazinamida durante los dos primeros meses (142). En caso de no poder administrarse isoniazida o rifampicina, se aconseja continuar el tratamiento durante 12-18 meses (135).

6.2. CURACIÓN Y RECIDIVA

Los pacientes seropositivos que realizan un tratamiento correcto, muestran unas tasas de curación similares a los pacientes seronegativos, si la cepa es sensible (61,143).

Es discutido si el riesgo de recidiva tras tratamiento completo, es mayor en los pacientes con infección VIH. Algunos autores han encontrado una mayor tasa de recurrencia en estos pacientes (144,145). Otros, sin embargo, objetivan tasas similares de recidiva en pacientes con y sin infección VIH (143).

6.3. TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

6.3.1. INTERACCIONES DE AMBOS TRATAMIENTOS

Los inhibidores de la proteasa se metabolizan por el sistema enzimático del citocromo P450 y lo inhiben. La rifampicina también se metaboliza por esta vía, pero tiene un efecto inductor. La combinación de ambos origina un incremento del metabolismo de los inhibidores de la proteasa, con el riesgo de mantener niveles subterapéuticos. La rifampicina, por el contrario, aumenta sus cifras, pudiendo alcanzar concentraciones tóxicas. Por ello, está contraindicado el uso de rifampicina junto con saquinavir, indinavir o nelfinavir. Sin embargo, no parece existir contraindicación en el caso de ritonavir, que aunque disminuye en un 35% al asociarse a rifampicina, sigue manteniendo concentraciones terapéuticas. Además, no parece confirmarse el esperado incremento de rifampicina al utilizar ritonavir. Por tanto, la asociación de ritonavir y rifampicina es una opción terapéutica.

La rifabutina también se metaboliza por el sistema del citocromo P450, pero tiene una menor capacidad de inducción enzimática, reduciendo en un tercio las concentraciones de indinavir o nelfinavir, lo que no parece afectar significativamente a su eficacia antirretroviral.

Esta asociación origina un incremento del 200% del área bajo la curva de rifabutina, lo que obliga a disminuir a la mitad de la dosis diaria de ésta. Ritonavir, sin embargo, multiplica por 4 la concentración plasmática de rifabutina, por lo que no debe utilizarse esta asociación.

La rifampicina también interacciona con la metabolización de los inhibidores de la transcriptasa no análogos de los nucleósidos, por lo que debe tenerse en cuenta si se asocian. Tanto la rifabutina, como la rifampicina disminuyen las concentraciones de delavirdina a valores casi indetectables. Así mismo, disminuyen en menor proporción las concentraciones de nevirapina (135).

6.3.2. MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN VIH Y TUBERCULOSIS

En los pacientes que previamente a presentar tuberculosis no tomaban tratamiento antirretroviral, si su carga viral es menor de 30.000 y su recuento de linfocitos CD₄ es mayor de 500/μl, se puede posponer el tratamiento antirretroviral hasta completar el tratamiento antituberculoso.

Si el paciente no goza de una buena situación inmunológica y presenta una carga viral elevada (CD₄<500/μl y carga viral>30.000), al igual que en pacientes que tomaban tratamiento antirretroviral previamente, se planteará combinar ambos tratamientos, teniendo en cuenta que se debe de evitar asociar la rifampicina con saquinavir, indinavir o nelfinavir. En estos casos se puede instaurar rifabutina (135).

6.4. REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO

Las reacciones cutáneas y de hipersensibilidad son las más frecuentes. La rifampicina es la causa más frecuente de estos efectos secundarios.

Los síntomas digestivos en forma de náuseas y vómitos, suelen ser autolimitados.

La toxicidad hepática se objetiva con más frecuencia en hepatópatas. Cuando se presenta como estasis y/o ictericia, es probable que la rifampicina sea el fármaco causante; si hay citolisis, los causantes pueden ser la isoniazida o más raramente la pirazinamida.

La isoniazida puede ocasionar polineuropatía periférica si no se asocia a piridoxina.

Respecto a la toxicidad ocular, el etambutol puede producir neuritis óptica, con pérdida de la agudeza visual, visión borrosa y discromatopsia, que en caso de no retirarse el fármaco puede originar ceguera irreversible (135).

El riesgo de presentar reacciones adversas al tratamiento antituberculoso es mayor en pacientes con infección VIH (126,140,145). En el estudio realizado por Elliot y colaboradores, en Zambia, se objetivó que el riesgo de presentar efectos adversos cutáneos, secundarios al tratamiento, era del 17% en pacientes seropositivos, frente a un 4% en pacientes seronegativos (145). Perriens encontró un 11% de efectos adversos cutáneos en pacientes con infección VIH, frente a un 2% en pacientes sin dicha infección ($p<0.001$) y una mayor frecuencia de parestesias en pacientes con infección VIH ($p<0.001$). Sin embargo, la elevación de enzimas hepáticas y las artralgias no tuvieron relación con la infección VIH (140).

6.5. RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

La aparición de cepas resistentes al tratamiento convencional farmacológico constituye un problema cada vez mayor. En el estudio realizado por la "World Health Organization International Union against Tuberculosis" en 35 países, entre 1994-1997, la prevalencia de resistencia primaria a un fármaco fue del 9.9% y la secundaria fue del 36%, siendo la resistencia más frecuente a la isoniazida y al rifampicina, La resistencia primaria a múltiples fármacos fue del 1.4% y esta prevalencia ascendía al 14% cuando se trataba de resistencia secundaria (146).

Este problema parece presentarse aún con mayor intensidad, entre los pacientes con infección VIH, especialmente la resistencia a dos o más fármacos (147-149). Sin embargo, en una revisión realizada por Bassa y colaboradores, no encontraron un mayor incremento de resistencias entre los pacientes con infección VIH (150).

En España, se ha descrito una tendencia en los pacientes con infección VIH a presentar con más frecuencia cepas de *Micobacterium tuberculosis* con resistencia primaria a antituberculosos (28). En varios hospitales españoles se han descrito brotes de tuberculosis multiresistente afectando principalmente a pacientes con infección VIH (151,152).

La multiresistencia en pacientes seropositivos se ha asociado a una tórpida evolución de la tuberculosis y a una menor supervivencia, lo que conlleva a un mayor seguimiento de estos pacientes y a una búsqueda de un tratamiento eficaz (132,141,153).

6.6. INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Es destacable el alto índice de incumplimiento terapéutico que se objetiva en estos pacientes (143,154). En algunos grupos de población la tasa de abandonos supera el 31% (155).

El abandono o realización incompleta del tratamiento constituye una de las causas más importantes de recurrencia de la enfermedad tuberculosa en los pacientes VIH (156), de este modo, se observa un menor número de recidivas en pacientes que realizaron el tratamiento correctamente (157).

6.7. TRATAMIENTO DIRECTAMENTE SUPERVISADO (TDS)

Debido al incumplimiento frecuente de ciertos grupos sociales de la terapia antituberculosa, surgió el proyecto de supervisar el tratamiento de forma ambulatoria en aquellos enfermos tuberculosos en los que se intuía que no cumplirían el tratamiento.

Actualmente los TDS son el estándar de la atención al paciente con tuberculosis, y el "Advisory Council for Elimination of Tuberculosis" de Estados Unidos recomienda que se consideren los TDS para todos los pacientes con tuberculosis, cuando los tratamientos antituberculosos completados ambulatoriamente en una comunidad, sean inferiores al 90%.

El TDS consiste en la administración del tratamiento antituberculoso, en pauta diaria o intermitente, en lugares asequibles para el paciente, facilitando así el cumplimiento terapéutico.

Alwood observó una mayor adherencia al tratamiento y una mejor supervivencia en pacientes con infección VIH que habían seguido tratamiento supervisado, en comparación con aquellos en los que no se había controlado el cumplimiento del tratamiento (158).

Otros estudios demuestran la eficacia del TDS en la población general, mostrando un elevado cumplimiento y una tasa de curación mayor en los pacientes supervisados (159, 160).

Todo ello justifica que el tratamiento directamente supervisado se deba convertir en el estándar del tratamiento antituberculoso (161).

7. PROFILAXIS

7.1. JUSTIFICACIÓN DE LA QUIMIOPROFILAXIS CON ISONIAZIDA EN LA LITERATURA

Cada vez son más numerosos los estudios realizados para constatar la eficacia de la profilaxis de la tuberculosis.

Moreno y colaboradores, objetivaron que la profilaxis en pacientes coinfectados prolongaba el tiempo de protección para desarrollar la enfermedad tuberculosa y aumentaba la supervivencia, con una mediana de seguimiento de 89 meses en los pacientes que recibieron profilaxis y 60 meses en los que no la recibieron (166).

En la revisión realizada por Rose, se concluye que a pesar de la posible toxicidad de la isoniazida, la profilaxis es una medida razonable en pacientes con infección VIH y mantoux positivo, y en aquellos que presenten anergia y provengan de áreas en las que la prevalencia de infección tuberculosa sea igual o mayor al 2-3% (167). Salpeter recomienda igualmente la profilaxis con isoniazida durante 6-12 meses, reflejando que la mortalidad por hepatitis fulminante producida por isoniazida es menor del 0.01%, en aquellos pacientes en los que se realiza un estrecho seguimiento (168).

Pape, realizó un estudio randomizado de pacientes con infección VIH, tratados con o sin profilaxis con isoniazida durante 12 meses. Concluye que la profilaxis disminuye la incidencia de tuberculosis y retrasa la progresión de la infección VIH, la progresión a sida y alarga la supervivencia. Aconseja la profilaxis en pacientes con infección VIH, en pacientes con la prueba del mantoux positiva, y en aquellos anérgicos procedentes de un área endémica (169).

Más recientemente, dos metaanálisis que recogen los estudios de profilaxis de la tuberculosis en pacientes con infección VIH (170,171), demuestran que la administración de isoniazida reduce el riesgo de tuberculosis en pacientes con infección VIH con una reacción positiva a la tuberculina.

Esta evidencia científica constituye la base para definir que a pesar de los inconvenientes (172) que pueda tener la profilaxis con isoniazida en determinados pacientes (toxicidad, resistencia, cumplimiento), el beneficio que les aporta es mayor que el perjuicio que les pueda ocasionar.

7.2. RECOMENDACIONES ACTUALES

Las pautas que se recomiendan actualmente para la quimioprofilaxis de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección VIH, consiste en la administración de 300 mgrs. diarios de isoniazida durante 12 meses. Como alternativa, se ha mostrado igualmente eficaz el uso de rifampicina más pirazinamida durante dos meses.

Se aconseja pautar en:

1. Aquellos pacientes que presenten una reacción a la prueba de la tuberculina mayor o igual a 5 mm.
2. Pacientes anérgicos;
 - 2.1. que hayan mantenido contacto con enfermos tuberculosos
 - 2.2. residan o hayan estado previamente en comunidades de deshabitación a drogas, en casas de acogida o en prisión.
 - 2.3. Con patrón radiológico compatible con una tuberculosis previa, que no hayan recibido tratamiento antituberculoso.
 - 2.4. En áreas endémicas.

En todos estos casos, es necesario descartar la presencia de enfermedad tuberculosa antes de pautar la quimioprofilaxis (94,162).

II . OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO FUNDAMENTAL

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la influencia de la tuberculosis en la progresión de la infección VIH en pacientes con un buen estado inmunológico ($CD_4 > 500/\mu l$).

Se valorará la progresión de la infección VIH según:

1. Deterioro inmunológico, considerado como disminución de linfocitos CD_4 a menos de $500/\mu l$ y a menos de $200/\mu l$
2. Tiempo a sida
3. Supervivencia
4. Tiempo a progresión global (a menos de 200 linfocitos $CD_4/\mu l$ y/o sida y/o muerte)

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer la influencia de otros factores en la progresión de la infección por VIH en pacientes con buen estado inmunológico ($CD_4 > 500/\mu l$).

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se han realizado diversos estudios clínicos (62-65), en los que se demuestra como la tuberculosis acorta la supervivencia y acelera la progresión de la infección VIH.

Los pacientes incluidos en estos estudios tenían una situación inmunológica deteriorada, por lo que la tórpida evolución de éstos podría justificarse por el hecho de presentar otros factores vinculados a estadios avanzados de la infección VIH, y no por la enfermedad tuberculosa como factor independiente.

Por otra parte, la presencia de tuberculosis en pacientes con infección VIH con buena situación inmunológica, podría reflejar el riesgo de tuberculosis existente en la población general, y no corresponderse con una complicación de la infección por VIH.

Para evaluar si realmente la enfermedad tuberculosa es un factor independiente de primera magnitud en el deterioro de los pacientes con infección VIH, habría que estudiar la evolución de estos pacientes con enfermedad tuberculosa, partiendo de una buena situación inmunológica definida por un recuento de linfocitos $CD4 > 500/\mu l$. Un estudio de estas características no ha sido llevado a cabo hasta la fecha.

La evidencia de la enfermedad tuberculosa como un factor importante e independiente en el deterioro del curso de la infección VIH y en el acortamiento de la supervivencia, justificaría la actitud de extremar las medidas preventivas para evitar el desarrollo de la enfermedad tuberculosa, desde el primer momento en que se conozca el diagnóstico de la infección por el VIH, con el fin de disminuir el riesgo de progresión de esta infección y mejorar la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo.

Así mismo, reforzaría la indicación de tratamiento antirretroviral potente en los pacientes con tuberculosis, independientemente de su situación inmunológica.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El ámbito del estudio lo constituyen sujetos con infección VIH de las áreas 5 y 11 de la provincia de Madrid, distribuidas respectivamente en el norte y sur de dicha provincia.

Se han estudiado 84 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diagnosticados entre 1986 y 1992.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de la infección VIH a través de la técnica ELISA (Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas) y se confirmó con la técnica de Western Blot.

El **criterio fundamental** de inclusión se basó en que todos presentaran una buena situación inmunológica, definida como **más de 500 linfocitos CD₄** por microlitro. Así, en el inicio de su seguimiento, ninguno había recibido tratamiento antiretroviral, ya que no cumplían los criterios que se utilizaban en aquel momento para instaurar tratamiento, ni había presentado enfermedad definitiva de sida.

La **cohorte de casos** la constituyen 28 pacientes con infección VIH y **enfermedad tuberculosa**, 25 de ellos seguidos en el Hospital 12 de Octubre y 3 en el Hospital de La Paz. Todos los casos de tuberculosis fueron confirmados mediante cultivo del *Micobacterium tuberculosis*, entre mayo de 1986 y diciembre de 1992.

La **cohorte de controles** la constituyen 56 pacientes con **infección VIH y sin tuberculosis**, 53 de ellos seguidos en el 12 de Octubre y 3 en La Paz.

Cada caso se emparejó con dos controles según el número de linfocitos CD₄ (más/menos 50 células por microlitro) y la fecha de inicio de seguimiento (más/menos 6 meses).

El **seguimiento** se inició en los casos en el momento del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y en los controles, en el momento de presentar un recuento de linfocitos CD₄ similar al del caso asociado, tras identificar pacientes con fecha de inicio de seguimiento semejante.

Los pacientes fueron controlados periódicamente en las unidades de seguimiento de la infección VIH existentes en los dos hospitales en los que se realizó el estudio, hasta el momento de su fallecimiento o hasta el 15 de Abril de 1999.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 81 meses en la cohorte de pacientes con tuberculosis y de 100 meses en la cohorte control.

2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de cohortes, de tipo retrospectivo.

2.1. VARIABLES

a) Dependientes:

1. Tiempo hasta presentar un *recuento de linfocitos CD4* < 500/μl.
2. Tiempo hasta inicio de *tratamiento antiretroviral*.
3. *Progresión* de la infección VIH, valorada como:
 - 3.1. *Progresión inmunológica*; tiempo hasta presentar un *recuento de linfocitos CD₄* < 200/μl.
 - 3.2. *Progresión clínica*; tiempo hasta el desarrollo de sida, excluyendo la tuberculosis.
 - 3.3. *Supervivencia*.
 - 3.4. *Progresión global*; tiempo hasta el primer evento definido en 3.1 y/o 3.2 y/o 3.3.

b) Independiente: Presencia de *tuberculosis*.

c) De confusión:

1. Fecha de inicio de seguimiento
2. Número de linfocitos CD₄
3. Características de los sujetos; edad, sexo, grupo de riesgo
4. Parámetros analíticos

Los 2 primeros se controlaron pareando los casos con los controles según estas variables, los 3 últimos, usando un modelo proporcional de Cox.

2.2. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

- a) Se midió el tiempo hasta presentar un recuento de linfocitos $CD_4 < 500/\mu l$, desde el inicio del seguimiento hasta la primera vez que apareciera un número de $CD_4 < 500/\mu l$.
- b) Se estimó el tiempo transcurrido hasta comenzar el **tratamiento antiretroviral** en meses, desde el inicio de seguimiento hasta el inicio de la instauración del tratamiento antiretroviral.
- c) Se valoró la **progresión de la infección VIH** según la aparición de alguno de los siguientes parámetros:
- c.1) Recuento de linfocitos $CD_4 < 200/\mu l$; meses transcurridos desde el inicio del seguimiento hasta el momento en que presentaran $CD_4 < 200/\mu l$.
 - c.2) Aparición de enfermedades definatorias de “**caso sida**”, excluyendo la tuberculosis (60) (Ver tabla 1).
 - c.3) **Supervivencia**; se midió la supervivencia de los sujetos en meses, a partir del inicio de seguimiento hasta la fecha de fallecimiento.
 - c.4) **Progresión global**; Se estimó el tiempo transcurrido a progresión global de la infección VIH, según los meses desde el inicio de seguimiento hasta el primer evento considerado como indicativo de progresión (c.1 y/o c.2 y/o c.3).

TABLA 1

**CONDICIONES INCLUIDAS EN LA DEFINICIÓN DE CASO SIDA SEGÚN
LOS CRITERIOS DE LOS CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL)
DE 1993**

1. Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar
2. Enfermedad por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos en un paciente con edad superior a un mes
3. Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
4. Criptococosis extrapulmonar
5. Criptosporidiasis intestinal crónica (más de un mes)
6. Encefalopatía VIH
7. Herpes simple que cause una úlcera mucocutánea que dure más de un mes, o bien una bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración
8. Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
9. Isosporidiasis intestinal crónica (más de un mes)
10. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
11. Linfoma cerebral primario
12. Linfoma no Hodgkin de fenotipo B o indeterminado, de células pequeñas no hendidas o inmunoblástico
13. Enfermedad por *Mycobacterium Avium Complex*, por *M. Kansasii* u otras especies, extrapulmonar o diseminada (una localización aparte o además del pulmón, piel o ganglios cervicales o hiliares)
14. Neumonía por *Pneumocystis Carinii*
15. Sarcoma de Kaposi
16. Septicemia recurrente por *Salmonella*
17. Síndrome consuntivo
18. Toxoplasmosis cerebral
19. Tuberculosis pulmonar (desde Enero-1994, en Europa) o extrapulmonar
20. Carcinoma de cérvix invasivo
21. Neumonía recurrente (2 o más episodios en un año)

2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA EN TÉRMINOS DE ERRORES TIPO I Y II

Para estimar el tamaño de la muestra se considera la comparación de la tasa de mortalidad a los 3 años.

Utilizando el paquete estadístico Epi Info 6.0 (CDC Atlanta) con el programa Epi table, mediante la orden de "Sample size, cohort study" y estableciendo las siguientes condiciones:

1. Proporción casos/controles $\frac{1}{2}$
2. Riesgo relativo= 3
3. Mortalidad a los 3 años de los sujetos sin tuberculosis y número de linfocitos $CD_4 > 500/\mu l$, $< 20\%$, en función de los datos obtenidos en las cohortes históricas
4. Potencia del test del 80% (error $\beta \leq 0.2$)
5. Intervalo de confianza del 95% (error $\alpha \leq 0.05$),

se obtiene un número mínimo de 63 sujetos, de los cuales 21 deberían ser casos y 42 controles.

Puesto que el total de pacientes con tuberculosis y $CD_4 > 500/\mu l$ diagnosticados durante el periodo de estudio fue de 28, se decidió incluirlos a todos, asignando 2 controles a cada uno de los casos, resultando un total de 84 pacientes, 28 casos y 56 controles.

2.4. OBTENCIÓN Y ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes elegidos y cada caso se emparejó con dos controles según se ha descrito previamente.

Se utilizó el programa RSIGMA como base de datos, registrando para cada sujeto, fecha de inicio de seguimiento, datos demográficos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, evolución del recuento de linfocitos CD_4 , situación vital al final del seguimiento, y en caso de fallecimiento, causa y fecha de muerte.

2.5. ANÁLISIS Y TÉCNICAS ESTADÍSTICAS

Las variables cualitativas se analizaron mediante los test de la t de Student o de la U de Mann Whitney, según fueran aplicables. Para la comparación de variables cualitativas se utilizaron la prueba de la χ^2 y el test exacto de Fisher.

Los tiempos transcurridos hasta un recuento de linfocitos $CD_4 < 500/\mu l$ y/o $< 200/\mu l$, hasta iniciar tratamiento antiretroviral, hasta el diagnóstico de sida, el fallecimiento o la progresión global, en ambos grupos se estimó con las curvas de Kaplan Meier y se comparó con el test de Mantel-Cox (Log-Rank). Para este análisis, la información de los pacientes se truncó (“censored”) en el momento en el que se presentó cada uno de los eventos referidos.

Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox para ajustar, en un análisis multivariante, la influencia de la tuberculosis en la progresión de la infección VIH, ajustando por los posibles factores de confusión. Para este modelo se incluyeron las variables que en el análisis univariante mostraron significación con $p < 0.2$, y se fueron agregando aquellas que más incrementaran la razón de verosimilitud (likelihood ratio) del modelo.

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

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico RSIGMA (Horus Hardware S.A.)

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES

De los 84 pacientes con infección VIH incluidos en el estudio, 28 pertenecen al grupo de casos (con tuberculosis) y 56 al grupo control (sin tuberculosis).

1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las características demográficas de ambos grupos quedan recogidas en la tabla 2 y en los gráficos 1-3.

La **edad** media en la cohorte de casos es de 26 años y en la cohorte de controles, de 28 años. Entre los pacientes con tuberculosis se observa un mayor número de sujetos entre los 20-24 años, mientras que en el grupo sin tuberculosis, la mayoría presenta entre 25-29 años, y se observa una ligera tendencia en este grupo a presentarse en edades más tardías. No obstante, en el análisis estadístico, no se objetiva diferencia significativa entre ambos grupos.

El **sexo** predominante es el masculino. La proporción de mujeres es levemente superior en el grupo de pacientes sin tuberculosis, pero no se evidencia tampoco diferencia significativa entre los dos grupos respecto a dicha variable.

La distribución de los **comportamientos de riesgo** para la adquisición de la infección por VIH es similar en ambas cohortes. La adición a drogas por vía parenteral (ADVP) es el factor de riesgo más frecuente en la muestra estudiada, siendo el segundo más frecuente el grupo de heterosexuales. Al comparar el conjunto de ADVP frente al resto de prácticas de riesgo en ambos grupos, no se objetiva diferencia estadística.

TABLA 2
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VIH Y
TUBERCULOSIS COMPARADAS CON LAS DE LOS PACIENTES CON
INFECCIÓN VIH SIN TUBERCULOSIS

VARIABLES		TBC	NO TBC	P
SEXO	Varón (n, %)	23(82%)	40(71%)	0.4 ⁽¹⁾
	Mujer (n, %)	5(18%)	16(29%)	
EDAD (media, amplitud)		26 (21-31)	28 (22-	0.3 ⁽²⁾
GRUPO DE RIESGO	ADVP (n,%)	22 (79%)	44 (79%)	0.85 ⁽³⁾
	Homosexual (n,%)	1 (4%)	4 (7%)	
	Heterosexual (n,%)	3 (10%)	8 (14%)	
	Hemoderivados	0	0	
	ADVP-Homos.(n,%)	2 (7%)	0	

¹Comparación del sexo por medio de la prueba χ^2 .

²Comparación de la edad de los dos grupos considerando medias independientes.

³Comparación ADVP frente al resto de los grupos, por medio de la prueba de la χ^2 .

GRÁFICO 1

DISTRIBUCION POR EDADES

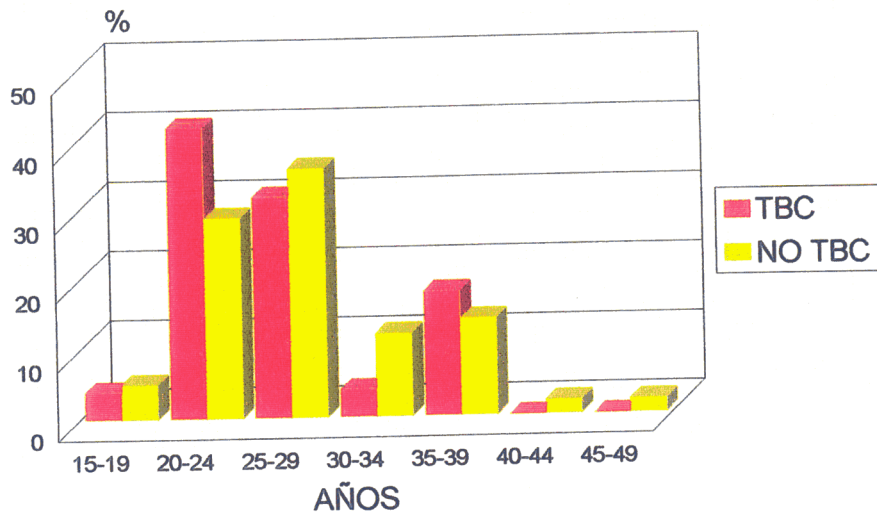


GRÁFICO 2

DISTRIBUCION POR SEXO

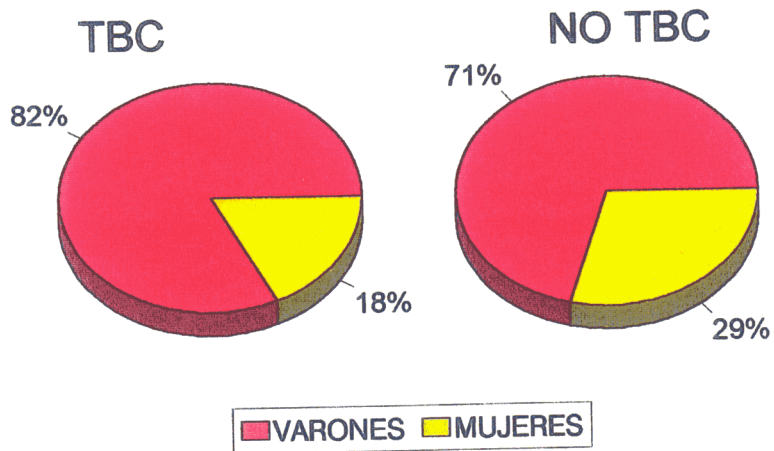
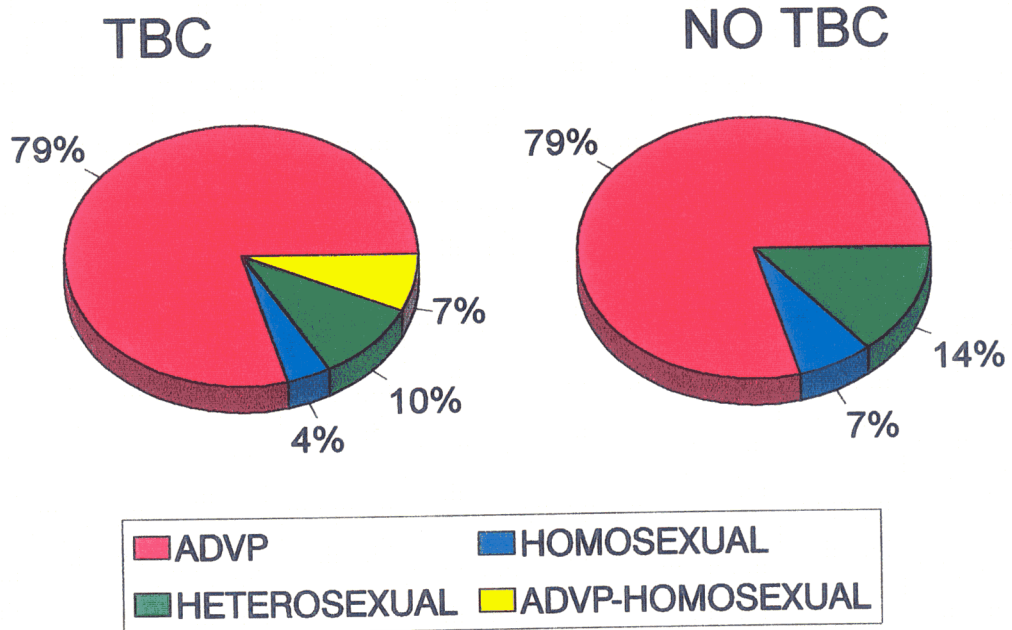


GRÁFICO 3

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE RIESGO



1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS EN LA COHORTE DE CASOS

La **localización** de la tuberculosis en los casos fue predominantemente pulmonar (17 pacientes, 61%). Otras localizaciones fueron la ganglionar (6 pacientes, 21%); en el Sistema nervioso central(2 pacientes, 7%); osteoarticular (1 paciente, 4%); pleuropulmonar (1 paciente, 4%) y diseminada en otro paciente.

La **clínica** más frecuentemente presentada fue la fiebre, en 21 de los pacientes (75%), tos persistente en 18 de ellos (64%) y síndrome constitucional en 7 (25%).

Respecto a la **evolución**, la respuesta al tratamiento fue buena, con curación en todos los casos. Ninguno falleció por tuberculosis. En 2 pacientes (7 %) que realizaron tratamiento antituberculoso incompleto, recidivó la tuberculosis. En ambos casos se controló la enfermedad al reinstaurar el tratamiento. En otros 2 pacientes (7 %) se registraron secuelas (hidrocefalia y fibrosis pulmonar).

1.2.2. PRESENTACIÓN DE OTRAS PATOLOGÍAS AL INICIO DEL SEGUIMIENTO.

Ninguno de los pacientes (casos o controles) había presentado ninguna infección oportunista definitiva de sida en el momento de la inclusión en el estudio (exceptuando la propia tuberculosis).

Entre los antecedentes de los pacientes destaca la elevada frecuencia de hepatopatía crónica, vírica y /o enólica. En el grupo de pacientes con tuberculosis la presentaron 12 pacientes (43%), y en el grupo sin tuberculosis, 37 (66%).

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DE AMBOS GRUPOS

Para analizar los parámetros analíticos se recogieron las cifras al inicio de seguimiento.

La distribución de las distintas variables analíticas y su comparación entre ambos grupos, se muestra en las tablas 3-8.

Llama la atención la cifra de **hemoglobina**, que es significativamente menor en los pacientes con tuberculosis (media en los casos: 12.23 gr/dl, frente 15.24 gr/dl en los controles, $p < 0.001$).

En la comparación de la cifra de **neutrófilos** también se objetiva diferencia entre ambos grupos, presentando un mayor recuento de neutrófilos, la cohorte de pacientes con tuberculosis. Sin embargo, sólo 2 pacientes de este grupo presentaron cifras por encima del límite alto de la normalidad ($> 8000/\mu\text{l}$).

Respecto a los parámetros bioquímicos, la media de la cifra de la **LDH** fue superior en la cohorte de casos (251 UI/l frente 172 UI/l), aunque sólo en 1 paciente con tuberculosis las cifras fueron superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (> 460 UI/l).

La cohorte de casos presentó una media de linfocitos **CD₈** mayor que en los controles, resultando una diferencia con escasa significación (1251/ μl frente 1043/ μl , $p = 0.048$).

El recuento de linfocitos **CD₄** no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, debido a que se buscaron controles con cifras semejantes a los casos, para evitar que este parámetro constituyera un sesgo en el estudio (ver tabla 7 y gráfico 4).

Los parámetros analíticos restantes tampoco mostraron diferencia significativa entre ambos grupos.

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA Y COMPARACIÓN EN AMBOS
GRUPOS

PARÁMETROS	TUBERCULOSIS		NO TUBERCULOSIS		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
HEMOGLOBINA	12.23 gr/dl	2.32	15.24 gr/dl	1.85	<0.001

TABLA 4
CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES HEMATOLÓGICAS CON
DISTRIBUCIÓN NO HOMOGÉNEA Y COMPARACIÓN EN AMBOS GRUPOS

PARÁMETROS	TUBERCULOSIS		NO TUBERCULOSIS		p
	Mediana	Amplitud intercuartil	mediana	Amplitud intercuartil	
NEUTRÓFILOS	5140/ μ l	4030-6552	3230/ μ l	2520-3970	0.0012
PLAQUETAS	258000/ μ l	172500-334000	205000/ μ l	177000-245000	0.07

TABLA 5
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS CON
DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA Y COMPARACIÓN EN AMBOS GRUPOS

PARÁMETROS	TUBERCULOSIS		NO TUBERCULOSIS		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
LDH	251 UI/l	144	172 UI/l	40	0.03
CREATININA	0.88 mgrs./dl	0.175	0.93 mgrs./dl	0.188	0.22
BILIRRUBINA	0.5 mgrs./dl	0.32	0.54 mgrs./dl	0.5	0.6
GOT	56 UI/l	58	56 UI/l	52	0.96

TABLA 6
CARACTERÍSTICAS DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS CON
DISTRIBUCIÓN NO HOMOGÉNEA Y COMPARACIÓN EN AMBOS GRUPOS

PARÁMETRO	TUBERCULOSIS		NO TUBERCULOSIS		p
	Mediana	Amplitud intercuartil	Mediana	Rango intercuartil	
GPT	40 UI/dl	18-65	54 UI/dl	33-99	0.05

TABLA 7
CARACTERÍSTICAS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD₄ Y
COMPARACIÓN EN AMBOS GRUPOS

	DISTRIBUCIÓN	TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS	p
CD₄	>1000/ μ l (n,%)	7 (25%)	15 (27%)	0.5 ⁽¹⁾
	750-1000/ μ l (n,%)	9 (32%)	19 (34%)	
	500-750/ μ l (n,%)	12 (43%)	22 (39%)	
	Media	850	853	
	Mediana	816	792	
	Amplitud intercuartil	1050-608=442	1030-627=403	

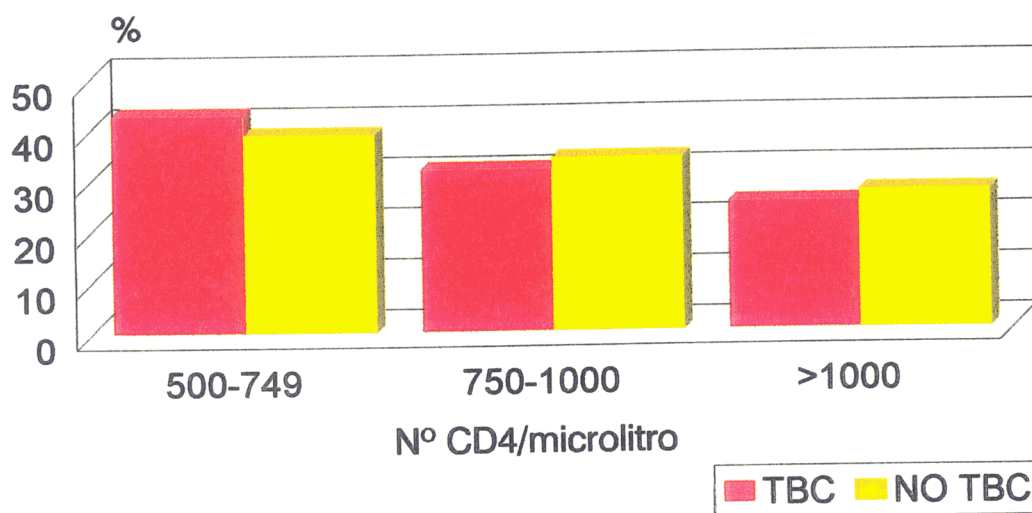
¹Comparación del número de CD₄ a través de la U-Mann Whitney.

TABLA 8
DISTRIBUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD₈ Y COMPARACIÓN EN AMBOS
GRUPOS

PARÁMETROS	TUBERCULOSIS		NO TUBERCULOSIS		p
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	
LINFOCITOS CD₈	1251/ μ L	456	1043/ μ L	404	0.048

GRÁFICO 4

DISTRIBUCION RECuento CD4



2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS CD₄ A MENOS DE 500/ μ L

La proporción de pacientes que presentan una disminución del recuento de linfocitos CD₄ inferior a 500/ μ l es superior en el grupo de pacientes con tuberculosis (tabla 9).

2.1. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS CD₄ A MENOS DE 500/ μ L

Cuando se analiza la influencia de la tuberculosis en la disminución del recuento de linfocitos CD₄ a menos de 500/ μ l en el **análisis univariante**, resulta como un factor de riesgo significativo (tabla 10).

El riesgo relativo (RR) de los pacientes con tuberculosis frente a los que no presentan tuberculosis, de presentar a lo largo del seguimiento una disminución de CD₄ a menos de 500/ μ l, es de 1.95 (intervalo de confianza (IC) 95% 1.16-3.28). Esta diferencia permanece tras ajustar el modelo por el recuento de linfocitos CD₄ (RR 1.75; IC 95% 1.04-2.94), (tabla 11).

A los 3 años la probabilidad de no presentar una disminución del recuento de linfocitos CD₄ < 500/ μ l, estimada por el método de Kaplan Meier, es del 31% en el grupo de pacientes con tuberculosis, frente a un 56%, en el grupo control. A los 5 años, la probabilidad se mantiene en un 31%, frente a un 53%, respectivamente (ver figura 1)

En el **análisis multivariante** la tuberculosis no se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de disminución del recuento de CD₄ a menos de 500/ μ L.

2.2. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LA DISMINUCIÓN DE LINFOCITOS CD₄ A MENOS DE 500/ μ L

Los factores asociados en el **análisis univariante**, a presentar una disminución de CD₄ a menos de 500/ μ L, con una probabilidad menor de 0.2, se reflejan en la tabla 10.

El factor que presentó una mayor asociación fue la **hemoglobina**. Los pacientes que al inicio del estudio presentaban una cifra inferior a 13 grs/dl mostraron una mayor disminución de CD₄ a menos de 500/ μ L, frente a aquellos cuya hemoglobinemia era superior (RR 2.63; IC 95% 1.5 - 4.61, p 0.001, tablas 10 y 11).

A los 3 años, un 69% de los pacientes con cifras de hemoglobina disminuidas presentaban menos de 500 CD₄, en comparación con un 49% de los pacientes con cifras de hemoglobina superiores. A los 5 años, un 85% frente a un 59%, respectivamente.

Al realizar el análisis de los distintos factores de riesgo, se realizó comparando el grupo de riesgo de ADVP frente a los demás (homosexuales, heterosexuales y ADVP-homosexuales), debido a que el conjunto más numeroso era el de los drogodependientes y los demás aislados, constituían grupos muy pequeños. En este análisis, los pacientes con **prácticas de riesgo sexual**, presentaron una mayor disminución del recuento de linfocitos CD₄ (tablas 10 y 11).

A los 3 y 5 años, la proporción de pacientes que mostraban cifras inferiores de 500 CD₄ en el grupo de individuos con prácticas de riesgo sexual fue de 26% y 60% respectivamente, en comparación con el grupo de ADVP, cuya proporción fue de 12% y de 21%.

El propio recuento de CD₄ resultó un factor asociado en el análisis univariante. Se tomó como corte la cifra de 750/ μ l (tablas 10 y 11).

En el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, se objetivaron como factores con asociación significativa e independiente a presentar un recuento de $CD_4 < 500/\mu L$, la **hemoglobina** y el pertenecer al **grupo de conductas de riesgo sexual** (tablas 12 y 13).

Los factores no asociados en el análisis univariante a presentar un recuento de $CD_4 < 500/\mu L$, se reflejan en la tabla 14.

TABLA 9
DISMINUCIÓN DE CD₄ A < 500/ μ L EN AMBOS GRUPOS

PARÁMETRO		TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS
< 500 CD ₄ / μ l	SI	24 (86%)	36 (64%)
	NO	4 (14%)	20 (36%)

TABLA 10
FACTORES ASOCIADOS A PRESENTAR <500 CD₄ EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (p<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-0.67	0.27	0.014	Si/No	0.01
HEMOGLOBINA	-0.97	0.29	0.001	<13 grs/dl	0.0005
FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual // ADVP	0.68	0.3	0.02	FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual // ADVP	0.02
CD ₄	-0.6	0.26	0.02	<750/ μ l	0.019
SEXO ¹	0.49	0.28	0.09	Varón/Mujer	0.08
EDAD	0.03	0.02	0.14	>30 años	0.19
LDH	0.002	0.001	0.16	>250UI/l	0.36
GOT	0.003	0.002	0.18	>45 UI/l	0.14

¹ Se observa una mayor disminución a < 500 CD₄ en las mujeres frente a los hombres.

TABLA 11
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A PRESENTAR <500 CD₄ EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE

FACTORES	RR	IC 95%	p
TUBERCULOSIS	1.95	1.16-3.28	0.014
TBC ajustado a CD₄	1.75	1.04-2.94	0.043
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	2.63	1.5 - 4.61	0.001
FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual	1.97	1.1 - 3.5	0.02
CD₄ (<750/μl)	1.82	1.1 - 3	0.02

TABLA 12
FACTORES ASOCIADOS A PRESENTAR <500 CD₄ EN EL ANÁLISIS
MULTIVARIANTE AJUSTANDO POR EL FACTOR TUBERCULOSIS

FACTORES	β	EE	p
TUBERCULOSIS	0.21	0.39	0.6
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	-0.7	0.33	0.02
FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual//ADVP	1.15	0.34	0.001

TABLA 13
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A PRESENTAR <500 CD₄ EN EL ANÁLISIS
MULTIVARIANTE

FACTORES	RR	IC95%	p GLOBAL
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	2.01	1.44 - 3.81	<0.001
FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual	3.15	1.63 - 6.11	

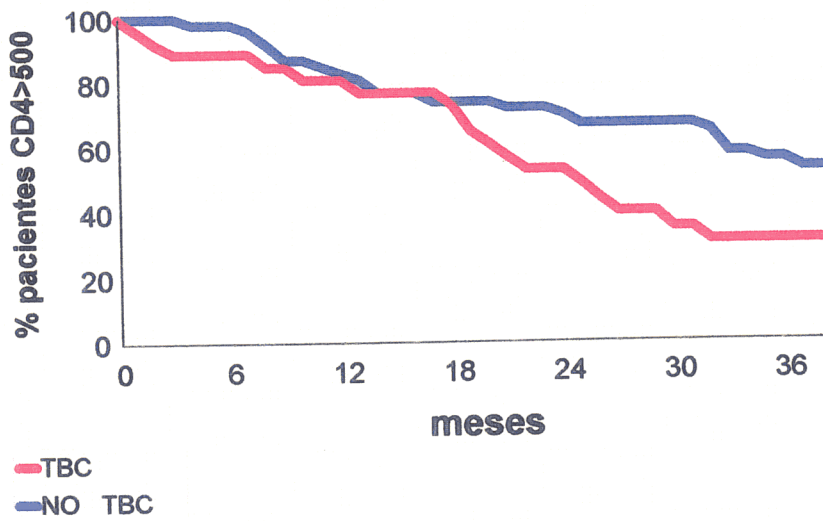
TABLA 14
FACTORES NO ASOCIADOS A PRESENTAR <500 CD₄ EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
CD ₈	0.0001	0.0003	0.6	<500/ μ l	0.33
CREATININA	-0.32	0.71	0.6	>1.2 mgrs/dl	0.2
GPT	0.0013	0.001	0.37	>45 UI/l	0.98
PLAQUETAS	5.1·10 ⁻	1.68·10 ⁻	0.75	<150000/ μ l	0.24
HIV Ag	0.19	0.32	0.5	+/-	0.5
MANTOUX	-0.13	0.3	0.3	+/-	0.3
BILIRRUBINA	-0.5	0.48	0.29	>1.5 mgrs/dl	0.86
NEUTRÓFILOS	0.0000	0.00005	0.3	<2000 μ l	0.2

FIGURA 1

COMPARACION TIEMPO A CD4<500

TBC VS NO TBC



p=0.01, SIGNIFICATIVO (Log-Rank)

3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN UNA MAYOR INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los pacientes que a lo largo del seguimiento realizaron tratamiento antirretroviral en ambas cohortes quedan reflejados en la tabla 15. En un 20% más de pacientes con tuberculosis se pautó tratamiento.

3.1. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Al analizar la influencia de la tuberculosis en el tiempo transcurrido hasta la instauración de terapia antirretroviral, se objetiva en el **análisis univariante** una diferencia significativa entre los pacientes que presentan tuberculosis y los controles ($p < 0.001$, RR 2.94; IC 95% 1.64-5.28). Ajustando por la cifra de CD₄, la tuberculosis continua presentando un riesgo relativo importante de necesidad de inicio de tratamiento (RR 2.79; IC 95% 1.5-5), (tablas 16 y 17).

A los 3 años la probabilidad de haber requerido tratamiento antirretroviral, estimada por el método de Kaplan Meier, es del 69% en el grupo de pacientes con tuberculosis, frente a un 30%, en el grupo control. A los 5 años, la probabilidad es del 81%, frente a un 45%, respectivamente (ver figura 2)

En el **análisis multivariante**, la tuberculosis no constituyó un factor asociado de manera independiente con la necesidad de iniciar tratamiento antirretroviral.

3.2. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Entre los factores asociados a la instauración de tratamiento antirretroviral en el **análisis univariante**, con una probabilidad < 0.2 (tabla 16), los que muestran una significación estadística ($p < 0.05$), son la **hemoglobina** (< 13 grs/dl), el recuento de **linfocitos CD₄** ($< 750/\mu\text{l}$) y la **bilirrubina** (> 1.5 mgrs/dl), (tablas 16 y 17).

En el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, solo resulta como factor asociado de manera independiente, la **hemoglobina** (RR 2.36; IC 95% 1.24 -4.48) (tablas 18 y 19) .

Los factores no asociados con una mayor instauración de tratamiento antirretroviral se reflejan en la tabla 20.

TABLA 15

INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN AMBOS GRUPOS

PARÁMETRO		TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS
Tratamiento antirretroviral	SI	22 (79%)	34 (61%)
	NO	6 (21%)	22 (39%)

TABLA 16

FACTORES ASOCIADOS A LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (P<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-1.08	0.298	0.0004	Si/No	0.00009
HEMOGLOBINA	-1.18	0.33	0.0006	<13 grs/dl	0.00006
CD ₄	-0.79	0.28	0.006	<750/ μ l	0.008
BILIRRUBINA	-1.37	0.6	0.02	>1.5 mgrs/dl	0.0001
LDH	0.002	0.001	0.15	>250UI/l	0.028
SEXO ¹	0.41	0.3	0.18	Varón/Mujer	0.2
GOT	0.003	0.002	0.19	>45 UI/l	0.63

¹ Se observa una mayor instauración de tratamiento antirretroviral en las mujeres frente a los hombres.

TABLA 17
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (P<0.05)

FACTORES	RR	IC 95%	p
TUBERCULOSIS	2.94	1.64 - 5.28	0.0004
TBC ajustado a CD₄	2.79	1.55 - 5.02	0.001
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	3.25	1.71 - 6.17	0.0006
CD₄ (<750/μl)	2.2	1.28 - 3.78	0.006
BILIRRUBINA (>1.5 mgrs/dl)	3.93	1.21 -12.7	0.02

TABLA 18
FACTORES ASOCIADOS A LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE AJUSTANDO POR
EL FACTOR TUBERCULOSIS

FACTORES	β	EE	p
TUBERCULOSIS	-0.24	0.32	0.4
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	-0.86	0.33	0.01

TABLA 19
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

FACTORES	RR	IC95%	p GLOBAL
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	2.36	1.24 -4.48	0.005

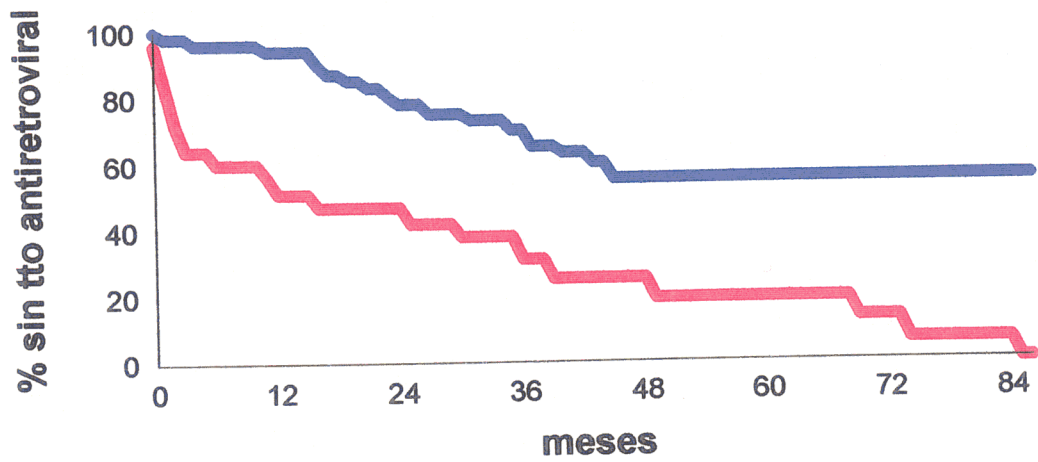
TABLA 20
FACTORES NO ASOCIADOS A LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
CD ₈	0.0003	0.0003	0.3	<500/ μ l	0.86
CREATININA	-0.16	0.9	0.8	>1.2 mgrs/dl	0.28
GPT	0.0018	0.001	0.26	>45 UI/l	0.94
PLAQUETAS	0.13	0.47	0.78	<150000/ μ l	0.7
NEUTRÓFILOS	0.45	0.44	0.3	<2000/ μ l	0.26
HIV Ag	0.22	0.35	0.5	+/-	0.7
MANTOUX	-0.24	0.34	0.47	+/-	0.5
EDAD	0.011	0.02	0.6	>30 años	0.9
FACTOR DE RIESGO	0.44	0.31	0.16	Conductas de riesgo sexual// ADVP	0.21

FIGURA 2

COMPARACION TIEMPO INICIO TTO ANTIRETROVIRAL

TBC vs NO TBC



— TBC
— NO TBC

p<0.001, SIGNIFICATIVO (Log-Rank)

4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN VIH

Los eventos que hemos considerado como representativos de progresión de la infección VIH son la disminución del recuento de linfocitos CD₄ a menos de 200/ μ l, la progresión a sida y el fallecimiento.

Para evaluar en conjunto estos parámetros, consideramos una variable que llamamos progresión global, y representa el tiempo transcurrido hasta que aparece el primer evento. De este modo, podríamos comparar todos los pacientes con tuberculosis frente a todos los pacientes sin tuberculosis que presentaran algún parámetro representativo de progresión.

Los pacientes que a lo largo del seguimiento muestran progresión de la infección VIH, considerada como se ha referido, se reflejan en la tabla 21.

El parámetro más frecuentemente observado en ambos grupos es el deterioro inmunológico.

En la cohorte de casos todos los eventos representativos de progresión son más frecuentes que en la cohorte de controles. El 79% de pacientes con tuberculosis presentan progresión global, frente a un 39% en los pacientes sin tuberculosis.

TABLA 21

PRESENTACIÓN DE PARÁMETROS INDICATIVOS DE PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN HIV, EN AMBOS GRUPOS, A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO

PARÁMETROS		TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS
Evolución a < 200 CD4	SI	16 (57%)	17 (30%)
	NO	12 (43%)	39 (70%)
Evolución a sida	SI	13 (46%)	8 (14%)
	NO	15 (54%)	48 (86%)
Fallecimiento	SI	12 (43%)	7 (12.5%)
	NO	16 (57%)	49 (87.5%)
Progresión global	SI	22 (79%)	22 (39%)
	NO	6 (21%)	34 (61%)

4.1. ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN INMUNOLÓGICA: DISMINUCIÓN A MENOS DE 200 LINFOCITOS CD₄/μL

4.1.1. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO INMUNOLÓGICO

En el **análisis univariante** la tuberculosis se asoció a un mayor deterioro inmunológico, medido como descenso de los linfocitos CD₄ a menos de 200 /μl, con una probabilidad menor de 0.01 por el método de Log-Rank y el método de Cox (tabla 22).

A los 3 años, la probabilidad de no presentar deterioro inmunológico, estimada por el método de Kaplan Meier, es del 78% en el grupo de pacientes con tuberculosis y del 88% en el grupo control. A los 5 años la probabilidad es del 53% y 78%, respectivamente (ver figura 3).

Los pacientes con tuberculosis muestran un riesgo relativo de presentar deterioro inmunológico de 2.94 (IC 95% 1.46 - 8.6). Ajustando por la cifra de linfocitos CD₄, la tuberculosis sigue mostrando asociación estadística con el deterioro inmunológico ($p < 0.005$, RR 4.22; IC 95% 1.43 - 5.8) (tabla 23).

En el **análisis multivariante** la tuberculosis no resulta un factor asociado de manera independiente con el deterioro inmunológico.

4.1.2. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LA PROGRESIÓN INMUNOLÓGICA

Los factores asociados al deterioro inmunológico en el **análisis univariante**, con una probabilidad inferior a 0.2, se reflejan en la tabla 22.

La **hemoglobina** es uno de los factores que presenta una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En aquellos pacientes cuya cifra es inferior a 13 grs/dl en el inicio del seguimiento, se objetiva un riesgo relativo de deterioro inmunológico de 4.8 (IC 95% 2.2 - 10) (tablas 22 y 23).

A los 3 años, el 31% de los pacientes con cifras disminuidas de hemoglobina presentaban deterioro inmunológico, frente al 10% de los pacientes con hemoglobinemia superior a 13 grs/dl. A los 5 años, la proporción fue de 63% y 17% respectivamente.

Respecto a la influencia del **sexo**, las mujeres mostraron una mayor tendencia a presentar deterioro inmunológico, con una probabilidad menor de 0.05 por los métodos de Cox y de Log-Rank (tabla 22). El riesgo relativo para las mujeres de presentar una mayor progresión al deterioro inmunológico fue de 2.15, con un intervalo de confianza para el 95% entre 1.07-4.34 (tabla 23).

La proporción de mujeres a los 3 años que presentaban deterioro inmunológico fue del 24%, frente al 12% de los varones. A los 5 años, el 23% y el 49% respectivamente.

En el análisis de los **factores de riesgo**, se evidenció que los pacientes con conductas de riesgo sexual (homosexuales y heterosexuales), presentaban un deterioro inmunológico más rápido que los pacientes adictos a drogas por vía parenteral. Sin embargo, la asociación fue casi significativa ($p = 0.051$), (tabla 22).

A los 2 años, un 13% de pacientes con conducta de riesgo sexual presentaron deterioro inmunológico, frente a un 4% de los pacientes ADVP. A los 5 años, la progresión a deterioro inmunológico de los pacientes con conductas de riesgo sexual fue de un 60%, frente a un 21% de los pacientes ADVP.

Otro factor que presentó una asociación casi significativa fue la cifra de LDH. Los pacientes con cifras mayores de 250 UI/l mostraron cierta tendencia a presentar un deterioro inmunológico mayor que aquellos con cifras inferiores de LDH (tabla 22).

En el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, se objetivaron como factores asociados de manera independiente al deterioro inmunológico, la **hemoglobina**, (RR 3.4; IC 95% 1.46 - 8.1) y el grupo de pacientes con conductas de riesgo sexual, que a pesar de no presentar significación estadística en el análisis univariante, al incluirlo en el modelo multivariante, resultó significativo (RR 2.74; IC 95% 1.3 - 5.7, $p = 0.01$), (tablas 24 y 25).

Otros factores, como la edad y otros parámetros analíticos, no mostraron relación con el deterioro inmunológico (tabla 26).

TABLA 22
FACTORES ASOCIADOS AL DETERIORO INMUNOLÓGICO (CD4<200 / μ L)
EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (P<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-1.08	0.36	0.0033	Si/No	0.001
HEMOGLOBINA	-1.57	0.38	0.0001	<13gr/dl	<0.001
SEXO ¹	0.77	0.36	0.035	Varón/Mujer	0.02
LDH	1.05	0.52	0.05	>250 UI/l	0.03
FACTOR DE RIESGO ² Conductas de riesgo sexual//ADVP	0.73	0.37	0.051	FACTOR DE RIESGO Conductas de riesgo sexual//ADVP	0.04
BILIRRUBINA	-1.49	0.77	0.057	>1.5 mgrs/dl	0.35
CD ₈	0.0006	0.000	0.13	<500/ μ l	0.24
GPT	-0.003	0.002	0.19	>45 UI/l	0.11

¹ Se observa una más rápida progresión a <200 CD₄ en las mujeres frente a los hombres.

² El grupo de conductas de riesgo sexual presenta más deterioro inmunológico que el grupo de ADVP.

TABLA 23
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS AL DETERIORO INMUNOLÓGICO EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE (P<0.05)

FACTORES	RR	IC95%	p
TUBERCULOSIS	2.94	1.46-8.6	0.0033
TBC ajustado por CD ₄	4.22	1.43-5.8	0.0042
HEMOGLOBINA <13 grs/dl	4.8	2.29 - 10.07	0.0001
SEXO ¹	2.15	1.07-4.34	0.035

¹ Riesgo relativo del sexo femenino de presentar deterioro inmunológico.

TABLA 24

FACTORES ASOCIADOS AL DETERIORO INMUNOLÓGICO EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE AJUSTANDO POR EL FACTOR TUBERCULOSIS

FACTORES	β	EE	p
TUBERCULOSIS	-0.66	0.42	0.12
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	-1.24	0.44	0.006
FACTOR DE RIESGO ¹ Conducta de riesgo sexual// ADVP	1.01	0.38	0.01

¹ El grupo de conductas de riesgo sexual presenta más deterioro inmunológico que el grupo de ADVP.

TABLA 25

RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL DETERIORO INMUNOLÓGICO EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

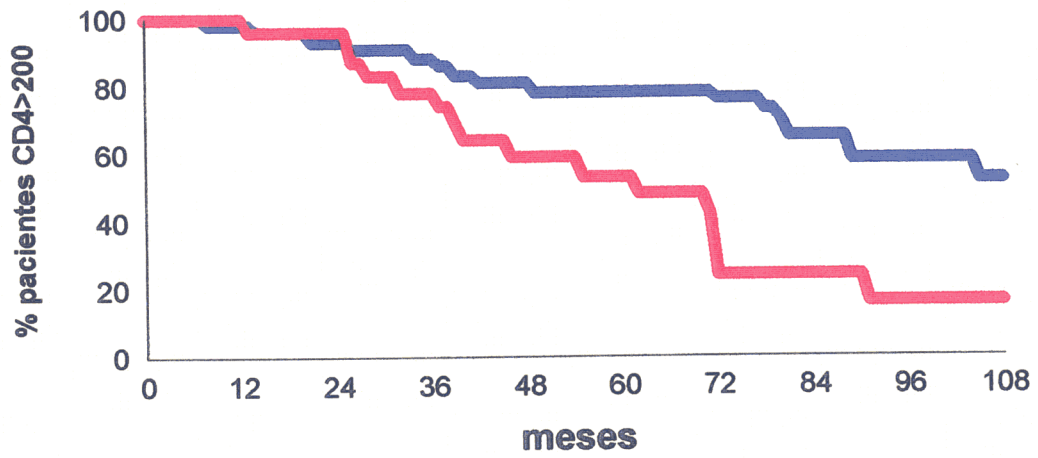
FACTORES	RR	IC95%	p GLOBAL
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	3.4	1.46 - 8.1	0.0001
FACTOR DE RIESGO Conducta de riesgo sexual	2.74	1.3 - 5.7	

TABLA 26
FACTORES NO ASOCIADOS AL DETERIORO INMUNOLÓGICO EN EL
ANÁLISIS UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
EDAD	-0.0006	0.031	0.98	>30 años	0.98
CD ₄	-0.0002	0.0006	0.75	<750/ μ l	0.31
CREATININA	-0.9	1.03	0.38	>1.2 mgrs/dl	0.43
GOT	-0.002	0.003	0.41	>45 UI/l	0.87
NEUTRÓFILOS	$-9.7 \cdot 10^{-6}$	0.00007	0.9	<2000/ μ l	0.99
PLAQUETAS	$1.5 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-6}$	0.45	<150000/ μ l	0.44
HIV Ag	-0.43	0.4	0.28	+/-	0.3
MANTOUX	-0.44	0.38	0.24	+/-	0.2

FIGURA 3

COMPARACION TIEMPO A CD4<200
TBC vs NO TBC



— TBC
— NO TBC

P=0.001, SIGNIFICATIVO (Log-Rank)

4.2. ANÁLISIS DE LA PROGRESIÓN A SIDA EN AMBOS GRUPOS

4.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS SIDA

Se consideró como progresión a sida el hecho de presentar cualquier criterio de sida (tabla 1), exceptuando la tuberculosis.

Un total de 13 pacientes con tuberculosis (46%) , presentó criterios de sida a lo largo del seguimiento, frente a 8 (14%) en la cohorte control.

Entre los pacientes que presentaron criterios de sida, 5 (18%) en el grupo de los pacientes con tuberculosis y 4 (7%) en el grupo control, presentaron más de una enfermedad definitoria de sida a lo largo del seguimiento.

La descripción de las patologías presentadas se refleja en la tabla 27. El criterio de sida más frecuentemente observado en ambos grupos fue la Candidiasis esofágica.

TABLA 27
CAUSA DE SIDA EN AMBOS GRUPOS

CAUSA SIDA		TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS
INFECCIOSAS	Candidiasis esofágica	5(18%)	3(5%)
	Pneumocystis carinii	1(4%)	2(4%)
	Citomegalovirus	4(14%)	2(4%)
	Toxoplasmosis	4(14%)	1(2%)
	Mycobacterium avium complex	3(11%)	1(2%)
	Criptosporidiasis intestinal	0(0%)	1(2%)
TUMORALES	Sarcoma de Kaposi	1(4%)	0(0%)
	Carcinoma de cérvix	0(0%)	1(2%)
OTRAS	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0(0%)	1(2%)
	Encefalopatía VIH	1(4%)	1(2%)
	Síndrome consuntivo	1(4%)	1(2%)

*Los porcentajes no suman el 100%, ya que algunos pacientes presentaron varios criterios de sida a lo largo de su seguimiento.

*Un total de 13 pacientes con tuberculosis presentaron sida (46%), frente a 8 pacientes (14%), en el grupo control.

4.2.2. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROGRESIÓN A SIDA

Al comparar la progresión a sida en ambos grupos con el **análisis univariante**, mediante el método de Cox y el de Log-Rank, se evidencia que existe asociación con significación estadística entre presentar tuberculosis y desarrollar sida ($p < 0.01$), (tabla 28).

La probabilidad de no presentar sida, estimada por el método de Kaplan Meier, en el grupo de pacientes con tuberculosis, es del 73% a los 3 años, frente al 96% en el grupo control, y a los 5 años, el 59%, frente a un 88%, respectivamente (figura 4).

El riesgo relativo de presentar sida en los pacientes con infección VIH y enfermedad tuberculosa es de 4.01 (IC 95% 1.66 - 9.69). Tras ajustar por la cifra de linfocitos CD₄, resulta un riesgo relativo de 3.81 (IC 95% 1.5 - 9.71), (tabla 29).

En el **análisis multivariante** la tuberculosis no se mostró como factor asociado de manera independiente con la progresión a sida.

4.2.3. ASOCIACIÓN ENTRE OTROS FACTORES Y LA PROGRESIÓN A SIDA

Se analizaron otros factores que pudieran favorecer la presentación de sida en los pacientes con infección VIH. Los factores asociados en el **análisis univariante**, con una probabilidad menor de 0.2 se reflejan en la tabla 28.

Los pacientes con cifras de **hemoglobina** inferiores a 13 grs/dl y aquellos con cifras elevadas de **LDH** (>250 UI/l) presentaron una mayor progresión a sida, con una significación estadística (tablas 28 y 29).

A los 3 años, el 24% de los pacientes con cifras de hemoglobina disminuidas presentaron progresión a sida, frente al 7% de los pacientes con hemoglobinemia superior. A los 5 años, la proporción fue del 41% y 15% respectivamente.

El porcentaje de pacientes con cifras elevadas de LDH que presentó progresión a sida a los 3 y a los 5 años respectivamente, fue de 43% y 55%, en comparación con los pacientes con cifras de LDH normales, que presentaron un porcentaje de 6 y 16% respectivamente.

Sin embargo, en el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, ninguno de estos factores mostró asociación de forma independiente con la presentación de algún criterio de sida.

Se analizaron otros factores, como el grupo de riesgo, sexo, edad, parámetros analíticos, no resultando ninguno de ellos asociado a una mayor progresión a sida (tabla 30).

TABLA 28
FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN A SIDA EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE (p<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-1.39	0.45	0.002	Si/No	0.0009
LDH	1.54	0.51	0.003	<250 UI/l	0.006
HEMOGLOBINA	-1.12	0.45	0.01	<13grs/dl	0.008
BILIRRUBINA	-1.8	1.1	0.09	>1.5 mgrs/dl	0.51

TABLA 29
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN A SIDA (P<0.05) EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

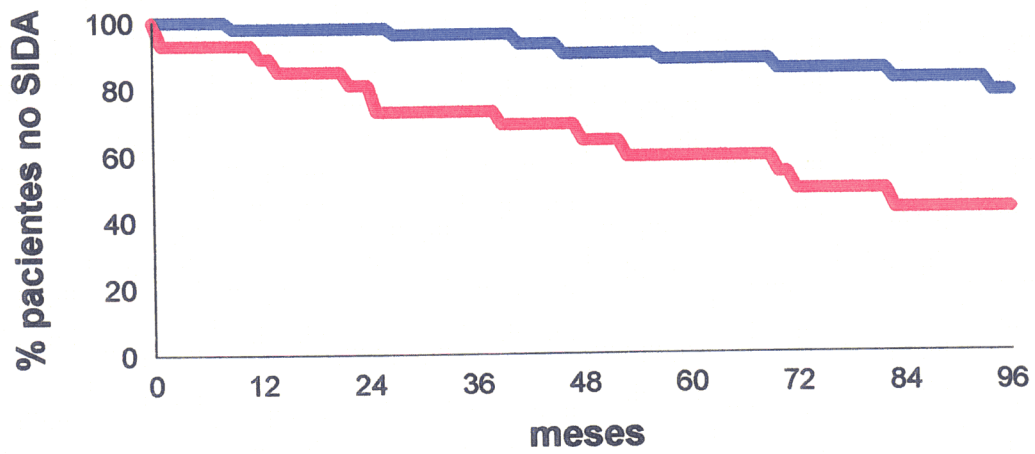
FACTORES	RR	IC95%	p
TUBERCULOSIS	4.01	1.66-9.69	0.0028
TBC ajustado a	3.81	1.5-9.71	0.003
LDH (<250 UI/l)	4.66	1.73 - 12.55	0.003
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	3.06	1.27 - 7.38	0.01

TABLA 30
FACTORES NO ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN A SIDA EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG RANK	
	β	EE	p	Corte	p
EDAD	0.012	0.037	0.8	>30 años	0.78
SEXO	0.56	0.46	0.22	Varón/Mujer	0.2
FACTOR DE RIESGO	0.169	0.2	0.4	Conducta de riesgo sexual//ADVP	0.5
CD ₄	0.0004	0.0008	0.6	>750/ μ l	0.46
CD ₈	0.8	1.02	0.43	<500/ μ l	0.41
PLAQUETAS	1.06	1.02	0.3	<150000/ μ l	0.27
NEUTRÓFILOS	0.5	0.75	0.5	<2000/dl	0.49
GOT	-0.003	0.004	0.43	>45 UI/l	0.49
GPT	-0.003	0.003	0.26	>45 UI/l	0.46
CREATININA	-0.75	1.3	0.56	>1.2 mgrs/dl	0.43
MANTOUX	-0.38	0.48	0.4	+/-	0.42
HIV Ag	-0.005	0.52	0.9	+/-	0.9

FIGURA 4

COMPARACION TIEMPO A SIDA
TBC vs NO TBC



— TBC
— NO TBC

p=0.03, SIGNIFICATIVO (Log-Rank)

4.3. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

4.3.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CAUSAS DE MORTALIDAD EN AMBOS GRUPOS

Entre los pacientes con tuberculosis se registraron 12 (43%) fallecimientos a lo largo del seguimiento. Ninguno falleció por tuberculosis. Las causas más frecuentes de muerte en este grupo, fueron la neumonía, la descompensación de hepatopatía crónica y la enfermedad por *Mycobacterium avium complex* (tabla 31).

En el grupo control se registraron 7 fallecimientos (12.5%). La causa más frecuentemente registrada fue la neumonía (ver tabla 30).

Hubo más fallecimientos por patología relacionada con la infección VIH entre los pacientes con tuberculosis (17.5%), que en los pacientes que no presentaron tuberculosis (2%). En el análisis estadístico esta diferencia resultó significativa ($p=0.03$).

TABLA 31
CAUSAS DE FALLECIMIENTO EN AMBOS GRUPOS

CAUSA DE MUERTE		TUBERCULOSIS	NO TUBERCULOSIS
TUBERCULOSIS		0(0%)	0(0%)
HIV NO TBC	Citomegalovirus	1(3.5%)	1(2%)
	Micobacterium avium complex	2(7%)	0(0%)
	Toxoplasmosis	1(3.5%)	0(0%)
	Pnemocystis carinii	1(3.5%)	0(0%)
OTRA	Descompesación hepática	2(7%)	1(2%)
	Neumonía	3(11%)	3(5%)
	Sobredosis de Heroína	1(3.5%)	1(2%)
	Tétanos	0(0%)	1(2%)
	Carcinoma epidermoide	1(3.5%)	0(0%)
TOTAL		12 (43%)	7 (12.5%)

4.3.2. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES EN AMBOS GRUPOS

En el **análisis univariante**, los pacientes con tuberculosis, presentan una menor supervivencia que los pacientes sin enfermedad tuberculosa, objetivándose una diferencia significativa entre ambos grupos con una probabilidad menor de 0,05 por el método de Cox y el de Log-Rank (tabla 32).

La probabilidad de supervivencia, estimada por el método de Kaplan Meier, a los 3 años, fue del 78% en el grupo de pacientes con tuberculosis, frente a una probabilidad del 96% en el grupo control. La probabilidad a los 5 años, en el grupo de pacientes con tuberculosis, fue del 66%, frente al grupo control, cuya probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 89% (figura 5).

El riesgo relativo de menor supervivencia en el grupo con tuberculosis es de 3.89 (IC 95% 1.53 - 9.87). Ajustando por la cifra de linfocitos CD₄, la tuberculosis presenta un riesgo relativo de 3.8 (IC 95% 1.5 - 9.7), (tabla 33).

En el **análisis multivariante**, el factor tuberculosis no constituyó un factor asociado de manera independiente con la supervivencia.

4.3.3. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA DE OTROS FACTORES

En el **análisis univariante** de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes, sólo se objetiva como significativo la cifra de **LDH**. Aquellos pacientes con valores superiores a 250 UI/l en el inicio del estudio, presentan un peor pronóstico vital que aquellos con cifras inferiores (RR 5.15; IC 95% 1.8 - 14.7; p 0.003), (tablas 32 y 33).

A los 3 años los pacientes con cifras elevadas de LDH presentan una supervivencia del 60%, frente a un 96% en los pacientes con cifras normales. A los 5 años la supervivencia fue del 60% y del 86% respectivamente.

La hemoglobina muestra asociación significativa cuando se analiza considerando la disminución por cada gramo de hemoglobina (RR 1.22; IC 1.02 - 1.45; p 0.018). Sin embargo, cuando se establece el punto de corte de la hemoglobinemia en 13 grs/dl (equivalente al percentil 75 en la cohorte de casos), pierde la significación estadística (p 0.13),(tabla 34) .

En el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, no se objetivó ningún factor asociado de manera independiente con la tuberculosis.

Los factores no asociados a la supervivencia en el análisis univariante quedan reflejados en la tabla 34.

TABLA 32
FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE (p<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-1.36	0.47	0.005	Si/No	0.002
LDH	1.64	0.54	0.003	>250 UI/l	0.006

TABLA 33
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA (P<0.05), EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

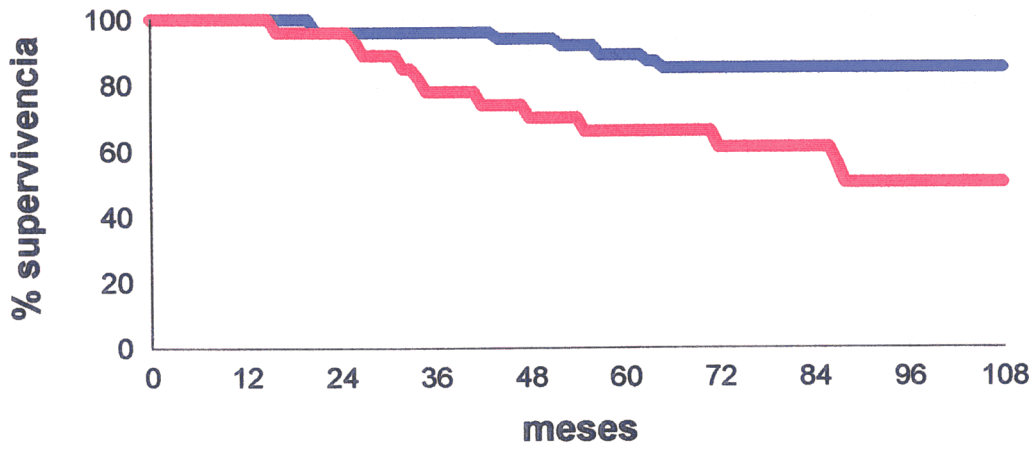
FACTORES	RR	IC 95%	p
TUBERCULOSIS	3.89	1.53-9.87	0.005
TBC ajustado a CD₄	3.8	1.5-9.7	0.006
LDH (>250 UI/l)	5.15	1.8 - 14.7	0.003

TABLA 34
FACTORES NO ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG RANK	
	β	EE	p	Corte	p
EDAD	0.009	0.04	0.8	>30 años	0.7
SEXO	-0.52	0.63	0.4	Varón/Mujer	0.4
FACTOR DE RIESGO	0.1	0.2	0.6	Conducta de riesgo sexual//ADVP	0.7
CD ₄	-0.001	0.0009	0.3	>750/ μ l	0.54
CD ₈	0.0005	0.0005	0.36	>500/ μ l	0.57
HEMOGLOBINA	-0.71	0.47	0.13	<13 grs/dl	0.12
CREATININA	0.77	1.36	0.57	>1.2 mgrs/dl	0.95
BILIRRUBINA	-1.22	1.006	0.22	>1.5 mgrs/dl	0.57
GOT	0.0005	0.004	0.89	>45 UI/l	0.52
GPT	-0.001	0.003	0.59	>45 UI/l	0.64
NEUTRÓFILOS	$-5.5 \cdot 10^{-5}$	0.0001	0.62	>2000/ μ l	0.8
PLAQUETAS	$1.09 \cdot 10^{-6}$	$2.7 \cdot 10^{-6}$	0.7	>150000/ μ l	0.48
HIVAg	0.08	0.57	0.88	+/-	0.88
MANTOUX	0.04	0.54	0.93	+/-	0.93

FIGURA 5

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA
TBC vs NO TBC



— TBC
— NO TBC

P=0.002, SIGNIFICATIVO (Log - Rank)

4.4. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN GLOBAL DE LA INFECCIÓN VIH

Como se ha referido, la progresión global de la infección VIH, se define en función de la presentación de alguno de estos eventos: disminución del recuento de linfocitos CD₄ a menos de 200/ μ l y/o aparición de algún criterio de caso sida y/o fallecimiento (tabla 21).

4.4.1. INFLUENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROGRESIÓN GLOBAL

Cuando se analiza la influencia que ejerce la tuberculosis sobre la progresión de la infección VIH mediante el **análisis univariante**, se objetiva que los pacientes con tuberculosis presentan una mayor progresión que los pacientes sin tuberculosis. (RR 2.82; IC 95% 1.57 - 5.09; $p < 0.01$). Esta asociación se mantiene significativa cuando se ajusta el análisis por el número de CD₄ (RR 2.71; IC 95% 1.5 - 4.89; $p < 0.01$), (tablas 35 y 36).

A los 3 años la probabilidad de no presentar progresión global de la infección VIH, estimada por el método de Kaplan-Meier, es del 63% en el grupo de pacientes con tuberculosis, frente a un 73%, en el grupo control. A los 5 años, la probabilidad es del 40%, frente a un 73%, respectivamente (ver figura 6)

En el **análisis multivariante** la tuberculosis no se asoció de manera independiente con la progresión global de la infección VIH.

4.4.2. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN LA PROGRESIÓN GLOBAL

Los factores asociados a la progresión global en el **análisis univariante**, con una probabilidad menor de 0.2, se reflejan en la tabla 35.

Los pacientes con cifras inferiores de 13 grs/dl de **hemoglobina** mostraron una mayor progresión que aquellos con cifras superiores (RR 4.95; IC 95% 2.61 - 9.39; $p < 0.001$), (tablas 35 y 36).

A los 3 años un 47% de pacientes con cifras disminuidas de hemoglobina, presentaron progresión global, frente a un 11% en el grupo de pacientes con cifras superiores. A los 5 años, la progresión global fue del 76% y del 23% respectivamente.

Así mismo, los pacientes con niveles elevados de **LDH** (>250 UI/l), presentaron una mayor probabilidad de progresión, frente a los pacientes con cifras normales de LDH (RR 4.01; IC 95% 1.8 - 8.9; $p 0.002$), (tablas 35 y 36).

A los 3 años, un 50% de los pacientes con cifras elevadas de LDH presentó progresión global, frente a un 14% de los pacientes con cifras normales. A los 5 años, la proporción fue de un 70% y un 31% respectivamente.

Respecto al **sexo**, en el femenino se objetivó más progresión frente al sexo masculino (RR 2.24; IC 95% 1.23 - 4.09; $p 0.012$), (tablas 35 y 36).

En el **análisis multivariante**, ajustando por el factor tuberculosis, resultan como factores asociados de forma independiente con la progresión global de la infección VIH, la **hemoglobina** (RR 4.09; IC 95% 2.03 - 8.24; $p < 0.001$), y el grupo de pacientes con **conductas de riesgo sexual**, que al igual que ocurría en el análisis del deterioro inmunológico, no presentaba significación estadística en el análisis univariante, pero al incluirlo en el modelo multivariante si mostró asociación (RR 2.41; IC 95% 1.22 -4.75), (tablas 37 y 38).

A los 3 años, un 37% de pacientes con prácticas de riesgo sexual mostró progresión global, frente a un 17% en el grupo de ADVP. A los 5 años, la proporción fue de un 62% y un 33% respectivamente.

Los **factores no asociados** en el análisis univariante a la progresión global se reflejan en la tabla 39.

TABLA 35
FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN GLOBAL DE LA INFECCIÓN
VIH EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (P<0.2)

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
TUBERCULOSIS	-1.04	0.3	0.001	Si/No	0.0003
HEMOGLOBINA	-1.6	0.33	<0.001	<13 grs/dl	<0.001
LDH	1.39	0.41	0.001	<250 UI/l	0.0003
SEXO ¹	0.81	0.31	0.012	Varón/Mujer	0.009
BILIRRUBINA	-1.1	0.6	0.07	>1.5 mgrs/dl	0.29
FACTOR DE RIESGO Conducta de riesgo sexual//ADVP ²	0.51	0.33	0.13	FACTOR DE RIESGO Conducta de riesgo sexual//ADVP	0.13

¹ Las mujeres presentan una mayor progresión global frente a los hombres.

² El grupo de conducta de riesgo sexual muestra mayor progresión global frente al grupo de ADVP.

TABLA 36

RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN GLOBAL EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE (P<0.05)

FACTORES	RR	IC 95%	p
TUBERCULOSIS	2.82	1.57-5.09	0.001
TBC ajustado a CD₄	2.71	1.5-4.89	0.0016
HEMOGLOBINA (<13 grs/dl)	4.95	2.61 - 9.39	<0.001
LDH (>250 UI/l)	4.01	1.8 - 8.9	0.001
SEXO ¹	2.24	1.23-4.09	0.012

¹ Riesgo relativo del sexo femenino de presentar progresión global de la infección VIH.

TABLA 37
FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN GLOBAL EN EL ANÁLISIS
MULTIVARIANTE AJUSTANDO POR EL FACTOR TUBERCULOSIS

FACTORES	β	EE	p
TUBERCULOSIS	-0.51	0.34	0.14
HEMOGLOBINA <13 grs/dl	-1.41	0.36	0.0001
FACTOR DE RIESGO Conducta de riesgo sexual//ADVP ¹	0.88	0.35	0.015

¹ El grupo de conducta de riesgo sexual muestra mayor progresión global frente al grupo de ADVP.

TABLA 38
RIESGOS RELATIVOS E INTERVALOS DE CONFIANZA DE LOS FACTORES
ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN GLOBAL EN EL ANÁLISIS
MULTIVARIANTE

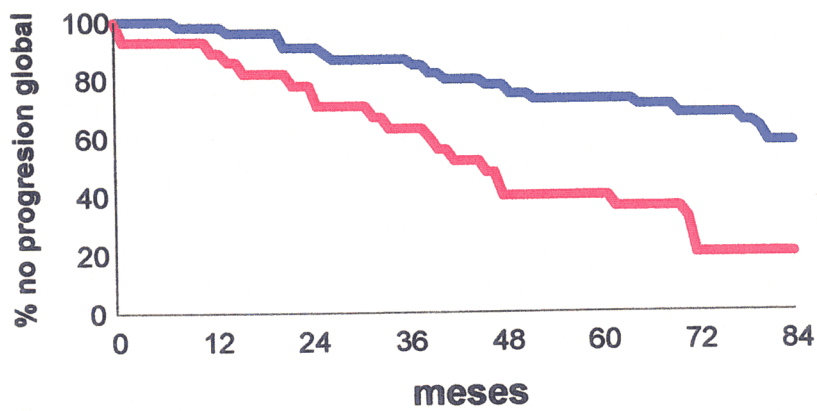
FACTORES	RR	IC95%	p GLOBAL
HEMOGLOBINA <13 grs/dl	4.09	2.03 - 8.24	<0.0001
FACTOR DE RIESGO Conducta de riesgo sexual	2.41	1.22 - 4.75	

TABLA 39
FACTORES NO ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN GLOBAL EN EL ANÁLISIS
UNIVARIANTE

FACTORES	COX UNIVARIANTE			LOG-RANK	
	β	EE	p	Corte	p
EDAD	-0.003	0.02	0.9	>30 años	0.47
CD ₄	-0.0004	0.0005	0.46	<750/ μ l	0.22
CD ₈	0.11	0.52	0.82	<500/ μ l	0.79
NEUTRÓFILOS	0.0000	0.0000	0.7	<2000/ μ l	0.85
PLAQUETAS	1.1·10 ⁻	1.9·10 ⁻	0.5	<150000/ μ l	0.09
GPT	-0.001	0.0018	0.3	>45 UI/l	0.67
GOT	0.0009	0.002	0.73	>45 UI/l	0.66
CREATININA	-0.42	0.87	0.6	>1.2 mgrs/dl	0.69
HIV Ag	-0.09	0.35	0.78	+/-	0.7
MANTOUX	0.016	0.35	0.96	+/-	0.9

FIGURA 6

**COMPARACION TIEMPO A PROGRESION GLOBAL
TBC VS NO TBC**



— TBC
— NO TBC

p=0.0003, SIGNIFICATIVO (Log-Rank)

VI. DISCUSIÓN

1. TUBERCULOSIS COMO FACTOR DESFAVORABLE EN EL CURSO DE LA INFECCIÓN VIH

La tuberculosis es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo.

La evolución de la enfermedad no presentó el declive esperado, y a partir de 1985, coincidiendo con la epidemia del sida, las tasas de tuberculosis ascendieron vertiginosamente (173,174).

Cada año se detectan alrededor de 8 millones de casos nuevos de tuberculosis (el 95% en los países en desarrollo) y el 80% de estos casos se presentan en las edades más productivas de su vida (175,176).

La Organización Mundial de la Salud declaró la tuberculosis en 1993 como emergencia global. Estima que más de 30 millones de personas fallecerán por esta enfermedad en los próximos 10 años y que en ello influirá decisivamente la infección por el VIH (177,178).

España, en el contexto de la Unión Europea, presenta una situación precaria, con una elevada incidencia de tuberculosis, que en los últimos años ha oscilado entre 21-24 por 100.000 habitantes (179-181).

Ante esta situación de elevada prevalencia de la enfermedad tuberculosa, cobran un especial interés los pacientes infectados por el VIH, ya que constituyen una población susceptible para el desarrollo de la tuberculosis, especialmente aquellos más inmunodeprimidos. Los linfocitos CD₄ juegan un papel esencial en la respuesta frente al bacilo tuberculoso (67). De este modo, los pacientes con mayor grado de inmunosupresión, presentaran un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa.

La influencia que la tuberculosis ejerce sobre la evolución de la infección VIH ha sido estimada previamente en otros estudios (62-65), en los cuales se ha objetivado un peor pronóstico en aquellos pacientes con infección VIH que presentaban tuberculosis, frente a pacientes con infección VIH sin tuberculosis.

Los pacientes incluidos en estos estudios presentaban una situación avanzada de la infección VIH, siendo la tuberculosis una posible consecuencia de un sistema inmunitario deteriorado. En estos casos resulta complejo evaluar la causa que justifica una peor evolución: ¿ la tuberculosis en si misma, o una situación de deterioro inmunológico, agravada por una enfermedad aún más debilitante?

Es presumible que el impacto de la tuberculosis en pacientes con infección VIH en estados avanzados, constituya un estrés importante para un organismo con un sistema inmunitario vulnerado, con escasos recursos para defenderse ante una nueva agresión.

Sin embargo, cuando la enfermedad tuberculosa incide en pacientes con infección VIH sin deterioro inmunológico, y no como consecuencia del daño en el sistema inmune causado previamente por el VIH, es cuando surge la cuestión de si verdaderamente la tuberculosis ejerce algún tipo de influencia negativa en el curso de la infección VIH.

Con este fin, diseñamos un estudio en el que el criterio fundamental de inclusión fuera presentar un recuento de linfocitos $CD_4 > 500/\mu l$ al inicio del seguimiento y se pareó cada caso con dos controles según el número de linfocitos $CD_4 \pm 50$ células/ μl .

De este modo, todos los pacientes gozaban de una buena y similar situación inmunológica, y era factible evaluar la influencia de la tuberculosis en la infección VIH, descartando así, el posible factor de confusión que constituye el deterioro inmunológico.

En 1995, Whalen y colaboradores publicaron los resultados de un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos, en el que se comparaba la supervivencia de una cohorte de 106 casos (pacientes con infección VIH y tuberculosis) frente a una cohorte de 106 controles (pacientes con infección VIH sin tuberculosis). La mediana de linfocitos CD₄ fue de 153/μl en los casos y de 154/μl en los controles. Se concluyó que la tuberculosis constituía un factor asociado de manera independiente a una menor supervivencia en los pacientes con infección VIH (63).

En el mismo año, Perneger y colaboradores publicaron los hallazgos de un estudio de cohortes retrospectivo realizado con pacientes de 17 países europeos (64). Se estudió a 5249 individuos con diagnóstico de sida y sin tuberculosis, durante una mediana de seguimiento de 15 meses. Observaron que en aquellos pacientes que desarrollaron tuberculosis, la supervivencia se redujo en un 25%. El riesgo relativo de morir en estos pacientes resultó de 1.34. Sin embargo, este estudio ha sido criticado (Holmes WC) ya que pudiera incorporar importantes sesgos por el grado de inmunosupresión de los pacientes, que aunque no fue considerado en el análisis de la supervivencia, debería de ser necesariamente elevado, puesto que al inicio del seguimiento todos los pacientes habían desarrollado sida (182).

Dos años más tarde, Leroy y colaboradores notificaron resultados semejantes en un estudio retrospectivo realizado en Francia, en el que se comparó la supervivencia entre una cohorte de 104 casos (pacientes con infección VIH y tuberculosis) frente a 620 controles (pacientes con infección VIH sin tuberculosis). El 90% de ambas cohortes presentaban un recuento de linfocitos CD₄ menor de 349/μl. La menor supervivencia en los pacientes con tuberculosis fue particularmente más marcada en aquellos que presentaban un recuento de linfocitos CD₄ menor de 200/μl (62).

Munsiff y colaboradores, han publicado recientemente las conclusiones de un estudio prospectivo el que comparaban la supervivencia de dos cohortes semejantes a los estudios citados. La media de linfocitos CD₄ en los casos era de 143/μl y de 245/μl en los controles. En este estudio se excluyeron a los pacientes que fallecieron por tuberculosis, a diferencia de los estudios previos, en los que se incluían también a estos pacientes. Al excluir a los pacientes que morían por alguna causa relacionada con la tuberculosis, pretendían analizar con más exactitud el impacto de esta enfermedad en el pronóstico de la infección VIH a largo plazo, sin tener en consideración los efectos directos e inmediatos que se podrían atribuir a la tuberculosis.

Estos autores, muestran en sus resultados que, a pesar de presentar una menor supervivencia los pacientes con tuberculosis, esta diferencia no fue significativa, y en el análisis multivariante, los únicos factores que se asociaron de manera independiente a una menor supervivencia, fueron el recuento de linfocitos CD₄ <100/μl y una historia previa de candidiasis (65).

En los estudios de Whalen y de Leroy, la tuberculosis se asocia a una menor supervivencia tanto en el análisis univariante, como en el multivariante. Quizás el haber incluido pacientes que fallecieron debido a la propia tuberculosis, haya constituido un sesgo, que corrige Munsiff en su estudio. Entre nuestros pacientes ninguno falleció por la enfermedad tuberculosa.

Además de los estudios citados que comparan directamente la supervivencia de pacientes VIH con y sin tuberculosis, otros estudios han intentado valorar este problema de una forma indirecta. Para ello comparan el impacto en la supervivencia que tendría evitar la aparición de tuberculosis mediante la profilaxis.

En España, Moreno y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de cohortes históricas, para evaluar el beneficio a largo plazo que podría conferir la profilaxis con isoniazida. Incluyeron a 121 pacientes con infección VIH y la prueba de tuberculina positiva. La mediana de linfocitos CD₄ en el grupo que recibió la profilaxis fue de 689/μl, con un rango entre 151-2000, y en el grupo que no recibió profilaxis, fue de 648/μl, con un rango entre 20-1700.

Los pacientes que recibieron la profilaxis presentaron una menor incidencia de tuberculosis y una mayor supervivencia. También observaron una menor supervivencia en aquellos pacientes que presentaron tuberculosis frente a los que no la presentaron. En el momento de desarrollar tuberculosis, la mediana de linfocitos CD₄ fue de 189/μl. (166).

Wilkison y colaboradores realizaron un ensayo clínico en el que incluyeron 4055 pacientes con infección VIH de Haití, Kenya, Estados Unidos y Uganda. El objetivo del estudio era evaluar la influencia de la profilaxis con isoniazida en la incidencia de la tuberculosis y la supervivencia. La mediana de seguimiento fue de 15-33 meses. Los pacientes que tomaron la profilaxis entre 3-12 meses mostraron protección frente a la tuberculosis. Esta protección fue mayor en los pacientes con la prueba de la tuberculina positiva, y en este grupo se observó una mayor supervivencia (170).

Así, la protección frente a la tuberculosis en pacientes con infección VIH podría conferir una mayor supervivencia. Sin embargo, existen otros datos en la literatura que no muestran una mayor supervivencia en los pacientes que han recibido quimioprofilaxis (183,184). En el ensayo clínico realizado por Hawken y colaboradores (183), no objetivan tampoco protección frente a la tuberculosis en el grupo al que se le administró la isoniazida. Estos resultados podrían estar sesgados por una duración inadecuada de la profilaxis (6 meses) o una alta incidencia de infección primaria.

El estudio que presentamos es el único, de los que abordan directamente el impacto de presentar tuberculosis en la progresión de la infección VIH, que selecciona pacientes sin deterioro inmunológico relevante.

En el análisis univariante, presentar tuberculosis se asocia significativamente con una menor **supervivencia** a largo plazo.

En el análisis multivariante, tras ajustar por el recuento de CD₄, continua presentando asociación significativa la tuberculosis con una menor supervivencia.

El motivo de ajustar el análisis por este factor, se basa en que la disminución del recuento de linfocitos CD₄ ha sido considerado clásicamente como un factor de progresión en el curso de la infección VIH. En múltiples estudios se ha objetivado el peor pronóstico que presentan los pacientes con un mayor grado de inmunodeficiencia (60,185-191).

Para evitar la influencia de este importante factor, seleccionamos pacientes sin deterioro inmunológico, como se ha comentado. Aunque el hecho de parear casos y controles por el número de linfocitos CD₄ elimina en gran medida la influencia que el recuento de estos pueda tener en la progresión en nuestra cohorte, se ha ajustado por este valor en el análisis multivariante.

Así, el que el recuento de linfocitos CD₄ no muestre asociación con una menor supervivencia, ni una mayor progresión a sida se debe a este ajuste metodológico y a la homogeneidad de la cohorte en su recuento de linfocitos CD₄.

En las fechas en las que se inició el seguimiento de la cohorte, el principal criterio para iniciar tratamiento antiretroviral era el descenso de linfocitos CD₄ por debajo de 500/ μ l. Un posible factor de confusión en la progresión podría haber sido que los pacientes con tuberculosis tuvieran un acceso más tardío al tratamiento antiretroviral. Sin embargo, al analizar este hecho, observamos lo contrario. Los pacientes con tuberculosis inician antes el tratamiento antiretroviral.

Esto es congruente con el hallazgo de un descenso más rápido del recuento de linfocitos CD₄ tras padecer tuberculosis, con la consiguiente precoz disminución del recuento a menos de 500/ μ l, momento en el que se instauró tratamiento antiretroviral. Esto también permite rechazar la hipótesis de que el deterioro más precoz está influenciado por un distinto manejo terapéutico.

Puesto que la supervivencia a largo plazo puede estar influenciada por otros factores ajenos a la propia progresión de la enfermedad VIH, se decidió introducir el análisis del tiempo hasta alcanzar otros eventos, que pudiera indicar diferente tasa de progresión.

Respecto a la influencia que ejerce la tuberculosis en el **deterioro inmunológico**, se objetivó en el análisis univariante, que los pacientes con tuberculosis presentaban una mayor disminución del recuento de linfocitos CD₄ (a menos de 500 y de 200/ μ l).

La influencia de la tuberculosis en el deterioro inmunológico constituye un punto discutido. No está bien definido si la presencia de linfopenia es una causa, o bien, una consecuencia del desarrollo de la enfermedad tuberculosa.

En algunos estudios se ha constatado en pacientes con y sin infección VIH, como la tuberculosis se acompaña de una importante linfopenia, la cual se agudiza en aquellos casos de tuberculosis severa, y tras el tratamiento de la enfermedad, el recuento de los linfocitos recupera la normalidad. La recuperación de la disminución de los linfocitos CD₄ tras la mejoría del proceso tuberculoso se deba posiblemente al secuestro de los linfocitos CD₄ en aquellos lugares de enfermedad activa (192-196).

En el Oeste de África se observó que entre los pacientes sin infección VIH, la linfopenia idiopática era poco frecuente (<1%), y se presentaba en el 4% de los pacientes con tuberculosis (197).

En la cohorte de nuestros pacientes no es probable que la tuberculosis fuera consecuencia de una disminución del recuento de linfocitos, ya que ésta se presentaba en pacientes con una buena situación inmunológica. Es posteriormente, una vez desarrollada la tuberculosis, cuando se objetiva una disminución en el recuento de linfocitos CD₄.

Estos datos afianzan la hipótesis de la influencia negativa que la tuberculosis ejerce sobre el estado inmunológico de los pacientes, especialmente en los individuos con infección VIH. En estos últimos, la deplección de linfocitos CD₄ puede estar favorecida por un incremento de su destrucción, consecuencia del aumento de la replicación viral (198).

Leroy, a pesar de objetivar un mayor deterioro inmunológico en los pacientes con tuberculosis, no encuentra una diferencia estadísticamente significativa para una disminución a menos de 50 CD₄/μl. Quizás en este resultado influya la cifra tan disminuida utilizada para realizar el análisis (62).

Otro parámetro analizado en nuestro estudio fue la influencia de la tuberculosis en la **progresión a sida**.

La proporción de los pacientes sin tuberculosis que presenta progresión a sida en nuestro estudio (4% y 15% a los 3 y 6 años respectivamente), es similar a la descrita en cohortes históricas. En una cohorte de homosexuales americanos, aquellos que presentaban un recuento de linfocitos CD₄>500/μl, tuvieron una progresión a sida del 1% - 7.2% a los 3 años y del 5% - 25.9% a los 6 años, en función de la carga viral al inicio del seguimiento (189).

En distintos estudios se ha observado como la tuberculosis favorece la presentación de otros criterios de sida.

Pape y colaboradores realizaron un ensayo clínico para analizar el beneficio que podría aportar la profilaxis de la tuberculosis con isoniazida durante 12 meses en pacientes haitianos con infección VIH. No pudieron disponer del conteo de linfocitos CD₄ y la mediana de linfocitos totales era de 3000 células/μl en ambos grupos.

Los autores apreciaron una menor progresión a sida en los pacientes con la prueba de la tuberculina positiva y que habían recibido profilaxis, frente a aquellos que no la recibieron (16% y 44% respectivamente, $p < 0.05$). Para este análisis, excluyeron a los que presentaron tuberculosis. También observaron una mayor supervivencia en aquellos a los que se les administró la profilaxis y mostraban una prueba de la tuberculina positiva, en comparación a los que no se les administró (8% y 28% respectivamente, $p < 0.05$). Concluían que la protección frente a la tuberculosis en pacientes con infección VIH y tuberculinas positivas, confería un mejor pronóstico (169).

Munsiff y colaboradores objetivaron una mayor incidencia de infecciones oportunistas, con una diferencia significativa, entre los pacientes con infección VIH y tuberculosis, frente a los pacientes con infección VIH y sin tuberculosis (65).

Whalen y Leroy, observan en los pacientes con infección VIH y tuberculosis, una mayor tasa de incidencia de infecciones oportunistas, en comparación con pacientes con infección VIH sin tuberculosis. Esta diferencia fue más evidente en el estudio de Whalen (4 infecciones oportunistas/100 personas-mes en los casos, frente a 2.8 infecciones oportunistas/100 personas-mes en los controles). Sin embargo, no objetivaron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos y el desarrollo de infecciones oportunistas (62,63).

Los pacientes con tuberculosis incluidos en nuestro análisis, mostraron una mayor progresión a sida y por tanto, un mayor porcentaje de infecciones oportunistas, en comparación con los pacientes sin tuberculosis.

Así, en concordancia con los resultados obtenidos por Munsiff, podríamos afirmar que en los pacientes con infección VIH, la presencia de la enfermedad tuberculosa acelera la progresión a sida en comparación con pacientes con infección VIH sin tuberculosis, ni otros criterios de sida.

Sin embargo, el papel perjudicial que juega la tuberculosis en el pronóstico de la infección VIH, pierde fuerza cuando se compara no con pacientes sin tuberculosis, sino con pacientes que presentan otros diagnósticos iniciales de sida.

En un estudio de cohortes realizado en Londres, se evidenció que los pacientes VIH con tuberculosis, en comparación con pacientes VIH con otros diagnósticos iniciales de sida, mostraban una menor probabilidad de presentar nuevos criterios de sida (199).

Así mismo, los pacientes cuyo diagnóstico inicial de sida es la tuberculosis, frente a pacientes con otros criterios de sida, como el sarcoma de Kaposi o la neumonía por *Pneumocystis carinii*, presentan una mayor supervivencia (198,200-204).

Mocroft y colaboradores diseñaron un estudio para evaluar la influencia de los distintos criterios de sida sobre la supervivencia. Incluyeron 6578 pacientes de 17 países europeos. Objetivaron, tras ajustar por las variables de confusión, que la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma presentaban la menor mediana de supervivencia, frente a la tuberculosis y el sarcoma de Kaposi, que mostraron una mayor supervivencia (205).

La tuberculosis puede presentarse en estadios no muy avanzados de la infección VIH (61,205-207), a diferencia de otros criterios de sida, ello explicaría la favorable evolución de los pacientes con tuberculosis en comparación con aquellos con otros criterios de sida, objetivándose en los primeros una mayor tasa de supervivencia.

Cuando incluimos en los modelos multivariantes otras variables, especialmente la hemoglobinemia, el factor tuberculosis pierde la asociación estadística con una peor evolución de la infección VIH.

Esto podría ser debido al hecho de que la tuberculosis efectivamente es un factor de peor pronóstico en el curso de la infección VIH, aún partiendo de un buen estado inmunológico, pero este peor pronóstico no solo depende de la enfermedad tuberculosa, sino también de otros factores que juegan un papel importante en la progresión de la infección VIH.

Así, la disminución de la cifra de hemoglobina se ha considerado como un factor de mal pronóstico en la supervivencia de los pacientes con infección VIH en numerosos trabajos.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que la anemia es frecuente en los pacientes con infección VIH son discutidos, entre ellos se ha descrito la infección de las células progenitoras por el VIH, la inhibición de los factores de crecimiento hematopoyéticos a través de proteínas del VIH y de citoquinas, la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂, disminución de las concentraciones de eritropoyetina y fármacos que produzcan mielosupresión (208,209). La propia tuberculosis, mediante diversos mecanismos como la infiltración de medula ósea o la inflamación crónica, se asocia a anemia.

Entre los estudios que muestran una peor evolución en los pacientes con una disminución de hemoglobina, se encuentra el de Sullivan y colaboradores. Estos autores objetivaron una menor supervivencia en pacientes VIH con anemia y determinaron el riesgo relativo de morir de estos pacientes en función de su estado inmunológico (+/- 200 linfocitos CD₄ / μ l), pero no especificaron el riesgo en aquellos con más de 500 linfocitos CD₄ / μ l (210).

En el estudio de Moore estratifican los grados de anemia y objetivan por cada incremento sucesivo en el grado de anemia, un mayor riesgo de morir. La mediana de linfocitos CD₄ en el comienzo de su estudio era de 310/ μ l (211).

Mocroft y colaboradores, en el seguimiento de una cohorte europea de 6725 pacientes con infección VIH y una mediana de linfocitos CD₄ de 200/μl, demuestran que en pacientes con similar recuento de linfocitos CD₄ y carga viral, la hemoglobina fue un importante marcador pronóstico de progresión. En los pacientes con anemia de este estudio, el riesgo de muerte se incrementó a el 57% (212).

Otros trabajos también presentan la disminución de la hemoglobina como un factor predictor de peor supervivencia en los pacientes con infección VIH (51,186,213,214).

En nuestro estudio, una hemoglobina inferior a 13 grs/dl no presentó asociación estadística con una menor supervivencia. Sin embargo, si la presentó al analizar la influencia de una cifra disminuida de hemoglobina, en el deterioro inmunológico, en la instauración de tratamiento antiretroviral, en la progresión a sida (solo en el análisis univariante) y en la progresión global.

Es destacable, que en la mayoría de los estudios que demuestran una menor supervivencia en los pacientes con infección VIH y cifras de hemoglobina disminuidas, frente a pacientes con infección VIH y sin anemia, los sujetos a estudio presentaban una situación inmunológica deteriorada. En nuestro estudio, los pacientes partían de una buena situación inmunológica y quizás por ello, la hemoglobina no represente un valor predictivo tan importante para la supervivencia. Además, los pacientes con tuberculosis presentaban cifras significativamente más bajas de hemoglobina (media de 12.23 gr/dl en la cohorte de casos frente 15.24 gr/dl en la cohorte control, $p < 0.001$). En este contexto, la cifra de hemoglobina estará más relacionada con la enfermedad tuberculosa que con la infección VIH.

Globalmente, la disminución de la cifra de la hemoglobina en nuestro estudio, constituye un factor predictivo de mal pronóstico en el curso de la infección VIH, ajustándose a los datos aportados por la literatura (51,186,210,211,213,214-217).



En conclusión, la tuberculosis representa un factor acelerador en el curso de la infección VIH en pacientes en los cuales no se ha producido aún un deterioro de su sistema inmunológico. Los pacientes con tuberculosis de nuestra cohorte presentaron un mayor deterioro inmunológico, una mayor progresión a sida, una instauración de tratamiento antiretroviral más precoz y una menor supervivencia. Incluso cuando agrupamos en una única variable, el presentar progresión entendida como el deterioro inmunológico a menos de 200 linfocitos CD₄ / μ l o el desarrollo de sida o el fallecimiento (valorando lo que ocurra primero), los pacientes con tuberculosis continúan presentando una mayor progresión global.

Esta influencia desfavorable de la tuberculosis en la infección VIH podría justificarse por distintas **bases fisiopatológicas** descritas en la literatura.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la micobacteria tuberculosa aumenta la **replicación del VIH**.

Goletti y colaboradores midieron la carga viral en distintos momentos de la enfermedad tuberculosa. Objetivaron un aumento de la replicación viral entre 5-160 veces durante la fase aguda de la enfermedad. Posteriormente, en un modelo en vitro con células mononucleares de sangre periférica y de ganglios linfáticos, demostraron que la micobacteria tuberculosa inducía la replicación viral (188).

Datos parecidos obtuvieron Toosi y colaboradores. Evidenciaron un aumento de la susceptibilidad de monocitos de pacientes sin VIH con tuberculosis pulmonar para la infección por el VIH, en comparación con células de pacientes sin tuberculosis (77).

Así mismo, se ha observado un aumento de la carga viral en el lavado bronquioalveolar de segmentos pulmonares afectados por tuberculosis, frente al de segmentos sanos. La carga viral detectada fue mayor incluso que en el plasma, y disminuyó en algunos pacientes durante el tratamiento antituberculoso.

El factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la carga viral presentaron una fuerte correlación ($r^2=0.9$, $p<0.01$). Como se comentará posteriormente, ciertas citocinas parecen mostrar un papel importante en la replicación viral (78).

Según Persichini y colaboradores, el bacilo tuberculoso aumenta la replicación del VIH en astrocitos coinfectados (79).

También se ha comprobado como la micobacteria tuberculosa y su proteína derivada purificada (PPD), inducen la producción del VIH en líneas de células mononucleares primoinfectadas por el VIH (77,80), en aquellas células donde el virus reside de modo latente (81) y en macrófagos alveolares (82).

Estos últimos sirven como reservorio para el VIH, al menos en pacientes con infección VIH con $CD4<200/\mu l$ (218). Así, la micobacteria tuberculosa es capaz de inducir la activación del VIH en estado latente en los macrófagos alveolares, infectados a su vez por la micobacteria, favoreciendo de este modo la progresión de la infección por el VIH.

A diferencia de lo observado durante la infección activa de la tuberculosis, en la infección latente no parece que aumente la replicación viral, puesto que se han observado similares concentraciones de carga viral y disminución de linfocitos CD_4 en pacientes con y sin infección por la micobacteria (219).

En los mecanismos que intervienen en el sinergismo entre la micobacteria tuberculosa y el VIH, parecen implicadas ciertas **citocinas** cuya secreción es estimulada por la micobacteria, como la interleucina 1 (IL-1) (36-40), interleucina 6 (IL-6) (39,41,42) y el FNT α (9,41,42,44,45).

Estas citocinas activan la replicación del VIH-1, como se evidencia indirectamente por el aumento de la β_2 microglobulina (83).

Se ha postulado que este aumento de la replicación, se realiza mediante el incremento de la transcripción de la secuencia genómica del VIH, denominada "Long Terminal Repeat" (LTR) o secuencia integradora.

El LTR contiene las secuencias reguladoras para la expresión de los genes necesarios para la replicación viral (pol, gag y env) e incluyen señales para el inicio y el final de la transcripción. Estas secuencias son las responsables de la integración del VIH en el ADN genómico de la célula huésped.

El incremento de la transcripción del LTR se realiza a través del Factor nuclear κB (NF- κB) y posiblemente del Factor nuclear IL-6 (NF-IL-6). Estos efectos a su vez, son favorecidos parcialmente por la IL-1 y el FNT α (80,84-90).

Parece evidente pues, que existen mecanismos fisiopatológicos durante la coinfección VIH-TB, por los cuales es estimulada la replicación del VIH y consiguientemente, la aceleración del curso de la infección por el VIH.

En el análisis de la progresión de la infección por el VIH, no pudimos disponer de la carga viral, debido a que en los primeros años de seguimiento aún no se había desarrollado la tecnología para su realización. Queda por confirmar pues, la influencia de la tuberculosis en la progresión de la infección por VIH en pacientes que presenten cifras similares de carga viral.

2. INFLUENCIA DE OTROS FACTORES EN EL CURSO DE LA INFECCIÓN VIH

Con objeto de conocer otros posibles factores relacionados con la progresión en este grupo de pacientes con buena situación inmunológica, y delimitar así su influencia sobre el impacto que la tuberculosis tiene en la progresión de la infección VIH, se analizaron también otras variables de carácter epidemiológico, demográfico o analítico. De todas las variables, la enzima lácticodehidrogenasa (LDH), la conducta de riesgo para adquirir el VIH y el sexo de los pacientes, mostraron influencia en alguno de los análisis de riesgo de progresión.

Es conocido que durante el proceso de ciertas enfermedades los niveles de la **LDH** ascienden por encima de los valores normales (90-230 UI/l). Así, se pueden ver ascendidos en ciertas cardiopatías (infarto agudo, miocarditis), enfermedades hematológicas (anemia hemolítica, leucemia mieloide, linfomas), miopatías (rabdomiolisis, dermatomiositis), tuberculosis.

En este último proceso, la enfermedad tuberculosa, un nivel elevado de LDH se ha correlacionado con un aumento de la mortalidad (220).

En pacientes con infección por VIH es característico observar un importante aumento de la LDH durante la infección por *Pneumocystis carinii* y durante la enfermedad tuberculosa (221,222). Diversos estudios han objetivado en pacientes con infección VIH que presentan alguno de los procesos comentados, una asociación entre niveles elevados de LDH y una menor supervivencia (223-225). También se ha observado un rango más elevado de LDH en pacientes con sida que en pacientes con infección VIH sin otra patología (191).

Al analizar en nuestro estudio, la asociación que presenta la LDH con el pronóstico de la infección VIH, se objetiva que aquellos pacientes con niveles por encima de 250 UI/l (para unos valores normales inferiores a 230 UI/l) muestran una asociación estadística en el análisis univariante con la progresión a **sida**, con una menor **supervivencia** y con la **progresión global**.

La influencia del **factor de riesgo** sobre el pronóstico de la infección VIH es un tema controvertido.

En nuestro estudio presentan un mayor **deterioro inmunológico** los pacientes con **prácticas de riesgo sexuales**, en comparación con los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

La distribución por grupos de riesgo es homogénea entre los pacientes con y sin tuberculosis, en contraste con otros estudios en los que se objetiva una mayor prevalencia de tuberculosis entre los ADVP (226-229). Por tanto, no es esperable que la tuberculosis constituya un factor de confusión en este análisis.

Galai y colaboradores objetivaron en los dos primeros años de seguimiento tras la seroconversión, un menor recuento de linfocitos CD₄ en los homosexuales que en los ADVP, pero posteriormente esta diferencia desaparecía, mostrando el deterioro inmunológico un curso paralelo en ambos grupos (230).

En nuestro análisis no se consideró la seroconversión, pero a lo largo de todo el seguimiento, la proporción de pacientes con mayor deterioro inmunológico se observó en el grupo de los pacientes con prácticas de riesgo sexual.

Podría constituir un sesgo en este resultado, el hecho de que los pacientes ADVP presentaran una mayor tasa de mortalidad precoz, relacionada con la adicción a drogas. Pero no se evidenció entre ambos grupos, diferencia significativa respecto a la supervivencia.

Por otra parte, podría influir en un mayor deterioro inmunológico, la presencia más prevalente del sarcoma de Kaposi entre los pacientes homosexuales, sin embargo, sólo uno de ellos presentó este criterio de sida.

Resultados semejantes a nuestro análisis en este aspecto, obtuvieron Pehrson y colaboradores en Suecia. Objetivaron un mayor deterioro inmunológico (CD₄<200/μl) en aquellos pacientes con conducta de riesgo sexual frente a los ADVP (p=0.002). También observaron una menor progresión a sida y una mayor supervivencia en este grupo (231).

Friedland y colaboradores evidenciaron una mejor supervivencia en varones ADVP, frente a otros factores de riesgo (232).

Otros autores han analizado la influencia de las conductas de riesgo en la **progresión a sida**.

Entre estos autores se encuentran los que no objetivan diferencias entre los distintos grupos de riesgo y la progresión a sida (233-238,239). Nosotros tampoco encontramos diferencias en este análisis.

Sin embargo, hay autores que han evidenciado una mayor progresión a sida en los pacientes con prácticas de riesgo sexual, frente a los ADVP (231,240,241). También se han realizado estudios que objetivan este mismo resultado en el análisis univariante. No obstante, tras ajustar por otros factores en el análisis multivariante, esta diferencia deja de ser significativa (242,243).

Ante esta disparidad de resultados, quizás sean necesarios más estudios que confirmen el papel del factor de riesgo en la progresión a sida.

En la literatura existen diversas publicaciones en las que se analiza la influencia que podría tener el **sexo** en la progresión de la infección VIH. Sin embargo, no evidencian un distinto pronóstico en función del mismo (235, 244-247).

En nuestro estudio, las mujeres presentan un deterioro inmunológico más precoz que los varones. Este resultado podría estar sesgado por un factor de confusión, la hemoglobina. La proporción de mujeres con cifras de hemoglobina inferiores a 13 grs/dl era mayor que en los hombres, siendo esta diferencia significativa (un 57% frente a un 17%; $p=0.001$). Como ya se ha comentado, la hemoglobina juega un papel importante en la progresión de la infección VIH, por tanto, esto podría justificar la diferente conclusión respecto al sexo, entre nuestro estudio y la literatura revisada.

Un estudio reciente (248) ha mostrado que aunque las mujeres pueden tener globalmente una tasa de progresión similar a la de los varones, cuando se analiza la carga viral, se observa que las mujeres tienen cifras más bajas. Así, a igualdad de carga viral, las mujeres parecen progresar más rápidamente que los varones. Esta observación sugiere que debe revisarse el valor pronóstico de la carga viral en relación con el sexo.

Múltiples estudios han verificado el peor pronóstico que presentan los pacientes con más **edad** en comparación con los más jóvenes. Se ha constatado una mayor progresión a sida en los mayores de 25-40 años (234,236,237,243,244,249) y una mayor mortalidad entre los pacientes con edades tardías (239, 241).

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban una media de edad de 27 años. Un 73% (61 pacientes) tenían una edad menor o igual a 30 años al inicio del estudio y un 27% (23 pacientes) eran mayores de 30 años. En el análisis de la influencia de la edad sobre el curso de la infección VIH no se objetivaron diferencias entre los pacientes con edad menor o igual de 30 años y los pacientes con más de 30.

La discrepancia entre nuestro resultado y las publicaciones revisadas, puede ser debida al hecho de que en éstas, la media y el rango de edad eran superiores a los de nuestro estudio. El porcentaje de nuestros pacientes mayores de 35 años era de un 15% (13 pacientes) y mayores de 40 años de un 2% (2 pacientes). La muestra de pacientes con edades tardías es pequeña para poder determinar un resultado fiable en este aspecto. Por otra parte, las edades en las que se determina un peor pronóstico son las superiores a 35-40 años, precisamente el rango de edad menos frecuente en nuestro estudio.

VII. CONCLUSIONES

1. La tuberculosis acelera el curso de la infección VIH en pacientes con un buen estado inmunológico, en comparación con pacientes VIH sin tuberculosis.

1.1. Los pacientes con tuberculosis presentan un deterioro inmunológico más rápido que los pacientes sin tuberculosis, alcanzando un recuento de linfocitos CD₄ inferiores a 500/μl y a <200/μl más frecuentemente y en intervalos de tiempo menores. (RR de alcanzar linfocitos CD₄ <500/μl 1.95, IC 95% 1.04-2.94, RR de alcanzar linfocitos CD₄ <200/μl, p<0.05 ; RR 2.94, IC 1.46-8.6, p<0.05).

1.2. Los pacientes con tuberculosis presentan una mayor progresión a sida (RR 4.01, IC 95% 1.66-9.69, p<0.01).

1.3. Los pacientes con tuberculosis presentan una menor supervivencia (RR 3.89, IC 95% 1.53-9.87, p<0.05).

1.4. los pacientes con tuberculosis tienen una progresión de la infección VIH, entendida como descenso de linfocitos CD₄ a menos de 200/μl y/o diagnóstico de sida y/o muerte, más rápida que los pacientes sin tuberculosis (RR 2.82, IC 95% 1.5-4.89, p<0.01).

2. Otros factores relacionados en la progresión de la infección VIH en pacientes con buen estado inmunológico son:

2.1. La disminución de hemoglobina (<13 gr/dl) constituye un factor acelerador en el curso de la infección VIH (mayor deterioro inmunológico, mayor progresión a sida y mayor progresión global).

2.2. La elevación de la LDH (>250 UI/l) mostró asociación con una mayor progresión a sida y mayor progresión global.

2.3. Las conductas de riesgo sexual se asociaron a un mayor deterioro inmunológico y mayor progresión global en comparación con los adictos a drogas por vía parenteral.

2.4. Las mujeres presentaron un mayor deterioro inmunológico y mayor progresión global, en comparación con los varones.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-20.
2. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-226.
3. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J Med* 1989;320:545-50.
4. De Cock KM, Gnaore E, Adjorlo G, et al. Risk of tuberculosis in patients with HIV-1 and HIV-11 infections in Abidjan, Ivory Coast. *BMJ* 1991;302:496-9.
5. Centers for Disease Control. Tuberculosis morbidity-United States, 1992. *Morb. Mortl. Wkly Rep.* 42:696.
6. Collins, FM. Mycobacteria as a cofactor in AIDS. *Res. Microbiol.* 1992, 143:369
7. Barnes, P.F, Bloch, A.B, Davidson, D:E. Snider, Jr. 1991. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 324:1644.
8. Hopewell, P.C. 1992. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 15:540.

9. Ellner, J.J. 1995 Multidrug-resistant tuberculosis. *Adv Intern. Med.* 40:155.
10. Jones B.E, Young S.M, Antoniski D, Davidson P.T, Kramer F, Barnes P.F. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with HIV. *Am Rev Respir Dis* 1993; 48:1292.
11. Bevilacqua N, Marasca G, Moscati A, Fantoni M, Ricci F, Ortona L. Tuberculosis and HIV infection. *LANCET* 1993; 342: 677.
12. Graham NMH, Galai N, Nelson KE, Astemborski J, Bonds MB, Rizzo RT, Sheeley L, Solomon L, Vlahov D. Impact of isoniazid chemoprophylaxis on HIV-related mycobacterial disease. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 889..
13. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: HIV, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745.
14. Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the HIV: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-5.
15. Di Pierri G, Danzi MC, De Checchi G, Pizzighella S, Solbiati M, Cruciani M, Luzzati R, Malena M, Mazzi R, Concia E, and Bassetti D. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV infected patients. *Lancet* 1989. 2:1502.
16. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.

17. Van-den-Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, et al. HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania. *Int J Epidemiol.* 1993;22: 1159-1165.
18. Braun MM, Badi N, Ryder RW. 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
19. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbaum EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA.* 1992; 268: 504-509.
20. Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K, Lifson AR, Wolf W, Granich R, et al. Two year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV infected and uninfected urban Rwanda woman. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 1439-1444.
21. Moreno S, Baraia Etxaburu J, Bouza E, Parras f, Perez Tascon M, Miralles P, Vicente T, Alberdi JC, Cosín J, Lopez Gay , Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1993; 119:194-198.
22. Bloch AB, Pieder HL, Kelly GD, et al. The epidemiology of tuberculosis in the Unites States. *Semin Respir Infect* 1989; 4:157-170. /16.
23. Walter AT, O'Brien RJ. Retrospective survey of treatment of tuberculosis persons with AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 Suppl: A 268.
24. WHO report 1999; Global tuberculosis report.
25. Ruiz J. Una "emergencia mundial". *Jano*, 19-25 marzo1999 ; vol 56, nº 1292: 1220.

26. Giménez O. "Stop TB". *Jano* 19-25 marzo 1999; vol 56, nº 1292: 1219.
27. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida. Tuberculosis e infección por VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional de Sida 1995; 2: 1-12.
28. Grupo de estudio de tuberculosis resistente de Madrid (Peña JM., Ortega A. coords.) Estudio trasversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre 1993-abril 1994) *Med Clin (Barc)* 1996; 106:1-6.
29. Franco J., Blanquer R. Mortality from tuberculosis in Spain from 1970 to 1993: changes in epidemiological trends during the AIDS epidemic. *Int. J Tuberc Lung Dis* 1998 Aug; 2(8): 663-9.
30. Kumarante D.S., Pithie A., Bassi E.O.E., Barlett R. Mycobacterial immunity and micobacterial disease in relation to HIV infection. En Bird G, ed. *Immunology of HIV infection*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1992; 113-154.
31. Stead WW., Genetics and resistance to tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 116:937-941.
32. Sudre P., Hirschel B., Toscani L., Ledergerber B., Rieder HL. Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. *Swiss HIV Cohort Study. Eur-Respir-J.* 1996 Feb; 9(2): 279-83.
33. Sudre P., Hirschel B., Gatell JM., Schwander S., Vella s., Katlama C., Ledergerber B., d`Arminio Monforte A., Goebel FD., Pehrson P., Pedersen C., Lundgren JD. Tuberculosis among European patients with the acquired immune syndrome. The AIDS in Europe Study Group. *Tuber Lung Dis* 1996 aug; 77(4): 322-8.

34. Martinez JM., Cabarcos A., Barrio E. 1997. Tuberculosis e infección por VIH: patogenia (2º de tres partes). *An Med Int* 14, 6: 310-316.
35. Collins FM., The immunology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982, 125 (nº 3, pt 2), 42-49.
36. Wallis RS., Fujiwara H., Ellner JJ. Direct stimulation of monocyte release of IL-1 by mycobacterial protein antigens. *J. Immunol.* 1986;136:193-6.
37. Chensue SW, Davey MP, Resnick DG, Kunkel SL. Release of IL-1 by peripheral blood mononuclear cells in patients with tuberculosis and active inflammation. *Infect Immun.* 1986 52: 341-343
38. Wallis RS, Amir-Tamhmasseb MA, Ellner JJ. Induction of the IL-1 and TNF by micobacterial proteins: the monocyte Western blot. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990. 87: 3348-352.
39. Barnes PF, Chatterjee D, Abrams JS, Lu S, Wang E, Yamamura M, Brennan P, Modlin RL. Cytokine production induced by micobacterium tuberculosis lipoarabinomannan. *J Immunol.* 1992. 149:541-47.
40. Zhang Y, Doerfler YM, Lee TC, Guillemin B, Rom WN. Mechanisms of stimulation of IL-1 β and TNF α by micobacterium tuberculosis components. *J Clin Invest* 1993. 91: 2076-83.
41. Garrait V., Cadranel J., Esvant H., Herry I., Morinet P., Mayaud C., Israel-Biel D. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. *J. Immunol.* 1997, 159: 2824-2830.

42. Ogawa TH, Uchida TH, Kusumoto Y, Mori Y, Yamamura Y, Hamada S. Increase in TNF α and IL-6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *M. tuberculosis*. *Infect Immun* 1991. 59:3021-25.
43. El-Ahmady O, Mansour M, Zoeir H, Mansour O. Elevated concentrations of interleukins and leukotriene in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Ann Clin Biochem*. 1997 Mar; 34 (pt 2): 160-4.
44. Valone SE., Rich EA., Wallis RS., Ellner JJ. Expression of TNF in vitro by human mononuclear phagocytes stimulated with whole *Mycobacterium bovis* BCG and mycobacterial antigens. *Infect Immune* 1988;56:3313-5.
45. Takashima T, Ueta C, Tsuyuguchi I, Kishimoto S. Production of TNF α by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 1990. 58>:3286-92.
46. Moreno C, Taverne J, Mehlert A, Bate CAW, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW, Playfair JHL. Lipoarabinomannan from *m. tuberculosis* induces the production of TNF from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol*.1989. 76:240-245.
47. Bender BS., Davidson BL., Kline R., et al. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of the HIV and the AIDS. *Rev Infec Dis* 1988; 10: 1142-1145.
48. Bloom BR., Flynn J., McDonough K., Kress Y., Chan J. Experimental approaches to mechanisms of protection and pathogenesis in *M. tuberculosis* infection. *Immunobiology* 1994 Oct; 191 (4-5): 526-36.
49. Munk ME., Kaufmann SH. The immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Behring Inst Mitt*. 1991 Feb (88): 27-35.

50. McDonoug KA., Kress Y., Bloom BR. Pathogenesis of tuberculosis: interation of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophages. *Infect Immun.* 1993 Jul; 61 (7): 2763-73.
51. Pulido F. Tesis doctoral: Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: Aspectos clínicos, terapéuticos y pronósticos. Marzo 1996.
52. Gilks CF., Godfrey Faussett P., Batchelor Bl., Ojoo JC., Ojoo SJ., Brindle RJ., Paul J., Kimari J., Bruce MC., Bwayo J., Plummer FA., Warrell DA. Recent transmission of tuberculosis in a cohort of HIV-1 infected female sex workers in Nairobi, Kenya. *AIDS* 1997 Jun; 11(7): 911-8.
53. Fazely B, Dezube BJ, Pardee AB, Ruprecht RM. Pentoxifylline decreases the replication of HIV-1 in human PBMC and in cultured T-cells. *Blood* 1991. 77:1653.
54. Alland AN., Kalkut GE., Moss AR, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1710-1716.
55. Small PM., Hopewell PC., Singh SP., et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1137-1144.
56. Blanchard A., Montagnier L., Gougeon ML. Influence of microbial infections on the progression of HIV disease. *Trends Microbiol.* 1997 Aug; 5(8):326-31.
- 57.

57. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with AIDS: Clinical features, responses to therapy and survival. *Am. Rev Respir Dis* 1987;136: 570-74.
58. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS* 1993;7:1569-79.
59. Leroy V, Msellati P, Lepage P. Four years of natural history of HIV-1 infection in African women of reproductive age: a prospective cohort study in Kigali, Rwanda. 1988-1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:415-21.
60. Nunn, P., R. Brindle, L. Carpenter, et al. 1992. Cohort study of Human Immunodeficiency Virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Am Rev Respir Dis*. 146:849-854.
61. Stoneburner, R., E. Laroche, R. Prevots, et al. 1992. Survival in a cohort of Human Immunodeficiency Virus-infected tuberculosis patients in New York City. *Arch. Intern. Med*. 152:2033-2037.
62. Ackah A., D. Coulibaly, H. Digbeu, K Diallo, K. M. Vetter, IM. Coulibaly, AE. Greenberg, Km De Cock. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995, Mar11;345(8950):607-10.
63. Leroy V., R. Salmi, M. Dupon, A. Sentilhes, J. Texier-Maugein, L. Dequae, F. Dabis and R. Salamon. 1997. Progression of Human Immunodeficiency Virus in patients with tuberculosis disease. *Am J Epidemiol*;145:293-300.

64. Whalen C., C:R: Horsburgh, D. Hom, C. Lahart, M. Simberkoff and J.Ellner. 1995. Accelerated course of HIV infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*;151:129-35.
65. Perneger T., Sudre P., Lundgren J., Hirschel B. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. *Br Med J* 1995 Dec; 311 (2): 1468-1471).
66. Munsiff S., Alpert P., Gourevitch M., Chang C., Klein R. A prospective study of tuberculosis and VIH disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998, 19: 361-366.
67. Barnes PF, Bloch AB, Davidsson PT, Snider DEJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *N Engl Med* 1991;324:1644-50.
68. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA* 1995; 274:143-148.
69. Downing JF., Pasula R., Wright JR., Twigg HL.,Martin WJ. Surfactant protein a promotes attachment of mycobacterium tuberculosis to alveolar macrophages during infection with HIV. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1995 May 23; 92 (11): 4848-52.
70. Sepkowitz K.A, Raffalli J., Riley L., Kiehn T. E., Arstronng D. Tuberculosis in the AIDS Era. *Clinical Microbiology Reviews*. April 1995, p. 180-199.
71. Forte M., Maartens G., Rahelu M., et al. Cytolytic T-cell activity against mycobacterial agents in HIV. *AIDS* 1992; 6:407.

72. Graham N.M.H, Nelson KE., Solomon L., Bonds M., Rizzo RT., Scavotto J., et al. 1992 Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users. *JAMA* 267: 369-373.
73. Shafer RW., Kim DS., Weiss JP., Quale JM. 1991 Extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. *Medicine (Baltimore)* 70: 384-397.
74. Slutsker L., Castro KG., Ward JW., Dooley SW. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States. 1993 *Clin Infect Dis* 16: 513-518.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus : principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 ;47(N.20) :1-58.
76. Pulido F., Peña JM., Rubio R., Moreno S., González J., Guijarro C., Costa JR., Vázquez JJ. Relapse of tuberculosis after treatment in HIV infected patients. *Arch Intern Med.* 1997 Jan 27; 157: 227-232.
77. Goletti D., Weismann D, Jackson RW, et al. Effect of mycobacterium tuberculosis on HIV replication. *J Immunology* 1996;157:1271-8
78. Toosi Z., Sierra-Madero J., Blinkhorn R., Mettler M. and Rich E. Enhanced susceptibility of blood monocytes from patients with pulmonary tuberculosis to productive infection with HIV-1. *J. Experimental Medicine.* 117; May 1993: 1511-1516.
79. Nakata K., WN. Rom, Y Honda, R Condos, S Kanegasaki, Y Cao and M Weiden. Mycobacterium tuberculosis enhances HIV-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:996-1003

80. Persichini T., Mancino G., Capelli G., Colizzi V., Lauro GM. Mycobacterium tuberculosis enhances iNOS mRNA expression and HIV replication in human astrocytoma cells. Clin Neuroscience and neuropathology, 1997, vol 8, n° 8, 1897-1901.
81. Zhang Y, K Nakata, M Weiden, WN Rom. Mycobacterium tuberculosis enhances HIV-1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. J Clin Invest 1995;95:2324-31.
82. Lederman MM, DL Georges DL, DJ Kusner, P Mudido, CZ Giam, Z Toossi. Mycobacterium tuberculosis and its PPD activate expression of the HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:727-33.
83. Toossi Z, K. Nicolacakis , L. Xia, N.A. Ferrari and E.A. Rich. Activation of latent HIV-1 by Mycobacterium tuberculosis and its PPD in alveolar macrophages from HIV infected individuals in vitro .J Acquired Immun Def Syndr Human Retrovir. 1997, 15:325-331.
84. Wallis R., Vjecha M., Amir-Tahmasseb M., Okwera A., Byekwaso F., et al. Influence of tuberculosis on HIV-1: Enhanced cytokine expression and elevated β_2 -microglobulin in HIV-1 associated tuberculosis. J. Infectious diseases. 167; 1993: 43-48.
69. Kramer F., Sasse S.A., Simms J.C., Leedom J.M.. Primary cutaneous tuberculosis after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis. Ann. Intern. Med. 119: 594-595.
85. Duh EJ, Maury W, Folks t, Fauci A, Rabson A, TNF α activates HIV-1 through induction of nuclear factor binding to the NF- κ B sites in the long terminal repeat. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1989, 86:5974-78.

86. Poli G, Kinter A , Justement JS, Kehrl J, Bressler P, Stanley S, Fauci AS. TNF α functions in an autocrine manner in the induction of HIV expression. Proc Natl Acad Sci USA 1990. 87: 782-85.
87. Osborn Ls, Kunkel S, Nabel GJ. TNF α and IL-1 stimulate the HIV enhancer by activation of the nuclear factor κ b. Proc Natl Acad Sci USA 1989. 86:5974-78.
88. Rosenberg Z, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. FASEB.(Fed Am Soc Exp Biol) 1991 J. 5: 2382-90.
89. Greene WC, The molecular biology HIV-1 infection. N Engl J Med 1991. 234:308-317.
90. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of HIV in T cells. Nature (Lond.). 1987. 326:711-713.
91. Tong-Starksen SE, Luciw PA, Peterlin BM. HIV Long Terminal Repeat responds to T cell activation signals. Proc Natl Acad Sci USA. 1987. 84:6845-49.
92. Drobniowski FA., Pozniak AL., Uttley AH. Tuberculosis and AIDS. J Med Microbiol. 1995 Aug; 43 (2): 85-91.
93. Kanazawa M., Fujita A., Toyoda T., Takasugi T., Osumi M., et al. Clinical presentation of pulmonary tuberculosis associated with AIDS in metropolitan Tokyo. Intern Med 1996 Dec; 35 (12): 946-52.
94. Hsieh SM., Hung CC., Cheng MY., Hsueh PR., et al. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. J Formos Med Assoc 1996 Dec; 95 (12): 923-8.

95. Pulido F, Peña JM. Tuberculosis e infección por el VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 1998. Doyma, Madrid, 1998.
96. Navarro V., Guix J., Bernacer B., et al. Tuberculosis e infección por el VIH. Estudio prospectivo de 215 pacientes. Rev Clin Esp 1993; 192: 315-320.
97. Miralles P, Moreno S, Pérez-Tascón M, Cosín J, Díaz MD, Bouza E. Fever of uncertain origin in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995; 20: 872-875.
98. Riera M., Altes J., Homar F., Picco G., et al. Fever of unknown origin in patients with HIV infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1996 Dec; 14 (10): 581-5.
99. Selwyn PA., Pumerantz AS., Durante A., Alcabes PG., Gourevitch MN., boisselle PM., Elmore JG. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV infected patients. AIDS. 1998 May 28; 12 (8): 885-93
100. Antonucci G., Girardi E., Armignaco O., Salmaso S., Ippolito G. Tuberculosis in HIV infected subjects in Italy: a multicentre study. The gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS. 1992; 6:1007-1013.
101. Carcaba V., Carton JA., Moris J., et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. Rev Clin Esp 1993; 193:12-16.
102. Dupon M., Ragnaud JM. Tuberculosis in patients infected with HIV-1. A retrospective multicentre study of 123 cases in France. The Groupe des Infectiologues du Sud de la France. Q J Med 1992; 85: 719-730.

103. Echevarria S., Martinez J., Farinas MC., Sampedro JR., Sampedro I., Agüero R. Análisis de 100 tuberculosis consecutivas en pacientes infectados por VIH en un hospital de Cantabria. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 274-279.
104. Elliot AM., Halwiindi B., Hayes RJ., et al. The impact of HIV on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg.* 1993; 96: 1-11.
105. Elder NC. Extrapulmonary tuberculosis. A review. *Arch Fam Med* 1992;1:91-98.
106. Artenstein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung RC. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995;20:876-82.
107. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 1992; 326: 668-672.
108. Yechoor VK., Shandera WX., Rodriguez P., Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med* 1996 Aug 12-26; 156 (15): 1710-6.
109. Sanchez-Portocarrero J., Perez-Cecilia E., Jimenez-Escrib A., Martin-Rabadan P., et al. Tuberculous meningitis. Clinical characteristics and comparison with cryptococcal meningitis in patients with HIV infection. *Arch Neuro.* 1996 Jul; 53(7): 671-6.
110. Lesprit P., Zagdanski AM., de la Blanchardiere A., et al. Cerebral tuberculosis en patients with the AIDS. Report of 6 cases and review. *Medicine Baltimore* 1997 Nov; 76(6): 423-31.

111. Lecuit M., Rogeaux O., Bricaire F., et al. Intracerebral tuberculoma in HIV infection. Epidemiology and contribution of magnetic resonance imaging. *Presse Med.* 1994 May 21; 23(19): 891-5.
112. Leibert E., Schluger NW., Bonk S., Rom WN. Spinal tuberculosis in patients with HIV infection: clinical presentation, therapy and outcome. *Tuber Lung Dis.* 1996 Aug; 77 (4): 329-34.
113. Cegielski JP., Lwakatare J., Dukes CS., Lema LE., et al. Tuberculosis pericarditis in Tanzanian patients with and without HIV infection. *Tuber Lung Dis.* 1994 ; 75: 429-34.
114. Richter C., Perenboom R., Mtoni I., Kitinya J., et al. Clinical features of HIV seropositive and HIV seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest.* 1994 Nov; 106 (5): 1471-5.
115. Libraty DH., Byrd TF. Cutaneous miliary tuberculosis in the AIDS era: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996 Oct; 23(4): 706-10.
116. Corbett EL., Crossley I., De Cock KM., Miller RF. Disseminated cutaneous *Mycobacterium tuberculosis* infection in a patient with AIDS. *Genitourin Med.* 1995 Oct; 71(5): 308-10.
117. Johnson MP., Coberly JS., Clermont HC., et al. Tuberculin skin testing reactivity among adults infected with HIV. *J Infect Dis.* 1992; 166: 194-8.
118. Robert CF., Hirshel B., Rochat T., Deglon JJ. Tuberculin skin test reactivity in HIV seropositive intravenous drug addicts. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1268.

119. Graham N.M.H., Chaisson R.E. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical aspects. *Annals of Allergy*. 1993 Nov; 71: 421-28.
120. Gordin F., Slutkin G. 1990 The validity of acid-fast smears in the diagnosis of tuberculosis. *Arch. Pathol Lab Med* 114: 1025-1027.
121. Johnson JL., Vjecha MJ., Okwera A., Hatanga E., Byekwaso F., et al. Impact of HIV type 1 infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda. *Makere University-Case Weatern Reserve University Research Collaboration. Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 May;2(5): 397-404.
122. Roberts GD., Goodman NL., Heifets L., Larsh HW., Lindner TH., et al. 1983. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 18: 689-696.
123. Centers for Diseases Control. Notices to Readers Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996: 45: 950-952.
124. Sechi LA., Pinna MP., Sanna A., Pirina P., Ginesu F., et al. Detection of mycobacterium tuberculosis by PCR analysis of urine and other clinical samples from AIDS and non HIV-infected patients. *Mol Cell Probes*. 1997 Aug; 11(4): 281-5.
125. Zielinski a., Cholewinska G ., Wondolowska B., Bakowska E.,et al. Initial assesment of the use of polymerase chain reaction (PCR) in diagnosis of tuberculosis among patients of the Center for Diagnosis and Treatment of AIDS. *Przegl Epidemiol*. 1996; 50(4): 401-5.

126. Gladwin MT., Plorde JJ., Martin TR. Clinical application of the mycobacterium tuberculosis direct test: case report, literature review, and proposed clinical algorithm. *Chest* 1998 Jul; 114(1): 317-23.
127. Cabie A., Matheron S., Vallee E., Coulaud JP. Tuberculosis in Africans hospitalized in Paris. Impact of infection by the HIV. *Presse Med* 1995 Apr 1; 24(13): 601-5.
128. Haramati LB., Jenny Avital ER., Alterman DD. Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis. *Clin Radiol* 1997 Jan; 52(1): 31-5.
129. Fernández-Revuelta A, Arazo P, Aguirre JM, Arribas JL. Tuberculosis pulmonar: diferencias entre pacientes seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia adquirida. *An Med Interna* 1993; 10: 381-385.
130. Given MJ, Khan MA, Reichman LB. Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in an inner-city community. *Arch Intern Med* 1994; 154: 640-645.
131. Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonare tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type-1. *Chest* 1991; 99: 123-127.
132. Lessnau KD., Gorla M., Talavera W. Radiographic findings in HIV positive patients with sensitive and resistant tuberculosis. *Chest* 1994 Sep;106(3): 687-9.

133. Fischl MA., Daikos GL., Uttamchandani RB., Poblete RB., Moreno JN., Reyes RR, et al. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug resistant bacilli. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1; 117(3): 184-90.
134. Rabushka LS., Kawashima A., Fishman EK. Imaging of the spleen: CT with supplement MR examination. *Radiographics* 1994; 14: 307-332. 54. Sampaio EP, Sarmo EN, Galilly RR, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits TNF α production by stimulated monocytes. *J Exp Med* 1991. 173:699.
135. Caylá JA. Requisitos mínimos de un programa de prevención y control de la tuberculosis. Taller sobre programas de control de la tuberculosis. Barcelona 1998.
136. Pulido F. Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *JANO*; Educación medica continuada en sida; vol 1, nº1/Marzo 1999: 10-14.
137. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis e infección por VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional de SIDA 1995; 2:1-12.
138. Centers for disease control. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 44 (RR-8):1-34.
139. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359-1374.

140. Grupo de trabajo sobre la tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992;98: 24-31.
141. Perriens JH., St. Louis ME., Mukadi YB., Brown C., Prignot J., Pouthier F., et al. Pulmonary tuberculosis in HIV infected in Zaire. *N Eng J Med.* 1995 March; 332(12):779-784.
142. Goble M., Iseman MD., Madsen LA., Waite D., Ackerson L., Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993 Feb 25; 328(8): 527-32.
143. Pulido F., Iribaren JA., Kindelan JM., Moreno S. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por micobacterias en pacientes con VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16 (supl1): 20-28.
144. Kassim S., Sassan- Morokro M., Ackah A., Abouya LY., Digbeu H., et al. Two year follow up of persons with HIV-1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995 Oct; 9(10): 1185-91.
145. Hawken M., Nunn P., Gathua S., Brindle R., Godfrey-Faussett P., Guithui W. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1 infected patients in Kenya. *Lancet* 1993 Aug 7; 342 (8867): 332-7.
146. Elliot AM., Halwiindi B., Hayes RJ., Luo N., Mwinga AG., Tembo G., et al. The impact of HIV on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two year follow up of a cohort in Lusaka, Zambia. *J Trop Med Hyg* 1995 Feb; 98(1): 9-21.

147. Pablos Mendez A., Raviglione MC., Laszlo A., Binkin N., Rieder HL., Bustreo F., et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998 Jun 4; 338(23): 1641-9.

148. Centers of Disease Control. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system New York, 1991. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 1992; 41:507-509.

149. Centers for Disease Control. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis at a hospital-New York City, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:427, 433-434.

150. Beck Sague C., Dooley SW., Hutton MD., et al. Hospital outbreak of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis infections. Factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA.* 1992; 268: 1280-1286

151. Jones BE., Otaya M., Antoniskis D., Sian S., Wang F., Mercado A., Davidson PT., Barnes PF. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Dec; 150:1499-502

152. Guerrero A., Cobo J., Fortún J., Navas E., et al. Nosocomial transmission of Mycobacterium bovis resistant to 11 drugs in people with advanced HIV-1 infection. *Lancet* 1997; 350: 1738-1742.

153. Centers for Disease Control. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak on an HIV ward-Madrid, Spain, 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45: 330-333.

154. Pinto WP., Hadad DJ., Palhares MC., Ferrazoli L., Telles MA., Ueki SY., Santos MT., et al. Drug resistance of *M. tuberculosis* isolated from patients with HIV infection seen at an AIDS Reference Center in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996 Jan-Feb; 38(1): 15-21.
155. Nolan CM. Failure of therapy for tuberculosis in HIV infection. *Am J Med Sci*.1992;304: 168-173.
156. Pulido F., Peña JM., Rubio R., et al. Factores predictivos del abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes infectados por el VIH. *Rev Clin Esp* 1997; 163-166.
157. Perronne C. Association of tuberculosis and HIV infection. *Presse Med*. 1994 Apr; 23(16): 731-3.
158. Haas DW., Des Prez RM. Tuberculosis and AIDS : a historical perspective on recent developments. *Am J Med*. 1994 May; 96(5): 439-50.
159. Alwood K., Keruly J., Moore Rice K., Stanton DL., Chaulk CP.,Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994 Aug; 8(8): 1103-8.
160. Chaulk CP., Moore Rice K, Rizzo R., Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995 Sep 27; 274(12): 945-51.
161. Cohn DL., Catlin BJ., Peterson KL., et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, direct observed, and cost effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112: 405-407.

162. Iseman MD., Cohn DL., Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis: we can't afford not to try it. *N Engl J Med* 1993; 328: 576-578.
163. World Health Organization, Global Tuberculosis Programme and UNAIDS. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Report of a meeting held in Geneva 18-20 February 1998. WHO/TB/98.255.
164. Berning SE., Huitt GA., Iseman MD., Peloquin CA. 1992 Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 327: 1817-1818.
165. Peloquin CA., MacPhee AA., Berning SE. 1993 Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 329: 1122-1123.
166. Taylor B., Smith PJ. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents?. *Int J Tuberc Dis.* 1998 Aug; 2(8): 670-5.
167. Moreno S., Miralles P., Diaz MD., Baraia J., Padilla B., Berenguer J., Alberdi JC. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected persons. Long-term effect on development of tuberculosis and survival. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11/25; 157(15): 1729-34.
168. 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 Nov-Dec; 7(6): 589-94.
168. Salpeter S. Tuberculosis chemoprophylaxis. *West J Med* 1992 Oct; 157 (4): 421-4. Louie E., Rich LB., Holzman RS. Tuberculosis in non-Haitian patients with AIDS. *Chest* 1990; 90: 542-5.

169. Pape JW., Jean SS., Ho JL., Hafner A., Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*. 1993 Jul 31; 342 (8866): 268-72.
170. Wilkison D., Squire SB., Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998 Sep 5; 317 (7159): 625-9.
171. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999, 13:501–507.
172. Anglaret X., Dabis F., Batungwanayo J., Perronne C., Taelman H., Bonard D., et al. Primary chemoprevention of tuberculosis in HIV-infected patients in non-industrialized countries. *Sante* 1997 Mar-Apr; 7(2): 89-94.
173. Bureau of tuberculosis control: Tuberculosis in New York city, 1993. Nueva York: Department of Health, 1994.
174. Raviglione M., Sudre P., Rieder H., Spinaci S., Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe: Epidemiological situation in 14 countries. Ginebra: WHO, 1992; 1-70.
175. Kochi A. The global TB situation and the new control strategy of the WHO. *Tubercle* 1991; 72:1-6.
176. World Health Organization Report on the TB epidemic. TB. A global emergency. Ginebra: WHO, 1994.
177. WHO Report on the tuberculosis epidemic 1996. TB groups at risk. Ginebra: WHO. 1996.

178. A deadly partnership. Tuberculosis in the era of HIV. WHO/TB/96.204.
179. Caminero JA. Proyecto de un Programa Nacional de control de la tuberculosis para España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 25-31.
180. March P. Tuberculosis y sida. Situación en España. Perspectivas. *Rev Clin Esp* 1990; 186: 365-368.
181. Registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología.
182. Holmes WC, Katabira ET. Tuberculosis as a predictor of survival in AIDS. Study had several flaws. *BMJ* 1996;312 : 776 .
183. Hawken MP., Meme HK., Elliott LC., Chakaya JM., et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1 infected adults: results of a randomized controlled trial. *AIDS* 1997 Jun; 11(7):875-82.
184. Whalen CC., Johnson JL., Okwera A., Hom DL., et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the HIV. Uganda-case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997 Sep 18; 337 (12): 801-8.
185. Cervero M, Medina Asensio J, Rubio R, Costa JR. An epidemiological and immunological study of HIV infection in the southern area of Madrid. *Rev Clin Esp* 1991 Jan; 188(1): 17-23.
186. Moore RD, Keruly J, Richman DD, Creagh Kirk T, Chaisson RE. Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudina. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *AIDS* 1992 Jul; 6(7): 671-7.

187. Schwander SK, Dietrich M, Mugenyi P, Kityo C, Okwera A, Johnson J, Nsubuga P, Ruesch Gerdes S, Whalen C. Clinical course of HIV type 1 associated pulmonary tuberculosis during short course antituberculosis therapy. *East Afr Med J* 1997 Sep; 74(9): 543-8.
188. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, Huebner R, Mugerva R, Ellner J. Predictors of survival in HIV infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jun;153 (6 pt 1) : 1977-81.
189. Mellors J., Muñoz A., Giorgi J., et al. Plasma viral load and CD₄ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126 (12): 946 - 954.
190. Richter C., Koelemay MJ., Swai AB., Perenboom R., et al. Predictive markers of survival in HIV-seropositive Tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995 Dec; 76 (6): 510-17.
191. Alpert PL., Munsiff SS., Gourevitch MN., Greenberg B., Klein RS. A prospective study of tuberculosis and HIV infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis* 1997 Apr; 24 (4): 661-8.
192. Martin DJ., Sim JG., Sole GJ., Rymer L., et al. CD₄ + lymphocyte count in African patients co-infected with HIV and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995 Apr 1; 8 (4): 386-91.
193. Turret. GS., Telzak EE. Normalization of CD₄ +T lymphocyte depletion in patients without HIV infection treated for tuberculosis. *Chest* 1994 May; 105 (5): 1335-7.

194. Jones BE., Oo MM., Taikwel EK., Qian D., et al. CD₄ cell counts in HIV-negative patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997 May; 24 (5): 988-91.
195. Pilheu JA., De Salvo MC., Gonzalez J., et al. CD₄ +T lymphocytopenia in severe pulmonary tuberculosis without evidence of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997 Oct; 1 (5): 422-6.
196. Beck JS., Potts RC., Kardjito T., Grange JM. T₄ lymphopenia in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 1985 Apr; 60 (1): 49-54.
197. Djoman G., Diaby L., N'Gbichi JM., et al. Idiopathic CD₄+ T-lymphocyte depletion in a west African population. *AIDS* 1994 Jun; 8(6): 843-7.
198. Del Amo J., Malin A., Pozniak A., De Cock K. Does tuberculosis accelerate the progression of disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999,13: 1151-1158.
199. Petruckevitch A., Del Amo J., Phillips AN., Johnson AM., Stephenson J., et al. Disease progression and survival following specific AIDS- defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 1998 Jun; 12 (9): 1007-13.
200. Del Amo J., Petruckevitch A., Phillips A., Johnson AM., Stephenson J., et al. Disease progression and survival in HIV-infected africans in London. *AIDS* 1998 Jul 9; 12 (10): 1203-9.
201. Chequer P., Hearst N., Hudes ES., et al. Determinants of survival in adult brazilian AIDS patients, 1982-89. *AIDS* 1992, 6:483-487.

202. Caylà JA., Artacoz L., Iglesias B., Jansà JM and Plasència A. The epidemiology of AIDS in Barcelona (1981-1991) (II). A study of mortality and survival. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 129-135.
203. Turner BJ., Markson LE., McKee L., Houchens R and Fanning T. The AIDS-defining diagnosis and subsequent complications: A survival-based severity index. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1991, 4: 1059-1071.
204. Lundgren JD., Pedersen C., Clumeck N., et al. Survival differences in european patients with aids, 1979-89. *BMJ* 1994, 308: 1068-1073.
205. Mocroft AJ., Lundgren JD., D'Arminio A., et al. Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event. *Int J Epidemiol* 1997, 26: 400-407.
206. Mukadi Y., Perriens JH., St Louis ME., et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet* 1993, 342:143-146.
207. Vergara A., Perez JM., Basculaña J., Torres M., et al. The AIDS in Cádiz. Study of 269 patients. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 404-409.
208. Kreuzer KA., Rockstroh JK. Pathogenesis and pathophysiology of anemia in HIV infection. *Ann Hematol* 1997 Nov-Dec; 75 (5-6): 179-87.
209. Donahue RE., Johnson MM., Zon LI., et al. Suppression of in vitro hematopoiesis following HIV infection. *Nature* 1987; 326: 200-203.
210. Sullivan PS., Hanson DL., Chu SY., Jones JL., Ward JW. Epidemiology of anemia in HIV infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. *Blood* 1998 Jan 1; 91 (1): 301-8.

211. Moore RD., Keruly JC., Chaisson RE. Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998,19; 29-33.
212. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. *AIDS* 1999; 13: 943-950.
213. Bacchetti P, Moss AR, Andrews JC, Jacobson MA. Early predictors of survival in symptomatic HIV infected persons treated with high dose zidovudine. *J Acquire Immune Defic Syndr.*1992; 5(7):732-6.
214. Justice AC, Feinstein AR, Wells CK. A new prognostic staging system for the aids. *N Engl J Med.* 1989 May 25; 320(20): 1388-93.
215. Blatt SP., McCarthy WF., Bucko-Krasnicka B., et al. Multivariate models for predicting progression to AIDS and survival in HIV infected persons. *J Infect Dis* 1995; 171: 837-844.
216. Moss AR., Bacchetti P., Osmond D. et al. Seropositivity for HIV and the development of AIDS or AIDS related conditions: three year follow-up of the San Francisco General Hospital Cohort. *Br Med J* 1988; 296: 745-750.
217. Muñoz A., Vlahov D., Solomon L., et al. Prognostic indicators for development of AIDS among intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 694-700.
218. Sierra Madero JG, Z Toossi, DL Hom, CK Finegan, E Hoenig, EA Rich. Relationship between load of virus in alveolar macrophages from HIV-1 infected persons, production of cytokines, and clinical status. *J Infect Dis* 1994;169:18-27.

219. Manoff SB., Farzadegan H., Munoz A., Astemborski JA., et al. The effect of latent Mycobacterium tuberculosis infection on HIV disease progression and HIV RNA load among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996 Aug; 174 (2): 299-308.
220. Nand N., Sharma M., Saini DS. Evaluation of lactic dehydrogenase in cases of meningitis. *Indian J Med Sci* 1993 Apr; 47 (4): 96-100.
221. Quist J., Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in pneumocystis carinii pneumonia, tuberculosis and bacterial pneumonia. *Chest* 1995 Aug; 108 (2): 415-8.
222. Pulido F, Rubio R, Castilla V, Costa JR. Prevalencia y significado clínico del aumento de LDH en pacientes con infección VIH. Resúmenes del VII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y microbiología Clínica. Torremolinos, Mayo 1996. Abstra 27/6.
223. Vaccher E., Tirelli U., Spina M., Talamini R., Errante D., et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in HIV-related non-Hodgkin's lymphomas: a single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996 Aug; 14 (8): 2217-23.
224. Speich R., Opravil M., Weber R., Hess T., Luethy R., Russi EW. Prospective evaluation of a prognostic score for pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. *Chest* 1992 Oct; 102 (4): 1045-8.
225. Zaman MK., White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and pneumocystis carinii pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am Rev Respir Dis* 1988 Apr; 137 (4): 796-800.

226. Blenkush MF, Korzeniewska-Kozela M, Elwood RK, Black W, FitzGerald JM. HIV-related tuberculosis in British Columbia: indications of a rise in prevalence and a change in risk groups. *Clin Invest Med* 1996;19:271-8.
227. Godoy P, Castilla J, Rullan JV. Incidence and risk factors of the association of AIDS and tuberculosis in Spain. *Med Clin (Barc)*. 1998 Feb 21;110(6):205-8.
228. Girardi E, Antonucci G, Armignacco O, Salmaso S, Ippolito G. Tuberculosis and AIDS: a retrospective, longitudinal, multicentre study of Italian AIDS patients. Italian group for the study of tuberculosis and AIDS. *J Infect* 1994;28:261-9.
229. Cayla JA, Jansa JM, Iglesias B, Artazcoz L, Plasencia A. The epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome in Barcelona (1981-1991) (I). A descriptive study and time trends. *Med Clin (Barc)* 1993 Sep 18;101(8):286-93.
230. Galai N., Vlahov D., Margolick JB., Chen K., Graham N., et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; vol 8, (1): 66-74.
231. Pehrson P., Lindback S., Lidman C., et al. Longer survival after HIV infection for drug users than for homosexual men: implications for immunology. *AIDS* 1997 Jul; 11 (8): 1007-12.
232. Friedland GH., Saltzman B., Vileno J., et al. Survival differences in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4 (7):737.

233. Rezza G., Lazzarin A., Angarano G., Zerboni R., Sinicco A., et al. Risk of AIDS in HIV seroconverters: a comparison between intravenous drug users and homosexual males. *Eur J Epidemiol* 1990 Mar; 6 (1): 99-101.
234. Mariotto AB., Mariotti S., Pezzotti P., Rezza G., Verdecchia A. Estimation of the AIDS incubation period in intravenous drug users: a comparison with male homosexuals. *Am J Epidemiol* 1992 Feb 15; 135 (4): 428-37.
235. Chaisson RE., Keruly JC., Moore RD. Race, sex, drug use and progression of HIV disease. *N Engl J Med* 1995 Sep 21; 333 (12): 751-6.
236. Pezzotti P., Phillips AN., Dorrucchi M., Cozzi Lepri A., Galai N., Vlahov D., Rezza G. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *Br Med J* 1996 Sep 7; 313 (7057): 583-586.
237. Pezzotti P., Galai N., Vlahov D., Rezza G., et al. Direct comparison of time to AIDS and infectious disease death between HIV seroconverter injection drug users in Italy and the United States: Results from the ALIVE and ISS Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999 March 1; 20 (3): 275-282.
238. Prins M., Veugelers PJ. Comparison of progression and non-progression in injecting drug users and homosexual men with documented dates of HIV-1 seroconversion. *European Seroconverter Study and the Tricontinental Seroconverter Study. AIDS* 1997 Apr; 11 (5): 621-31.
239. Veugelers PJ., Page KA., Tindall B., Schechter MT., et al. Determinants of HIV disease progression among homosexual men registered in the Tricontinental Seroconverter Study. *Am J Epidemiol* 1994 Oct 15; 140 (8): 747-58.

240. Eskild A., Magnus P., Brekke T., Bruun JN., et al. The impact of exposure group on the progression rate to AIDS. A comparison between intravenous drug users, homosexual men and heterosexually infected subjects. *Scand J Infect Dis* 1997; 29 (2): 103-9.
241. Eskild A., Magnus P., Sohlberg C., Jensen F., Kittelsen P. A comparison of the progression rate to AIDS between intravenous drug users and homosexual men. *Scand J Soc Med* 1994 Dec; 22 (4): 309-314.
242. Spijkerman IJ., Langendam MW., Veugelers PJ., et al. Differences in progression to AIDS between injection drug users and homosexual men with documented dates of seroconversion. *Epidemiology* 1996 Nov; 7 (6): 571-7.
243. Rezza G. Determinants of progression to AIDS in HIV-infected individuals: an update from the Italian Seroconversion Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; vol17. Suppl. 1: 13-16.
244. Italian Seroconversion Study. Disease progression and early predictors of AIDS in HIV-seroconverted injecting drug users. The Italian Seroconversion Study. *AIDS* 1992 Apr; 6 (4): 421-6
245. Cozzi A., Pezzotti P., Dorrucchi M., Phillips AN., Rezza G. HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. Italian Seroconversion Study. *Br Med J* 1994 Dec 10; 309: 1537-42.
246. Hanson DL., Horsburgh CR., Fann SA., Havlik JA., Thompson SE. Survival prognosis of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993 Jun; 6 (6): 624-9.



247. Webber MP., Schoenbaum EE., Gourevitch MN., et al. A prospective study of HIV disease progression in female and male drug users. *AIDS* 1999 Feb 4; 13 (2): 257-62.
248. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* 1998; 352: 1510-1514.
249. Carre N., Deveau C., Belanger F., Boufassa F., et al. Effect of age and exposure group on the onset of AIDS in heterosexual and homosexual HIV-infected patients. SEROCO Study Group. *AIDS* 1994 Jun; 8 (6): 797-802.

