Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Entre los pacientes infectados por el VIH que desarrollan tuberculosis, las formas pulmonares de la enfermedad solas o asociadas son las halladas con mayor frecuencia. La localización ganglionar, ya sea de manera aislada o asociada a otras, constituye el modo más usual de presentación extrapulmonar de la enfermedad; por tanto, clínicamente destaca el desarrollo de fiebre, sintomatología respiratoria y general. En cuanto a los métodos diagnósticos más habituales empleados citamos el estudio microbiológico y/o histológico de muestras de secreciones respiratorias y de ganglio.
La expresividad clínica de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH varía según el grado de inmunodeficiencia. Así, en estadios precoces, en los que existe menor deterioro inmunológico, la enfermedad se manifiesta de forma clásica, mientras que en estadios avanzados, con un mayor daño inmunológico, la tuberculosis suele cursar con un cuadro atípico, que puede ser de difícil diagnóstico, en el que ocurre una alta incidencia de presentación clínica extrapulmonar y formas diseminadas, patrones radiológicos atípicos y anergia cutánea.

F.L. Lado Lado, A. Cabarcos Ortiz de Barrón, A.L. Golpe Gómez*, M.J. Ferreiro Regueiro, M.L. Pérez del Molino y J.R. Antúnez López*****
Servicios de Medicina Interna, *Neumología, **Microbiología y ***Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Departamento de Medicina. Santiago de Compostela. La Coruña.

La tuberculosis (TB) constituye una complicación oportunista muy frecuente en el seno de la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos pacientes, la TB puede surgir en cualquier momento evolutivo, incluso en las fases iniciales de la infección producida por el VIH debido, posiblemente, a que la virulencia del bacilo tuberculoso resulta superior a la de otros gérmenes oportunistas[1-3]. En estas situaciones, la infección por el VIH ha ocasionado notables modificaciones en todos los campos conocidos de la TB que incluyen la epidemiología, patogenia, diagnóstico, profilaxis y tratamiento. Además, se han producido reformas en lo concerniente a la presentación de la enfermedad respecto a la variabilidad en la expresión clínica de la TB, que se encuentra influida por el grado de inmunodeficiencia producido por la coinfección con el VIH[4-10].

La pandemia de la infección por el VIH ha convertido a la TB en un problema para la salud pública de primera magnitud. En las últimas décadas hemos asistido a un cambio en las perspectivas de erradicación de la TB[5,11]. La OMS estimaba que, en el año 1989, alrededor del 30-60% de la población adulta de los países en vías de desarrollo estaría infectada por el bacilo tuberculoso y, de ellos, aproximadamente unos 8-10 millones de individuos desarrollarían la enfermedad y cerca de 3 millones fallecerían por TB cada año[12]. También se preveía a mediados del año 1995 que al menos 6 millones de personas en todo el mundo estarían infectados por el VIH[13].

La asociación TB-sida se ha descrito en todos los grupos de práctica de riesgo para la infección por el VIH y, de manera particular, en algunas minorías étnicas, inclusive dentro de un mismo país[14,15]. Así, se ha constatado un mayor número de TB en personas de raza negra, que se cifra en alrededor del 37%, siendo del 47% en hispanos en grupos de edad comprendidos entre los 25 y 44 años; esto contrasta con un 11% en individuos de raza blanca no hispanos[14]. Otros colectivos, como la población penitenciaria, los marginados y los vagabundos *(homeless)* suponen un problema especial[16,17]. En un estudio realizado en San Francisco sobre sujetos pertenecientes a dichos grupos sociales se encontró que la prevalencia para el VIH era del 8,5%, para la infec-

ción tuberculosa del 32%, y que el 19% de los sujetos positivos para el VIH presentaban una PPD+[18].

En el presente capítulo vamos a hacer hincapié en los aspectos clínicos y diagnósticos, ya que otros, como la profilaxis y el tratamiento, serán abordados en diversos apartados de esta monografía.

La infección por el VIH ha aumentado enormemente el riesgo de desarrollar tuberculosis activas, ya sea por el mecanismo de reactivación de focos endógenos previos como por la progresividad de las primoinfecciones y aún por posibles reinfecciones[19-21], pero también ha cambiado la forma de expresión anatomoclínica de la enfermedad. En este sentido se puede observar, en el adulto, un predominio considerable de las formas atípicas pulmonares sobre las típicas, así como un gran incremento de las formas mixtas pulmonares y extrapulmonares y formas diseminadas (tabla 1)[2,5,22].

Las modificaciones observadas en la forma de expresividad anatomoclínica de la enfermedad tuberculosa en estos pacientes abarcan tanto las manifestaciones clínicas como las radiológicas. Entre estas últimas destacan los patrones torácicos atípicos con formas no apicales, ausencia de cavitación, mínimos cambios, evidencia de infiltrados difusos o patrón radiológico normal[23,24]. Las variaciones engloban, además, la respuesta a la prueba de la tuberculina, con una elevada frecuencia de anergia cutánea en este tipo de pacientes (tabla 2)[2,22,25]. Asimismo, cabe destacar que la forma ganglionar es la más frecuente entre las extrapulmonares[2,25-34], y que la bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis*, rara en los inmunocompetentes, es usual en estos pacientes[35].

Todo ello parece estar en relación con el grado de inmunodeficiencia celular ocasionada por la infección por el VIH, puesto que estos hechos se han contemplado sobre todo en fases avanzadas. Por ello, la tuberculosis ha terminado por ser considerada un criterio definitorio de sida[14]. Sin embargo, algunos casos de tuberculosis, especialmente formas pulmonares típicas, se presentan ya en fases iniciales de la infección por el VIH[3,22].

La pluralidad de las manifestaciones de la TB asociada al sida guarda una estrecha relación con el grado de inmunodeficiencia producida por la infección por el VIH[4,22]. Así, se verificó que, por una parte, las expresiones clínicas de la TB en estadios iniciales de la infección por el VIH son similares a las de sujetos seronegativos y, por otra parte, que los pacientes positivos para el VIH con TB extrapulmonar tenían recuentos inferiores de linfocitos CD4 que los pacientes con la forma pulmonar de la enfermedad. Es importante resaltar que la TB puede aparecer en las fases tempranas de la infección por el VIH, antes que otras infecciones oportunistas[3].

En cuanto a los enfermos seropositivos para el VIH con TB pulmonar y evidencia radiológica de adenopatías hiliares o mediastínicas, se apreciaron recuentos más bajos de linfocitos CD4 con respecto a los portadores de formas diseminadas o extrapulmonares de la enfermedad, mientras que en la forma pulmonar, con ausencia de adenopatías, los recuentos eran más elevados[17,22].

Resulta primordial aclarar que los pacientes infectados por el VIH y con TB pulmonar, con cifras iguales o in-

TABLA 1
Casuística referida por diversos autores en cuanto a forma anatomoclínica de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH

AUTOR Y AÑO	Nº	PULMONAR (%)	EXTRAPULMONAR (%)	DISEMINADA (%)	PULMONAR Y EXTRAPULMONAR (%)
Laguna (1991)	140	29	27	44	
Cárcaba (1993)	132	33	27	40	
Echevarría (1993)	100	65	15	15	5
Romero (1991)	94	33	20		47
Small (1991)	132	38	30		32
Jones (1993)	97	47	9		44
Navarro (1993)	215	50	35		15
Lado (1999)	92	37	26	10	27

TABLA 2
Comparación de manifestaciones de tuberculosis en la infección por el VIH según el grado de inmunodeficiencia

HALLAZGO	ESTADIOS INICIALES	ESTADIOS AVANZADOS
Participación extrapulmonar	Poco frecuente	Común
Test de Mantoux	Positivo	Negativo
Cavitación	Presente	Ausente
Adenopatías intratorácicas	Poco frecuentes	Comunes
Infiltrados en lóbulos superiores	Comunes	Poco frecuentes

feriores a 200 CD4/µl, tenían un pronóstico similar al de los pacientes con otros criterios de sida[36]. Por este motivo, los CDC también han incluido la tuberculosis pulmonar como enfermedad definitoria de sida[37].

En otros estudios se pudo comprobar que las formas extrapulmonares de la TB eran más comunes en pacientes con recuentos celulares bajos (del 70% con recuentos iguales o inferiores a 100 CD4/µl), así como la micobacteriemia, la baciloscopia positiva y una mayor frecuencia de adenopatías mediastínicas. Refiriéndonos a los tests cutáneos, la positividad fue mayor en pacientes con poblaciones linfocitarias CD4 elevadas[7,22]. Con respecto a la tuberculosis pulmonar en sus diversas formas de presentación, se confirmó que las formas atípicas son mucho más prevalentes en valores inferiores a 200 CD4//µl[22,38].

También comentaremos que las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes infectados por VIH con TB multirresistente, en comparación con los que son sensibles al tratamiento o resistentes a un solo fármaco, se corresponden con formas en las que coexiste participación pulmonar y extrapulmonar con recuentos de poblaciones linfocitarias CD4 bajas, y que se caracterizan por tener una escasa respuesta al tratamiento y una elevada mortalidad[39].

Para finalizar, debemos resaltar que, en los últimos años, con el advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta resolución, se ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH. En este sentido, y con dicha terapia, se controla y retrasa el avance de la inmunodeficiencia y, en consecuencia, disminuye la aparición de procesos oportunistas en estos enfermos. No obstante, en el contexto de las mencionadas infecciones oportunistas, la TB sigue estando presente, en especial en casos de inmunodeficiencia avanzada.

Manifestaciones clínicas

Generalmente, los pacientes infectados por el VIH que desarrollan TB presentarán sintomatología en el momento del diagnóstico de la enfermedad. La clínica predominante suele ser fiebre, sudación, síntomas respiratorios (tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis) y síntomas generales (anorexia, astenia, adelgazamiento) en relación con la afección pulmonar y/o extrapulmonar de la TB que sucede en estos pacientes[33].

Los síntomas y signos en los pacientes infectados por VIH con TB varían según del grado de inmunodeficiencia y de la(s) localización(es) de la enfermedad[40,41]. Como ya hemos mencionado, cursan con una elevada frecuencia de formas extrapulmonares y/o diseminadas en los estadios avanzados de la infección por el VIH[22,42,43].

Por lo general, en las fases iniciales de la infección por el VIH, las manifestaciones clínicas no difieren significativamente de las halladas en los individuos sin déficit inmunitario visible, expresando síntomas y signos comunes a la presentación clásica de la enfermedad. En los casos en los que el individuo está más inmunodeprimido, ya sea por encontrarse en períodos avanzados de la infección por el VIH o por tener otras infecciones concomitantes (p.ej. hepatitis), la TB se manifiesta de una forma atípica y, por tanto, con predominio de los síntomas generales: fiebre, adelgazamiento, sudación y astenia, siendo menos habituales los síntomas clásicos respiratorios: tos, expectoración y hemoptisis[33,34].

En la exploración física es común encontrar adenopatías –por lo general grandes y algo dolorosas a la palpación– en alguna localización, en relación, probablemente, con TB ganglionar, ya que éstas son más raras en pacientes con infección por el VIH no tuberculosos, en los que puede haber microadenopatías inespecíficas (fig. 1). Otros hallazgos comunes son los representados por la aparición de hepatomegalia y/o esplenomegalia, principalmente en formas extendidas de la enfermedad. Al igual que lo anteriormente explicado, estos hallazgos pueden resultar inespecíficos y dar lugar a confusión con otras entidades, como las infecciones oportunistas o las hepatitis crónicas víricas[13,33,34,40,44,45].

No son extraños los casos que cursan como síndrome febril prolongado, sin focalidad aparente y que son causa de diagnósticos tardíos. También se ha descrito una variedad particular de la enfermedad, que se presenta como síndrome febril y síntomas generales sin focalidad, y que acontece en pacientes infectados por el VIH que habían recibido tratamiento con corticoides semanas antes, como tratamiento coadyuvante de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. En algunos pacientes puede iniciarse con un grave deterioro del estado general y evolucionar rápidamente hasta el fallecimiento, simulando un shock séptico; estos casos constituyen verdaderas formas fulminantes de la enfermedad tuberculosa[29,46-50].

Fig. 1. Masa adenopática laterocervical. Tuberculosis ganglionar.

Manifestaciones clínicas según la localización

Localización pulmonar

Los pulmones suelen estar afectados en la mayoría de los pacientes infectados por el VIH con TB, ya sea de forma aislada o en el contexto de formas combinadas con otras localizaciones[3,27-29,31,33,34,48,51-55]. La clínica se expresa habitualmente de manera semejante a la que aparece en el sujeto inmunocompetente, aunque no es infrecuente en estos pacientes que las manifestaciones clínicas y los hallazgos exploratorios sean indiferenciables de aquellos originados por otros procesos pulmonares oportunistas[42].

Para la confirmación del diagnóstico se precisa la realización de un estudio radiográfico de tórax y el examen baciloscópico del esputo, debiéndose acudir, en ocasiones, a la práctica de otras técnicas, como la broncoscopia en caso de que la baciloscopia sea negativa de forma persistente y exista una fuerte sospecha clínica de la enfermedad. En este sentido, cabe destacar que la rentabilidad diagnóstica de la baciloscopia de esputo es superior en las formas pulmonares típicas, mientras que en las de presentación atípica se observa un predominio de negatividad en muestras que con posterioridad presentan positividad en el cultivo para *M. tuberculosis*, sobre todo en esputo espontáneo[34].

Clásicamente se ha considerado como imagen sugestiva de TB posprimaria, en el paciente inmunocompetente, el infiltrado parcheado, cavitado o no, en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores[56]. En el paciente infectado por el VIH, las manifestaciones radiológicas de la TB están condicionadas en gran medida por el grado de inmunodeficiencia[3,22,23,38,57].

Localización extrapulmonar

La frecuencia de TB extrapulmonar (estimada en un 40-80%) correctamente documentada depende en gran medida del grado de búsqueda de la enfermedad llevado a cabo en dichas localizaciones[13]. Las formas más relevantes son las representadas por la TB ganglionar y la bacteriemia. También, aunque con menor prevalencia, las representadas por la afección del sistema nervioso central y la enfermedad intraabdominal[58]. En un estudio clínico, en el que se comparó la TB extrapulmonar entre pacientes seropositivos y seronegativos para el VIH, se pudo apreciar que los focos múltiples extrapulmonares, la fiebre (temperatura superior a 38 °C) y la anergia cutánea, entre otros, eran mucho más habituales en el grupo de pacientes infectados por el VIH[25].

Tuberculosis ganglionar

La forma ganglionar es la más usual entre las extrapulmonares[2,25-34,46,59], constituyendo una indicación de insuficiencia del sistema reticuloendotelial para controlar la infección. Por este motivo, tampoco es excepcional hallar afección hepática y esplénica[50]. Parece ser que el mecanismo responsable es la diseminación linfohematógena a partir de un foco primario. Así, podría resultar que la localización supraclavicular fuera producto del drenaje linfático pulmonar, mientras que otras, como la cervical, representarían infección primaria de las regiones tonsilar, adenoidea o del anillo de Waldeyer[60].

Los pacientes infectados por el VIH y con TB pueden presentar afección ganglionar, bien como una localización más en el contexto de una forma diseminada de la enfermedad o como una afección exclusivamente extrapulmonar. En la clínica aparece, generalmente, fiebre, pérdida de peso y adenopatía dolorosa, sobre todo en los ganglios cervicales, supraclaviculares y axilares y, en menor medida, los inguinales[25,33,58,60,61].

Bacteriemia por M. tuberculosis

La bacteriemia por *M. tuberculosis* es un hecho frecuente en pacientes infectados por el VIH. En estos enfermos, los hemocultivos suelen ser positivos en la forma diseminada de la enfermedad; así, en alguna serie se ha comprobado hasta una positividad del 56%[25]. Otro estudio la cifra en un 38%, representando en 10 casos (como dato significativo) la única localización extrapulmonar de la enfermedad[51]. Otros autores estiman la bacteriemia por *M. tuberculosis* entre un 11 y un 64% de sus casos[28,35,47,53,54,62,63].

Resulta factible que la positividad para *M. tuberculosis* en los hemocultivos esté en relación inversa con el recuento de poblaciones linfocitarias CD4. De este modo, en un estudio se sitúan en el 49% los pacientes con recuentos de CD4 iguales o inferiores a 100 cel/µl[7]. También se tiende a asociar, como datos orientativos a la positividad de *M. tuberculosis* en los hemocultivos, la fiebre elevada (> 39,5 °C), el patrón miliar y las elevaciones de la LDH y/o fosfatasa alcalina[35].

Sistema nervioso central

La afección neurológica no es rara entre los pacientes infectados por el VIH que desarrollan enfermedad tuberculosa. La meningitis tuberculosa en los pacientes infectados por el VIH varía ampliamente entre un 1,3 y un 13%, lo que depende, en gran medida, de que se considere la meningitis como localización extrapulmonar aislada o se contabilice la participación meníngea en las TB diseminadas. Al parecer, no se encuentran diferencias significativas, con respecto a los pacientes seronegativos, en las manifestaciones clínicas ni en los parámetros citoquímicos del LCR[25,26,64,65]. Sin embargo, en este último se han descrito presentaciones atípicas, tanto en la celularidad predominante como en los valores de adenosindeaminasa[66].

Tuberculosis genitourinaria
La afección genitourinaria en los pacientes infectados por el VIH que evolucionan a TB es muy variable, con valores situados entre el 37 y el 71% de los casos, aunque se sugiere la posibilidad de que las cifras reales sean mayores, especialmente si se realizan exámenes de orina de forma sistematizada. La TB urogenital representa la cuarta localización en frecuencia de alguna serie, siendo excepcional la presencia de síntomas que hagan sospechar afección genitourinaria. Generalmente, la mayoría de los pacientes presentan otras localizaciones de la enfermedad tuberculosa, siendo inusual que la afección sea exclusivamente genitourinaria y no es raro que, en algunos casos, el diagnóstico de la TB se base en la positividad de la baciloscopia en muestras de orina[25,53,55].
En otro orden de cosas, no es corriente la afección genitourinaria prostática ni la localización genital, tanto en la mujer como en el varón[25], si bien puede afectar al ovario, endometrio, cérvix o vesículas seminales, epidídimo y testículos, respectivamente.

Tuberculosis pleural
La pleuritis tuberculosa se ha especificado que afecta de un 11 a un 16% de los pacientes infectados por el VIH. Se expresa de manera concomitante con otras localizaciones de la enfermedad tuberculosa y las características del líquido pleural suelen corresponderse con las de un exudado de predominio linfocitario. Habitualmente, el derrame tiende a ser bilateral, si bien se ha descrito en alguna serie una mayor tendencia a la unilateralidad. En cuanto a la positividad de los cultivos en estos pacientes, parece que es más elevada con respecto a los pacientes seronegativos frente al VIH[25,26].

Micobacterias en heces
El aislamiento de micobacterias en heces puede ocurrir hasta en un 40% de los casos[14]. Por lo común, dicho hallazgo representa un casual producto de bacilos deglutidos con el esputo y no son indicativos de afección tuberculosa intestinal.

Médula ósea
La afección tuberculosa de la médula ósea en pacientes con infección por VIH no es rara, y se han descrito cifras que oscilan entre un 9,7 y un 42% de los casos de enfermedad tuberculosa extrapulmonar o diseminada, según las series analizadas[25,26].

Otras localizaciones
Pese a que algunas localizaciones son poco frecuentes, conviene tenerlas presentes para un manejo y tratamiento correctos. Así, se han evidenciado otras numerosas localizaciones, siendo destacable la tendencia a la formación de abscesos hepáticos, esplénicos y también en otras zonas, como el psoas y el páncreas[33,50,67-71]. Aunque sin mucha significación numérica, se ha constatado afección esquelética y articular[25,27,31,59,72,73].
También se han declarado casos de afección de las glándulas suprarrenal, tiroidea, localización peritoneal, fístulas en el tracto gastrointestinal y pericarditis[25,70,74]. En este sentido, se han comunicado en TB a otras localizaciones como las cutáneas, miocárdicas y de la válvula tricúspide[53,59,72].
Por último, cabe destacar que en un estudio realizado en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos con distrés respiratorio se consideró la posibilidad de que la causa del mismo fuera la enfermedad tuberculosa, ya que ésta se observó en 12 (19%) de 61 pacientes con sida que lo sufrieron[75].

Diagnóstico de la tuberculosis en la infección por el VIH

La diversidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección por el VIH que, en muchas ocasiones, resultan inespecíficas, a lo que se añade la frecuente anergia cutánea, las presentaciones radiológicas atípicas, así como el diagnóstico diferencial con otros procesos relacionados con la infección por el VIH, hacen que el diagnóstico sea dificultoso. Todos estos aspectos adquieren una gran importancia, tanto porque la TB es una enfermedad potencialmente tratable, como por ser el único proceso oportunista transmisible a otras personas[13,45,76].
El fracaso en el diagnóstico de la TB es un problema bien conocido[77]. Su gravedad radica, entre otras cosas, en la probabilidad de la extensión nosocomial de la enfermedad, y es sabido que el fracaso diagnóstico se debe más a un incorrecto manejo del paciente (como no solicitar un número conveniente de esputos) que a la presentación atípica de la enfermedad tuberculosa[51].

Orientación diagnóstica

Ante la sospecha clínica se recomienda una recogida apropiada de muestras de secreciones respiratorias, orina, sangre, ganglios, médula ósea, hígado y otros tejidos o fluidos corporales, según la presentación clínica de cada caso. El objetivo principal es reconocer la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y procesar para el cultivo de micobacterias[41,78]. Además, hay que tener en cuenta que la identificación de BAAR no es exclusiva de *M. tuberculosis*, pudiendo corresponder a otro tipo de micobacteria. En este sentido, es interesante resaltar que incluso no es excepcional encontrar la asociación de este germen y *M. avium-intracellulare* en un mismo paciente[79].

Asimismo, es preciso efectuar la biopsia y el estudio histológico de las adenopatías, lesiones cutáneas, etc. (figs. 2-4). Así, en una serie en la que se recopilaron 100 biopsias de hígado en pacientes infectados por el VIH de las que se tenía sospecha clínica de enfermedad sistémica (fiebre y hepatomegalia en su mayoría), se obtuvo como hallazgo preferente el de TB[80].

En lo referente a otra serie en la que se analizó a 12 pacientes con fiebre de origen desconocido infectados por el VIH, un total de 8 casos fueron diagnosticados de infección micobacteriana (*M. tuberculosis* en 3 y *M. avium* en 5 casos). La biopsia hepática fue demostrativa de BAAR en el 75% de los casos y la de médula ósea en el 25%. En este estudio se concluye que con la realización de hemocultivos (positivos en seis de 8 casos –dos TB–) y al mismo tiempo biopsia hepática se puede acortar el tiempo de diagnóstico en estos pacientes[81].

Métodos diagnósticos

Al ser *M. tuberculosis* un bacilo de crecimiento lento –en los cultivos clásicos que emplean medios sólidos (Löwestein-Jensen, Coletsos) precisa de un período de incubación de 6-8 semanas–, debemos basarnos en datos diferentes del cultivo para establecer un diagnóstico, al menos presuntivo, más precoz. La presencia de BAAR –mediante la aplicación de las tinciones de Ziehl-Neelsen o de auramina-rodamina– y/o análisis histológicos compatibles (granulomas, necrosis caseosa, etc.) en las muestras de fluidos biológicos o tejidos, hacen el diagnóstico muy probable (fig. 5). Incluso, la asociación de la clínica con la radiología sugestiva *per se* puede ser suficiente para instaurar tratamiento tuberculostático de forma empírica[51,82].

El diagnóstico definitivo lo proporciona la identificación del bacilo en el cultivo, que siempre tratará de realizarse. Esta necesidad proviene, por una parte, de la confirmación de la sospecha diagnóstica y, por otra, para poder investigar la posibilidad de resistencias a los fármacos que estemos empleando en caso de que la situación lo requiera[76,83]. También puede ser de gran utilidad la recogida de hemocultivos que, en ocasiones, constituyen la única muestra significativa de micobacterias[51].

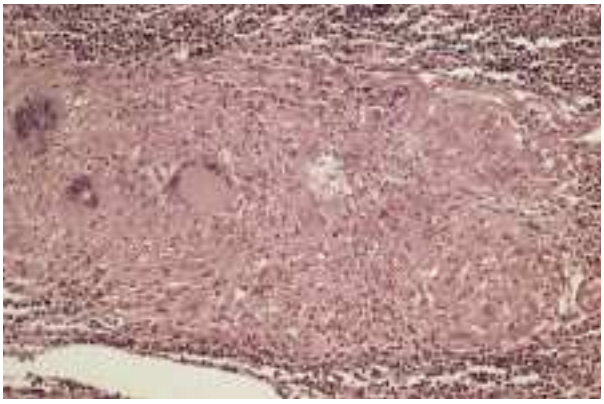

Fig. 2. Ganglio. Típico granuloma necrosante con células gigantes multinucleadas de tipo Langhans.

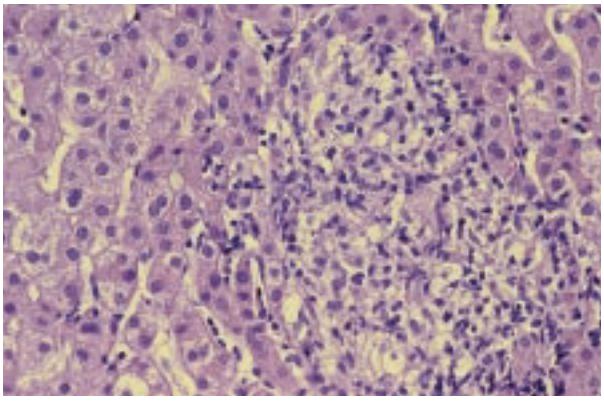

Fig. 3. Hígado. Granuloma epitelioide de localización lobulillar.

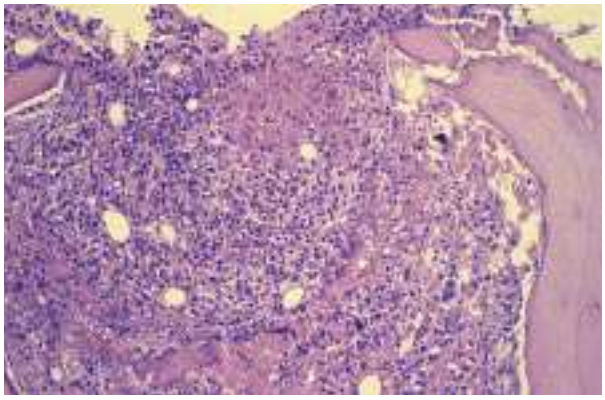

Fig. 4. Médula ósea. Granuloma epitelioide con un área central de necrosis.

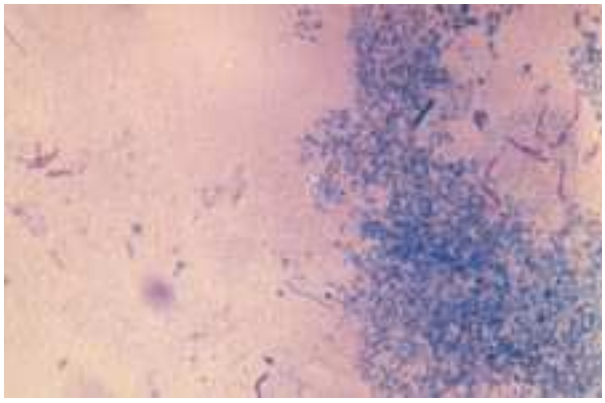

Fig. 5. Bacilo de Koch. Ziehl-Neelsen (×100).

Con el fin de acortar el tiempo del diagnóstico se están manejando los recientes desarrollos en los sistemas de diagnóstico microbiológico que incluyen técnicas de cultivo rápido y de amplificación genómica, que se usan directamente sobre las muestras clínicas[41,84,85]. Para el desarrollo de estos sistemas se requieren laboratorios preparados para la aplicación de isótopos radiactivos, pese a que la mayoría de ellos no lo están en la acualidad[86].

Entre las técnicas de cultivo rápido, disponemos del Middlebrook 7H9, que es un medio líquido en el que las micobacterias tienen un crecimiento más rápido y permiten obtener inóculos muy altos para poder ser, posteriomente, resembrados en medios sólidos necesitando una media de 19,4 días para la detección de *M. tuberculosis*[82]. Otros métodos, como los cultivos radiométricos, necesitan un mínimo de 7 a 10 días para apreciar crecimiento, y tienen el incoveniente de que la existencia de otras micobacterias puede inducir falsos positivos. El medio BACTEC (Becton-Dickinson, Townson MD) capta el CO_2 radiactivo generado cuando la micobacteria crece en presencia de una fuente marcada con carbono radiactivo (C^{14}). La inhibición selectiva de *M. bovis* con p-nitro-acetil-amino-beta-hidroxipropifenona (NAP) permite separar ambas micobacterias[87].

Los métodos basados en la amplificación genómica (PCR, LCR [Ligase chain reaction], reverso-transcriptasa, Q-β replicasa) tienen la capacidad de ofrecer diagnósticos específicos en el día. Estas técnicas permiten detectar 10 bacilos por ml, en comparación con los 10.000 bacilos por ml que son necesarios para obtener una baciloscopia positiva y que, en ocasiones, representan poblaciones difíciles de alcanzar en algunas muestras clínicas, como los líquidos orgánicos originariamente estériles[82,88-91].

Otros estudios, como el análisis de RFLP (Restriction-fragment-length polymorphism) sirven para la identificación de cepas de *M. tuberculosis* y son de utilidad, tanto para confirmar los brotes de tuberculosis de reciente transmisión como para la toma de decisiones clínicas en estos pacientes. Así, cuando la baciloscopia es negativa y los hallazgos clínicos no son sugestivos de tuberculosis, la posibilidad de contaminación cruzada con otras muestras puede ser evaluada con esta técnica en ambas muestras. Si los patrones de RFLP son indénticos sugieren una fuerte contaminación cruzada[92].

Con respecto a los exámenes histológicos, se debe tener presente que, en estos pacientes, debido a la inmunodeficiencia que presentan, la histología no siempre es muy típica. Así, a veces los granulomas no están bien formados y, por tanto, no revelan necrosis caseosa, incluso pueden no estar presentes con una frecuencia estimada que varía entre un 17 y un 38%[2,93]. Por esta razón se debe proceder siempre a los estudios microbiológicos para confirmar el diagnóstico de TB.

Diagnóstico según la localización

Localización pulmonar

Al considerar el diagnóstico de la tuberculosis según su localización encontramos que en la enfermedad tuberculosa pulmonar el diagnóstico de sospecha se basa en el patrón radiológico y en el análisis microbiológico de secreciones respiratorias. En esta forma de presentación de la TB en los pacientes infectados por el VIH, cuando la inmunidad celular aún está conservada, el patrón radiológico se asemeja al clásico ya descrito. En esta situación, al comparar radiografías de tórax de pacientes seropositivos para el VIH frente a seronegativos, no se observan diferencias significativas en cuanto a infiltrados focales, cavitación, infiltrados difusos y patrón miliar[3,22].

Por el contrario, en pacientes en situación de avanzada inmunodeficiencia, el patrón radiológico es similar al de la TB primaria, con presencia de infiltrados intersticiales o intersticioalveolares difusos o de predominio en campos inferiores, derrame pleural y adenopatías hiliomediastínicas (fig. 6); las pautas típicas de reactivación son raras[22,23,28,56,94].

También comentaremos que en estos pacientes se han obtenido casos de TB pulmonar con radiografía de tórax normal con una frecuencia que puede alcanzar el 33% de los casos, sobre todo en las situaciones en las que las poblaciones linfocitarias CD4 se sitúan por debajo de 200 cel/μl[24]. El diagnóstico, en estas condiciones, requiere un elevado índice de sospecha.

Al analizar la relación existente entre los diversos patrones radiológicos (presentación radiológica de la TB pulmonar que diferencia entre típico como aquel patrón característico de TB posprimaria y atípico como el no característico del anterior) y el grado de inmunodeficiencia (representado por el recuento de poblaciones linfocitarias CD4), es sabido que la presentación radio-

Fig. 6. Radiografía de tórax. Adenopatías intratorácicas. Infiltrados difusos y nodulares.

lógica atípica se asocia con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 cel/µl, mientras que la presentación típica con recuentos de poblaciones linfocitarias superiores a 200 cel/µl[22,38,57].

En cuanto a los hallazgos radiológicos, como la adenopatía intratorácica, el derrame pleural y la cavitación, tienen un gran valor de sospecha diagnóstica en los pacientes con TB pulmonar infectados por el VIH, ya que dichos hallazgos suelen ser anómalos en otras entidades oportunistas. Así, las adenopatías hiliares, la clínica de más de una semana de evolución y la ausencia de hipoxemia son datos sugestivos de TB en el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades oportunistas[95].

Cuando se observa una cavitación, la TB pulmonar se diagnostica rápidamente por baciloscopia de esputo, que resulta positiva en la mayoría de los casos (hasta en un 98%) principalmente si se analiza más de una muestra[96,97]. Por supuesto, el valor de esta prueba variará según el estado inmunológico del paciente y su rentabilidad será mayor cuanto más inmunocompetente sea éste, oscilando el porcentaje de positividad entre un 31 y un 82%[3,30,51,54,55,98,99].

El hecho de que el esputo resulte típicamente negativo en la TB pulmonar no cavitaria, y que en las fases avanzadas de la infección por VIH esta forma de presentación sea la más común en cuanto a la localización pulmonar de la enfermedad, prueban la importante dificultad diagnóstica en esta población. Así, en un estudio llevado a cabo con pacientes diagnosticados de TB e infección por el VIH en estadio avanzado[98] se encontró una baja frecuencia de positividades en el esputo, que era superior a la esperable teniendo en cuenta que en su mayoría el patrón radiológico era de presentación no cavitada.

En aquellos casos en los que, por diferentes motivos, no se puede obtener una muestra adecuada de esputo para su análisis microbiológico, es preciso inducirlo con solución salina hipertónica nebulizada e incluso, si fracasa este método, se debe practicar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial para el estudio microbiológico e histopatológico de muestras respiratorias. En estas situaciones puede demostrarse la frecuencia de bacilos con una frecuencia que fluctúa entre un 10-20 y un 10-39% de los casos, y cultivos positivos en el 52-89 y 42-70%, respectivamente; se han descrito granulomas con una frecuencia aproximada del 19%[51,55,100].

Localización extrapulmonar

Tuberculosis ganglionar

En lo referente a los aspectos diagnósticos de otras localizaciones de la enfermedad tuberculosa distintas a la pulmonar encontramos que, en la TB ganglionar –la cual supone la forma más habitual de presentación extrapulmonar de estos pacientes–, la baciloscopia del aspirado por punción-aspiración con aguja fina es positiva en el 67-90% de los pacientes. En caso de que ésta resultase negativa se debe proceder a la biopsia ganglionar[25,58].

Aunque en la mayoría de las ocasiones el estudio histológico revela la presencia de granulomas, es conveniente recalcar que su ausencia no es excluyente de enfermedad tuberculosa. En este sentido, hasta un tercio de los pacientes que tienen cultivos positivos de TB ganglionar expresan hallazgos inespecíficos en los exámenes histopatológicos[34,61].

Además, es fundamental subrayar que no es excepcional que los pacientes infectados por el VIH con afección tuberculosa ganglionar presenten una localización intratorácica y/o intraabdominal de la enfermedad. Así, para iniciar el tratamiento tuberculostático de forma empírica –pero no patognomónica–, se puede considerar suficiente la existencia de adenopatías intratorácicas de baja densidad en la tomografía computarizada[101], mientras que la presencia de una baja o difusa atenuación central en las adenopatías intraabdominales se considera más característica de la enfermedad tuberculosa, en comparación con la producida por otras micobacterias, como la infección por *M. avium complex*[76].

También comentaremos que, en estos pacientes, las adenopatías abdominales constituyen un buen marcador de infección TB diseminada y obligan a una búsqueda exhaustiva de esta enfermedad; principalmente mediante biopsia ganglionar periférica, ya que suele ser común la presencia de adenopatías periféricas y abdominales simultáneas[52].

Sistema nervioso central

En general, la baciloscopia es negativa en los pacientes con afección neurológica, y en casi la mitad de estos casos se acompaña de otras alteraciones en relación con la enfermedad tuberculosa como, por ejemplo, la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax[25,64]. Las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada, pueden ser normales o revelar, entre otros procesos menos usuales, hidrocefalia (45% de los casos)[64]. Por lo común, la meningitis tuberculosa en los pacientes infectados por el VIH responde bien al tratamiento tuberculostático convencional[102].

En cuanto a la afección neurológica en estos pacientes, se han descrito abscesos tuberculosos y tuberculomas cerebrales que habitualmente captan contraste o exhiben imágenes hipodensas en la tomografía computarizada. En estos casos, el diagnóstico diferencial con otros procesos oportunistas resulta muy difícil y, con frecuencia, se necesita una biopsia con el fin de obtener una muestra para la realización de estudios microbioló-

gicos e histopatológicos, y así establecer un diagnóstico definitivo[103,104].

Médula ósea

En los pacientes con infección por el VIH que presentan afección tuberculosa en la médula ósea, el diagnóstico se basa en el hallazgo de granulomas y/o la presencia del bacilo tuberculoso en la biopsia de médula ósea. Según las series analizadas, esta localización se ha evidenciado en hasta un 67% de las muestras de biopsia con inflamación granulomatosa y cultivo positivo para *M. tuberculosis*[25]. En otros estudios se encuentran entre un 6 y un 11% de cultivos positivos para *M. tuberculosis*[28,55].

Otras localizaciones

Otras localizaciones de la enfermedad tuberculosa en pacientes infectados por el VIH requieren, como las ya comentadas, la sospecha clínica inicial de la localización de la TB seguida de la adquisición de muestras biológicas para efectuar los estudios microbiológicos y/o histopatológicos pertinentes y establecer, así, un diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Finalmente, en autopsias de estos pacientes se han encontrado cuadros histológicos que recuerdan a los descritos en el pasado, como TB generalizada no reactiva o septicemia aguda tuberculosa. Esta forma se caracteriza por una evolución clínica de curso fulminante, con lesiones histológicas de necrosis granular, que contienen restos nucleares y numerosos bacilos[49].

Bibliografía

1. Pitchenik AE, Cole C, Rusell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitians patients in South Florida. Ann Inter Med 1984;101:641-5.
2. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T,Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunopdeficiency syndrome (AIDS). JAMA 1986;256:362-6.
3. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis 1990;162:8-12.
4. Murray JF. Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. Respiration 1990;57:210-20.
5. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. Ann Intern Med 1990;113:89-91.
6. Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. N Engl J Med 1992;326:703-5.
7. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1993;148:1292-7.
8. Martínez Vázquez JM, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gómez E. Tuberculosis e infección por VIH: epidemiología. An Med Interna (Madrid) 1997;14:253-6.
9. Martínez Vázquez JM, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gómez E. Tuberculosis e infección por VIH: patogenia. An Med Interna (Madrid) 1997;14:310-6.
10. Martínez Vázquez JM, Cabarcos Ortíz de Barrón A, Barrio Gómez E. Tuberculosis e infección por VIH: de la clínica a la prevención. An Med Interna (Madrid) 1997;14:363-8.
11. Styblo K. Erradicación de la tuberculosis en los países desarrollados en la era del virus de la inmunodeficiencia humana. Bol Un Int Tuberc Enf Resp 1989;64:60-7.
12. World Health Organization. Global programme on AIDS and tuberculosis programme. Weekly Epidemiol Rec 1989;64:125-32.
13. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. Clin Infect Dis 1996;22:683-704.
14. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;324:1644-50.
15. Rieder HL, Snider DE. Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1986;90:469-70.
16. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. Am Rev Respir Dis 1991;144:745-9.
17. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, Dahdouh A, Landesman SH, Suster B. HIV prevalence, immunosuppresion, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. AIDS 1991;5:399-405.
18. Zolopa AR, Hahn JA, Gorter R, Miranda J, Wlodarczyk D, Peterson J, et al. HIV and Tuberculosis infection in San Francisco´s homeless adults. Prevalence and risk factors in a representative sample. JAMA 1994;272:455-61.
19. Di Perri G, Danzi M CH, De Checchi G, Pizzighella S, Solbiati M. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet 1989;23:1502-4.
20. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug user with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545-50.
21. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1137-44.
22. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. Scand J Infect Dis 1999;31:387-91.
23. Pitchenik AE, Runbinson HA. The Radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and Pre-AIDS. Am Rev Respir Dis 1985;131: 393-6.
24. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Pulmonary tuberculosis with normal radiographs in HIV-immunodeficient patients. AIDS 1999;13:1146-7.
25. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Medicine (Baltimore) 1991;70:384-97.
26. Canueto Quintero J, Bascuñana Quirell A, Vergara de Campos A, Torres-Tortosa M, Escribano Moriana JC, Sánchez Porto A, et al. Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar/diseminada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz. Rev Clin Esp 1994;194:87-97.
27. Cárcaba V, Cartón JA, Morís J, García Amorin Z, García Clement M, Rodríguez Junquera M, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. Rev Clin Esp 1993;193:12-6.
28. Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echemberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy and survival. Am Rev Respir Dis 1987;136:570-4.
29. Navarro V, Guix J, Bernacer B, Nieto A, Borras R, Ferrer C, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio prospectivo de 215 pacientes. Rev Clin Esp 1993;192:315-20.
30. Pitchenik AE, Burr J, Suárez M, Fertel D, González G, Moas C. Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. A prospective study. Am Rev Respir Dis 1987;135:875-9.

31. Romero J, Roca JJ, Palau E, Santillana T, de la Torre F. Características de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991;9:38-45.
32. Vieira J, Frank E, Spira TJ, Landesman SH. Acquired immune deficiency in Haitians. Opportunistic infections in previouly healthy Haitian immigrants. N Engl J Med 1983;308:125-9.
33. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Carballo Arceo E, Sánchez Leira J, Pérez del Molino ML, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Presentación clínica y diagnóstico. An Med Interna (Madrid) 1998;15:415-20.
34. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: manifestaciones clínicas y rendimiento de procedimientos diagnósticos según las distintas formas de localización de la enfermedad. An Med Interna (Madrid) 2000;17:13-8.
35. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frecuency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia with tuberculosis in an area endemic for AIDS. Am Rev Respir Dis 1989;140:1611-3.
36. Stoneburner R, Laroche E, Prevots R, Singh T, Blum S, Terry P, et al. Survival in a cohort of human immunodeficiency virus-infected tuberculosis patients in New York City. Implications for the expansion of the AIDS case definition. Arch Intern Med 1992;152:2033-7.
37. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41:1-19.
38. Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1995;107:74-80.
39. 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;117:184-90.
40. Curtis JR, Hooton TM, Nolan ChM. New developments in tuberculosis and HIV infection: an opportunity for prevention. J Gen Inter Med 1994;9:286-94.
41. Hopewell PC. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. Semin Respir Infect 1989;4:111-22.
42. Davis SD, Yankelevitz DF, Williams T, Henschke CI. Pulmonary tuberculosis in immunocompromised hosts: epidemiological, clinical, and radiological assessment. Semin Roentgenol 1993;28:119-30.
43. Miró JM, Buira E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1994;102:566-70.
44. Chaisson RE, Slutkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1989;159:96-100.
45. Vidal Pla R, de Gracia Roldán J. Tuberculosis y SIDA. Medicine (Madrid) 1989;31:1265-70.
46. Cosín J, Martín-Scarpa C, Menárguez J, Bouza E, y Grupo de Trabajo sobre SIDA del Hospital Provincial de Madrid. SIDA y tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 1987;5:74-9.
47. Bouza E, Martín-Scapa C, Bernaldo de Quirós JCL, Martínez-Hernández D, Menarguez J, Gómez-Rodrigo J, et al. High Prevalence of Tuberculosis in AIDS Patients in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:785-8.
48. Echevarría S, Martínez J, Fariñas 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;192:274-9.
49. Hill AR, Premkumar S, Brustein S, Vaidya K, Powell S, Li PW, et al. Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. Am Rev Respir Dis 1991;144:1164-70.
50. Soriano V, Ortega A, González-Lahoz J. La tuberculosis del SIDA: ¿una nueva tuberculosis? An Med Intern (Madrid) 1992;9:315-7.
51. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Eedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1990;89:451-6.
52. Laguna Cuesta F, Chimeno Herrero CP, García Aguado C, Matínez Fernández J, González Lahoz J, Ortega Calderón A. Tuberculosis e infección por VIH: estudio de 50 casos. Rev Clin Esp 1989;184:230-3.
53. Laguna F, Adrados M, Díaz F, Martínez R, García Aguado C, Puente S, et al. AIDS and tuberculosis in Spain. A report of 140 cases. J Infect 1991;23:139-44.
54. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1989;149:2201-5.
55. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;324:289-94.
56. Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. Chest 1991;99;123-7.
57. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree human immunodeficiency virus-related immunosuppression. Clin Infect Dis 1997;25:242-6.
58. Barnes PF, Le HQ, Davidson PT. Tuberculosis en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin North Am (Ed Esp) 1993;6:1435-54.
59. Cosín J, Martín-Scarpa MC, Gómez-Rodrigo J, Picatoste J, Pasquau F, Cotés C, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Revisión de 48 casos. Rev Clin Esp 1988;183:9-14.
60. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB. Comparison of mycobacterial limphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. Clin Infect Dis 1992;15:601-5.
61. Hewlett D, Duncanson FP, Jagadha V, Lieberman J, Lenox TH, Wormser GP. Lymphadenopathy in an inner-city population consisting principally of intravenous drug abusers with suspected acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1988;137:1275-9.
62. Antonucci G, Girardi E, Armignacco O, Salmaso S, Ippolito G, and the Gruppo Italiano di Studio Tuberculosi e AIDS. Tuberculosis in HIV-infected subjects in Italy: a multicentre study. AIDS 1992;6:1007-13.
63. Dronda F, Chaves F, González López A, Catalán S, Fernández González F. Bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc)1993;101:534-7.
64. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992;326:668-72.
65. Taelman H, Batungwanayo, Clerinx J, Kagame A, Bogaerts J. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus [carta]. N Engl J Med 1992;327:1171.
66. López MT, Lluch M, Fernández-Solá J, Coca A, Urbano-Márquez A. Meningitis tuberculosa de presentación atípica en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1992;98:543-44.
67. Bascuñana A, Torres Tortosa M, Pérez Pérez M, López Cano A, Rendón P, Pérez Millán E. Abcesos abdominales tuberculosos en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de cinco casos. Med Clin (Barc) 1990;95:259-61.
68. Boix V, Portilla J. Pancreas e infección por VIH [editorial]. Med Clin (Barc) 1994;102:294-6.
69. Lupatkin H, Brau N, Flomenber P, Simberkoff MS. Tuberculous abscesses in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1992;14:1040-4.
70. Soriano V, Tor J, Doménech E, Gabarre E, Muga R, Inaraja L, et al. Tuberculosis abdominal en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 1991;97:121-4.
71. Wolff MJ, Bitran J, Northland RG, Levy IL. Splenic abscsses due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. Rev Infect Dis 1991;13:373-5.
72. Aguirrebengoa L, Montejo M, Urkijo JC, Urra E, Gutiérrez A, Mendoza F, et al. Tuberculosis y SIDA. Estudio de 54 pacientes. Enf Infect Microbiol 1991;9:399-404.
73. España Yandiola PP, Mayo Suárez J, Salinas Solano C, Oribe Ibañez M, Aguirregomoscorta Urquijo JI, Capelastegui Saiz A.

Tuberculosis e infección por VIH. Análisis de 36 casos. Arch Bronconeumol 1991;27:197-201.
74. Supervía A, Campodarve Y, Shaat M, Mellibovsky L, Cladellas M, Bruguera J. Pericarditis tuberculosa como primera manifestación de SIDA. Indicación de la pericardiocentesis diagnóstica. Rev Clin Esp 1993;192:150-1.
75. Gachot B, Wolff M, Clair B, Regnier B. Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Intensive Care Med 1900;16:491-3.
76. Pitchenik AE, Fertel D. Tuberculosis y enfermedad micobacteriana no tuberculosa. Med Clin North Am (ed esp) 1992;1:115-63.
77. Flora GS, Modilevsky T, Antoniskis D, Barnes PF. Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1990;98:1056-59.
78. Centers for Disease Control. Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Ann Intern Med 1987;106:254-6.
79. Yates MD, Pozniak A, Grange JM. Isolation of mycobacteria from patients seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV) in south east England: 1984-92. Thorax 1993;48:990-5.
80. Santos Gil Y, Jaras Hernández MJ, Sánchez Molini P, García Monzón C, Del Arco Galán C. Afección hepática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de cien biopsias. Rev Clin Esp 1993;193:115-8.
81. Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1990;150:333-6.
82. Gómez JL. El diagnóstico de la tuberculosis. *De rerum harmonicarum* entre la clínica y el laboratorio. Rev Clin Esp 1997; 197:144-7.
83. Recomendaciones del Consejo Asesor Clinico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tuberculosis e infección por VIH. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995; p. 1-12.
84. Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C, Nguyen S, Pierre C, Bartoli M, et al. Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical pratice evaluation. Lancet 1991;338:364-6.
85. Dutt AK. Tuberculosis: recent developments. Semin Respir Infect 1994;9:59-61.
86. Caminero Luna JA. Diagnóstico serológico de la tuberculosis y otras micobacteriosis. Consideraciones generales. Med Clin (Barc) 1990;94:187-95.
87. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. *Mycobacterium*. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isemberg HD, Shadomy HJ, editors, Manual of Clinical Microbiology. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991; p. 304-39.
88. Beige J, Lokies J, Schaberg T, Finckh U, Fisher M, Mauch H, et al. Clinical evaluation of a Mycobacterium tuberculosis PCR Assay. J Clin Microbiol 1995;33:90-5.
89. Miller N, Hernández SG, Clery TS. Evaluation of Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test and PCR for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens. J Clin Microbiol 1994;32:393-7.
90. An Q, Buxton D, Hendricks A, Robinson L, Shah J, Lu L, et al. Comparison of amplified Qβ replicase and PCR assays for detection of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1995;33:860-7.
91. Winn-Deen ES, Batt CA, Wiedmann M. Non-radioactive detection of *Mycobacterium tuberculosis* LCR products in a microtitre plate format. Moll Cell Probes 1993;7:179-86.
92. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999;340:367-73.
93. Ducanson FP, Hewlett D, Maayan S, Estepan H, Perla EN, McLean T, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in the acquired immunodeficiency syndrome. A review of 14 patients. Tubercle 1986;67:295-392.
94. Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. Clin Radiol 1992;46:387-90.
95. Supervia Caparros A, Miguez Maso S, Galofre Álvaro N, Knobel Freud H, Currull Serrano V, Sanjuas Benito C. Rendimiento de la fibrobroncoscopia y factores predictivos clínicos, analíticos y radiológicos en el diagnóstico etiológico de la patología pulmonar en pacientes con infección por VIH. An Med Interna (Madrid) 1993;10:532-6.
96. Barnes PF, Verdegem TD, Vachon LA, Leedom JM, Overturf GD. Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test. Chest 1988;94:316-20.
97. Lipsky BJ, Gates J, Tenover FC, Plorde JJ. Factors affecting the clinical value for acid-fast bacilli. Rev Infect Dis 1984;6:214-22.
98. Klein NC, Duncanson FP, Lenox III TH, Pitta A, Cohen SC, Wormser P. Use of mycobacterial smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients. Chest 1989; 95:1190-92.
99. Louie E, Rice LB, Holzman RS. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1986;90:542-5.
100. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, Smith RL, Lewis ML. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. Chest 1992;102: 143-6.
101. Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, McGuinnes G, Rom WN. Intratoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1993;103:1433-7.
102. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1988;318:1439-48.
103. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome ands Its related complex. Ann Intern Med 1986;105:210-3.
104. Martínez Lacasa JT, Burillo J, Niubó R, Rufi G, Podzamczer D, Mariscal A, et al. Tuberculoma cerebral. A propósito de ocho casos. Med Clin (Barc) 1991;97:218-23.