

## Infeción por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dr. José Juan Morales-Aguirre, Dra. María Elena Ornelas-Carsolio, Dr. Demóstenes Gómez-Barreto

---

*Departamento de Infectología y Epidemiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.*

### Resumen

La tuberculosis (Tb) es la infección más frecuentemente observada en el mundo en personas infectadas y no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo de hasta 50 veces más de desarrollar Tb, y se calcula que del total de personas infectadas por Tb en el mundo, 8% están co-infectadas por VIH. En pacientes con CD4 mayor de 15%, las manifestaciones clínicas no difieren de las observadas en las personas no infectadas por VIH, pero en aquellos que presentan inmunosupresión grave las manifestaciones clínicas pueden no ser tan evidentes debido a la pobre respuesta inflamatoria. Por otra parte, los pacientes VIH+ co-infectados con Tb tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves, recaídas, infección por cepas multirresistentes, mayor frecuencia de reacciones adversas a los antituberculosos y secundariamente mayor mortalidad. Es por ello importante que en los pacientes infectados por VIH se identifiquen factores de riesgo para Tb y se instauren profilaxis oportunamente, ya que está plenamente demostrada la eficacia de los diversos esquemas de profilaxis contra Tb.

Este artículo pretende dar un panorama general de la infección por micobacterias tuberculosas en pacientes infectados por VIH.

**Palabras clave.** Tuberculosis; virus de la inmunodeficiencia en; *Mycobacterium tuberculosis*.

---

Solicitud de sobretiros: Dr. José Juan Morales Aguirre, Departamento de Infectología y Epidemiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 10-03-2003.

Fecha de aprobación: 30-10-2003.

## Epidemiología

### *Epidemiología en el mundo*

La tuberculosis (Tb) es la infección oportunista grave más frecuente en todo el mundo, afectando especialmente a países africanos y asiáticos. Cada año se reportan 8 a 10 millones de casos nuevos de Tb y 2 millones de muertes en la población en general.<sup>1,2</sup> Se considera que un tercio de la población mundial (1 700 millones de individuos) tienen una infección latente. Con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha observado un incremento de casos de Tb pulmonar y extrapulmonar.<sup>3</sup> calculándose que de los 8.8 millones de casos de Tb observados en el mundo en 1995 y de los 7.9 millones de casos en 1997, cerca de 740 000 (8.4%) y 640 000 (8%) respectivamente, presentaban infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>4</sup> Una consecuencia del resurgimiento de la Tb ha sido la aparición de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente, la cual se define como resistencia

a por lo menos isoniacida y rifampicina, habiéndose reportado varios brotes por estas cepas en personas co-infectadas por VIH.<sup>5-8</sup> La incidencia de Tb en personas adultas seronegativas es de 1.7 a 7.9 casos por 100 personas/año, mientras que la incidencia en pacientes co-infectados por Tb y VIH se desconoce.<sup>9</sup> Estudios realizados en niños muestran que la infección por *M. tuberculosis* es más frecuente en niños infectados por VIH; así en un estudio realizado en Nueva York, se observó una incidencia de Tb en niños VIH positivos de 0.6 y en niños VIH negativos de 0.2 casos por 100 niños/año. De esta manera, 3% de niños infectados por VIH desarrollaron Tb y en los niños VIH negativos sólo se observó en 0.5%.<sup>10</sup> En Estados Unidos de América (EUA), se observó un incremento de casos de Tb en niños durante el período de 1985-1992;<sup>2</sup> posteriormente, hubo una disminución en el número de casos con 1 708 casos en 1992 y 1 372 casos en 1996.<sup>11,12</sup> De los casos acumulados de infección por VIH hasta junio

**Cuadro 1. Sero-prevalencia de VIH entre pacientes con tuberculosis en el mundo**

<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>VIH %</b>	<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>VIH %</b>
<b>África</b>			<b>América</b>		
Burundi	1985-86	55	Argentina	1995	2.2
Costa de Marfil	1989-90	40	Brasil (Río de Janeiro)	1995-98	35.6
Kenia	1990	27	Brasil	1991	3
Zaire	1990	20	El Salvador	1996	2.8
Zambia	1988-90	60	Guatemala	2000	8
<b>Asia</b>			Honduras	2001	8
Hong Kong	1985-91	0	<b>México</b>	1990-94	3.1
TamilNadu, La India	1991-92	1	<b>México</b>	1991	5
			Nicaragua	1999	0.8
			New York, USA	1997	26
			Uruguay	1997	0.7
			Haití	1990	57

Fuente: Piot R, Merson MH. Perspectivas globales sobre la infección por VIH y el SIDA. En: Mandell, Douglas y Bennett, editores. Enfermedades Infecciosas principios y práctica. Ed Panamericana; 1997. p.1288-308.  
Fuente: Regional Program on AIDS/STD, Panamerican Health Organization. Washington: Surveillance of AIDS in the Americas, Biannual Report June; 2002.

de 1997 se realizó el diagnóstico de Tb en 1.1% en los menores de cinco años, en 2% en niños de 6 a 12 años, en 3.8% en adolescentes de 13 a 19 años y en 5.6% en adultos mayores de 19 años; se considera que estas cifras son bajas ya que el diagnóstico de Tb se realizó en etapas tempranas de la enfermedad por VIH, así la frecuencia de Tb en casos de VIH más avanzados se desconoce.<sup>13</sup>

En países en vías de desarrollo, la incidencia de Tb es mucho mayor y para algunos países africanos es de 650 casos por 100 000 personas por año,<sup>14</sup> esto contrasta con una incidencia anual en EUA de 7.4 casos por 100 000 personas.<sup>9,15</sup>

En el cuadro 1 se muestra la prevalencia de VIH en pacientes infectados por Tb en algunas regiones del mundo.

### *Epidemiología en México*

Existen pocos estudios publicados sobre la situación de la Tb en México; además, la información no es consistente y no es posible obtener datos sobre las tendencias epidemiológicas de esta entidad. En estudios en poblaciones no infectadas por VIH realizados en escolares, Izaguirre y col.<sup>16</sup> en 1961 reportaron una prevalencia de 10%, Cárdenas y col.<sup>17</sup> en Guerrero en 1987 reportaron una prevalencia de 2.5% así como Mercado y col.<sup>18</sup> en Jalisco observaron una prevalencia del 6.3%, con una variación entre los que tienen antecedente de aplicación de BCG (7.4%) y los que no la tienen (4.5%). Por otra parte, la tasa anual de Tb durante el período de 1996 al año 2000 reportada por la Dirección General de Epidemiología (DGE) fue de aproximadamente 15 casos por 100 000 habitantes.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en una serie de 190 casos acumulados de niños infectados por VIH hasta el año 2000, se observaron 34 casos de Tb que correspondieron a una proporción de 18% y de un total de 311 casos de Tb acumulados en diez años (1990-2000), 24 pacientes presentaron co-infección con VIH (7.1%) (datos de los autores aún no publicados).

### *Mortalidad*

El riesgo de muerte en pacientes co-infectados por VIH y Tb es el doble del observado en pacientes no infectados por VIH, siendo el grado de inmunosupresión el predictor más importante de la supervivencia en pacientes VIH positivos.<sup>10,18</sup> Se ha observado una mayor mortalidad en pacientes con niveles elevados de neopterinina (>14 ng/mL), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ) (>de 6.5 ng/mL) y respuesta anérgica a la prueba de tuberculina; las citocinas mencionadas se encuentran elevadas con más frecuencia en pacientes con tratamientos antifímicos que no contienen rifampicina. Estos esquemas sin rifampicina han mostrado tener mayor riesgo de mortalidad y reacciones adversas; de esta manera, en un estudio se observó un riesgo relativo (RR) de 6.3 para mortalidad y de 13 para reacciones adversas en pacientes con esquemas que contenían estreptomycin, isoniacida y tiacetazona *versus* rifampicina, isoniacida y pirazinamida.<sup>19</sup>

La mortalidad en niños co-infectados por VIH y *M. tuberculosis* en África es de 21 a 24%.<sup>20,21</sup>

Para el año 1982 en la República Mexicana, la Tb ocupó el tercer lugar como causa de mortalidad.<sup>22</sup> La tasa de mortalidad en México en 1992 fue de 5.8/100 000 habitantes.<sup>23,24</sup> Larraza y Ondarza<sup>25</sup> en un estudio realizado en autopsias en el Hospital General de México durante el lapso de 1976-1980, reportaron una frecuencia de Tb de 9.34%.

### *Patogénesis*

#### *Interacción entre M. tuberculosis y el VIH*

Se sabe que uno de los blancos principales en la infección por VIH son los linfocitos CD4. Por otro lado, hay que considerar que estas células están involucradas en los mecanismos de defensa inmune contra *M. tuberculosis*;<sup>25</sup> en las personas infectadas por VIH, estas células están afectadas con disminución en su número y función, los linfocitos Th-1 producen interferón  $\alpha$  y esto es importante en los mecanismos de defensa contra

infecciones por micobacterias. Así se ha observado que los niños con defectos en la producción de interferón  $\alpha$  desarrollan formas graves y fatales de Tb.<sup>26</sup> Se ha observado que el interferón  $\alpha$ , que es esencial para la inhibición de la replicación de los bacilos en el medio intracelular de los macrófagos, se encuentra en bajas concentraciones en las personas infectadas por VIH-1 y ello incrementa el riesgo de infecciones por *M. tuberculosis*.<sup>27</sup> En estudios realizados con linfocitos periféricos de pacientes co-infectados por VIH y Tb, que se exponen a *M. tuberculosis in vitro*, se observó que estos producen menos interferón  $\alpha$  y similares cantidades de interleucinas 4 y 10, comparado con linfocitos de pacientes infectados por VIH pero sin infección por Tb;<sup>28</sup> estos estudios sugieren que la respuesta de los linfocitos Th-1 está disminuida en pacientes infectados por VIH, contribuyendo a la mayor susceptibilidad a infectarse por Tb, igualmente la infección por Tb puede afectar la evolución de la infección por VIH en forma desfavorable, ya que se ha demostrado que incrementa la replicación viral por medio de una elevación en la producción de FNT  $\alpha$ , interleucina 1 e interleucina 6, acelerando la replicación viral del VIH.<sup>29-31</sup> En un estudio, la exposición de macrófagos alveolares y linfocitos de pacientes infectados por VIH a *M. tuberculosis in vitro*, se observó incremento en la replicación del VIH.<sup>32,33</sup> También se ha observado que el líquido pleural de pacientes con Tb, incrementa la replicación del VIH en linfocitos activados;<sup>30</sup> por lo tanto la infección por Tb en pacientes infectados con VIH provoca que el curso de la infección por VIH se acelere.<sup>34,35</sup>

Las personas VIH negativas con Tb latente almacenan bacilos viables y tienen un riesgo de 10% de desarrollar Tb durante toda su vida; mientras que en personas VIH positivas y co-infectadas por *M. tuberculosis*, el riesgo es mucho mayor y varía de 2.5 a 15% por cada año de vida, por lo que el riesgo de desarrollar Tb en este grupo es de 25 a 50 veces mayor que en personas sin infección por VIH.<sup>35,39</sup> Aunque es difícil diferenciar entre infección primaria y reactivación, la mayor parte de los casos de Tb en niños infectados por VIH

probablemente sean infecciones primarias.<sup>40</sup> Estudios previos realizados en adultos, sugirieron que 90% de los casos de Tb ocurrían por reactivación, pero estudios recientes utilizando el análisis FPLP (*Restriction-Fragment Length Polymorphism analysis*) muestra que hasta la mitad de los casos de Tb en pacientes VIH positivos y negativos son de transmisión reciente.<sup>41,42</sup>

### Co-infección por VIH y Tb. ¿Qué tan contagioso es el paciente VIH +?

Existe poca información acerca de la contagiosidad de *M. tuberculosis* en adultos co-infectados por VIH y los datos en niños son anecdóticos. Algunos estudios refieren que los pacientes no infectados por VIH son más contagiosos que los pacientes co-infectados por VIH, como lo reporta Elliot y col.<sup>42</sup> en un estudio donde 52% de contactos de pacientes con Tb VIH positivos y 71% de contactos de Tb VIH negativos desarrollaron reacción positiva a la tuberculina. Así mismo, Espinal y col.<sup>43</sup> en su estudio, observaron que 61% de contactos de los pacientes VIH positivos y 76% de contactos de pacientes VIH negativos presentaron reacción a la tuberculina (PPD) mayor de 5 mm y en este reporte el análisis multivariado demostró que menos casos de contactos de pacientes infectados por VIH, tuvieron respuesta positiva a la reacción con tuberculina, lo cual corroboró que los pacientes co-infectados por VIH y Tb tienen menos probabilidad de transmitir *M. tuberculosis* que los pacientes VIH negativos. Por otro lado, Klausner y col.<sup>44</sup> no demostraron diferencia en la transmisión de *M. tuberculosis* entre 1 200 contactos caseros de pacientes con Tb VIH positivos y negativos en Zaire.

Aunque, como se menciona en el párrafo anterior, sobre la menor contagiosidad de los pacientes VIH positivos, es importante recalcar que el contacto estrecho y continuo con pacientes co-infectados por VIH y Tb en los hospitales, pone en riesgo al personal de salud de adquirir más fácilmente *M. tuberculosis* que el personal de

salud que no atiende este tipo de pacientes.<sup>45-51</sup> En estudios realizados entre el personal de salud que atiende a pacientes VIH positivos la conversión en la prueba de tuberculina fue de 19 a 50%.<sup>47-51</sup>

### Manifestaciones clínicas

Aunque es conocido que las manifestaciones clínicas de Tb son variables y pueden incluso confundirse con otras entidades, en los pacientes co-infectados por VIH la sintomatología puede ser escasa debido a que tienen menor capacidad de respuesta inflamatoria, por lo que debe investigarse de manera intencionada esta entidad en este grupo de pacientes de reciente diagnóstico. La Tb asociada a SIDA, descrita por primera vez en pacientes haitianos con SIDA avanzado, que se caracterizaba por su localización en los campos pulmonares medios o inferiores, ausencia de cavidades en la mayor parte de los casos y una incidencia aumentada de enfermedad extrapulmonar. En consecuencia, el cuadro clínico de la Tb asociada con la infección por VIH está determinado por el grado de inmunosupresión.<sup>52</sup> Las manifestaciones clásicas que se observan en la mayoría de los casos son: fiebre, tos, dificultad respiratoria y pérdida de peso.<sup>53</sup> La infección del complejo primario usualmente no es evidente en la radiografía de tórax y la infección primaria

en la mayoría de los niños inmunocomprometidos no progresa a enfermedad. Las manifestaciones clínicas tempranas ocurren de uno a seis meses después de la infección inicial que incluyen: pérdida de peso, fiebre, tos, sudoración nocturna y escalofríos. Las manifestaciones radiográficas incluyen: linfadenopatía hiliar, mediastinal, cervical y otros ganglios, involucrando un lóbulo o segmento y ocasionalmente atelectasias o infiltrados, así como derrame pleural, lesiones cavitadas (Cuadro 2). Las manifestaciones clínicas en pacientes con Tb resistente a antifímicos son indistinguibles de aquellos con sensibilidad adecuada al manejo antifímico.

Las personas VIH positivas también pueden adquirir una nueva infección a partir de otros sujetos infectados, en estos casos el cuadro clínico consiste en una enfermedad difusa, diseminada y rápidamente progresiva que a menudo es fatal.<sup>54</sup>

El pulmón es el principal órgano afectado por *M. tuberculosis* en personas infectadas por VIH observándose en 70 a 90%.<sup>55-60</sup>

### Infección extrapulmonar por *M. tuberculosis*

La Tb extrapulmonar se presenta en 30 a 80% de los pacientes co-infectados y está en relación directa con la gravedad de la inmunosupresión.<sup>61,62</sup>

**Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de la tuberculosis activa en la infección por VIH temprana versus la infección por VIH tardía\***

Manifestación	Infección temprana	Infección tardía
Prueba de la tuberculina	Generalmente positiva	Generalmente negativa
Adenopatías	Inusual	Frecuente
Distribución pulmonar	Lóbulo superior	Lóbulos inferior y medio
Cavitación	A menudo presente	Generalmente ausente
Enfermedad extrapulmonar	10-15% de los casos	> o igual a 50% de los casos

La infección temprana puede definirse por recuentos de células CD4+ >300 células/mm<sup>3</sup> y la infección tardía <200 células/mm<sup>3</sup> (52)

En niños co-infectados con Tb y VIH, la afección extrapulmonar se acompaña de manifestaciones pulmonares en 32 a 51%,<sup>63,67</sup> mientras que en niños VIH negativos la afección pulmonar sólo se reporta en 24 a 28%.<sup>67,68</sup> Las manifestaciones extrapulmonares en pacientes con SIDA son comunes, siendo la infección diseminada y la linfadenitis los sitios de afección más comunes.<sup>62</sup>

La afección al sistema nervioso se observa en 14 a 15% en niños con VIH<sup>14,64,65,67</sup> y en los adultos se observa de 5 a 10%,<sup>69,74</sup> la afección del sistema nervioso central en adultos y niños se presenta principalmente como meningitis, aunque los tuberculomas también son comunes.<sup>75-77</sup>

La bacteriemia por *M. tuberculosis* se observa hasta en 20-40% de los pacientes adultos infectados por VIH y es rara en pacientes VIH negativos.<sup>78-81</sup>

Se han descrito afecciones a sitios poco comunes, habiéndose reportado hasta el momento seis casos de Tb miliar cutánea en adultos, sin informarse casos en niños<sup>82</sup> y la afección al oído es un evento raro reportándose en 14 de 1 204 (0.8%) de niños co-infectados.<sup>83</sup>

Las recaídas de Tb ocurren principalmente en los dos primeros años después de concluir el tratamiento, y se presenta más frecuentemente en pacientes infectados por VIH. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo relativo (RR) de 34 veces sobre los pacientes VIH negativos de presentar recaídas, favoreciendo este riesgo si el esquema no contiene rifampicina.<sup>83,84</sup> Otros investigadores no han demostrado diferencia en la proporción de recaídas entre pacientes adultos VIH positivos y negativos tratados con esquemas de seis meses que contengan rifampicina.<sup>85</sup> Entre los factores de riesgo asociados a recaída se reportan: esquemas con rifampicina menor de nueve meses, cuentas bajas de células CD4 al inicio del tratamiento y poco apego al tratamiento antifímico.<sup>18,72</sup>

## Diagnóstico

En toda sospecha de infección por *M. tuberculosis* se deben considerar los aspectos epidemiológicos,

clínicos y radiológicos. El diagnóstico es difícil de confirmar por cultivo, por lo que en la mayoría de los casos se proporcionará tratamiento a pacientes con la simple sospecha. Es importante diferenciar entre infección y enfermedad; la infección se define como la presencia de *M. tuberculosis* sin manifestaciones clínicas ni radiológicas y el diagnóstico se realiza por medio de la prueba cutánea a la tuberculina (PPD), y la enfermedad se considera cuando el paciente presenta signos y síntomas secundarios o manifestaciones radiológicas, en este caso es posible que los pacientes no presenten positiva la prueba al PPD debido a la falla inmunológica secundaria a la infección por VIH.

La Tb latente o infección se diagnostica por medio de la prueba cutánea con tuberculina o prueba de Mantoux, aplicándose 5U de un derivado de proteína purificada (PPD) por vía intradérmica y se realiza la lectura (se mide el tamaño de la induración) a las 48-72 horas. En pacientes infectados por VIH, una induración de 5 mm o más se considera positiva. Si los pacientes presentan una reacción de menos de 5 mm e historia de exposición a un caso de Tb se deberán realizar estudios seriados de PPD al menos cada tres meses.<sup>86</sup> La prueba de tuberculina se debe aplicar en cuanto se diagnostique la infección por VIH, también se debe repetir en aquellos pacientes que inicialmente estaban negativos al PPD y se sospecha tendrán reconstitución inmune por el tratamiento antirretroviral altamente activo, que se define como aquel que contiene un inhibidor de proteasa (IP) (ej. ritonavir) o un análogo no nucleósido (ej. efavirenz), cualquiera de éstos asociado a dos análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa.<sup>87</sup> Debe tenerse en mente que las personas infectadas por VIH tienen resultados falsos negativos a la prueba de tuberculina a pesar de que almacenan bacilos tuberculosos, esto se debe a que la infección por VIH es causa de anergia a antígenos cutáneos. Anteriormente se sugería que la anergia se asociaba con mayor probabilidad de desarrollar Tb, pero posteriormente se demostró que esto no era así y en 1997 un grupo

de expertos recomendó no usar la anergia como criterio diagnóstico de Tb en pacientes infectados por VIH.<sup>87</sup> En cuanto a métodos diagnósticos rápidos: el cultivo mediante métodos radiométricos posee ventajas con respecto a las técnicas convencionales tradicionales, tales como mayor rapidez y la determinación más expeditiva de la susceptibilidad microbiana, y los nuevos métodos basados en la PCR tienen el potencial de proporcionar un diagnóstico micobacteriano específico en el curso de 24 horas. El diagnóstico definitivo de Tb requiere del aislamiento por cultivo de *M. tuberculosis* de expectoración, biopsia de tejido, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, orina u otras secreciones; en el caso de niños o adolescentes incapaces de tener expectoración productiva se debe recolectar líquido de aspirado gástrico, éste se debe obtener por la mañana mediante una sonda nasogástrica antes de que el niño ingiera alimentos y deambule, en el caso de Tb pulmonar se deben obtener tres muestras y cada muestra deberá cultivarse, es importante realizar tinciones con técnica de Ziehl-Neelsen o con técnica de auramina rodamina, esta última con ayuda de microscopía fluorescente, tratando de identificar la presencia de microorganismos ácido alcohol resistentes; las muestras también deben cultivarse en medios de Löwenstein-Jensen, en donde el aislamiento puede tomar hasta diez semanas usando medios sólidos y de dos a seis semanas por métodos radiométricos, los cultivos son positivos en menos de la mitad de las muestras y la identificación del cultivo será más rápida usando sondas de DNA.<sup>88-93</sup> Se debe realizar sensibilidad a antifímicos en todo aislamiento ya que se ha reportado que hasta 15 a 20% de los cultivos obtenidos en niños infectados por VIH tienen resistencia por lo menos a un antifímico.<sup>88</sup>

Las manifestaciones radiográficas son variables y no existe un patrón radiológico patognomónico de Tb, los principales hallazgos incluyen: infiltrado focal en la región hiliar o en lóbulos superiores, infiltrados multilobares, infiltrado intersticial, cavitación y adenopatía hiliar, entre otros.<sup>61,89-93</sup> Es importante mencionar que en los pacientes con

cuentas bajas de CD4+, los hallazgos pueden ser escasos o nulos, debido a la pobre respuesta inflamatoria que presentan; mientras que en los pacientes con CD4 mayores de 200/mm<sup>3</sup> los hallazgos radiográficos son habitualmente similares a los encontrados en pacientes sin infección por VIH. La adenopatía mediastinal, que es una manifestación frecuente en niños (VIH positivos y negativos), también se observa en adultos coinfectados por VIH y Tb debido a la inmadurez inmunológica secundaria al VIH.<sup>94,95</sup>

### Profilaxis

La profilaxis primaria está indicada en pacientes VIH+ con PPD mayor de 5 mm que nunca hayan recibido tratamiento contra Tb y en pacientes expuestos recientemente a casos activos de Tb. Los esquemas de tratamiento profiláctico están basados en estudios realizados en adultos; sin embargo, la Academia Americana de Pediatría, recomienda un esquema de 12 meses con isoniacida a 10 mg/kg/día (máximo 300 mg por dosis) o si se administra dos veces por semana la dosis es de 20-30 mg/kg, no excediendo de 900 mg/dosis.<sup>93,94</sup>

Los esquemas de elección para profilaxis en adultos son:

1. Isoniacida 300 mg más piridoxina 25-50 mg por día durante 9-12 meses.
2. Isoniacida 900 mg más piridoxina 100 mg dos veces por semana por nueve meses.
3. Rifampicina 600 mg/día + pirazinamida 20 mg/kg/día por dos meses.
4. Rifampicina 600 mg/día por cuatro meses.<sup>94,95</sup>

A continuación se mencionan algunos estudios que avalan el uso de profilaxis contra *M. tuberculosis*. Los esquemas de seis meses han demostrado ser efectivos. Whalen y col.<sup>96</sup> realizaron un estudio en Uganda donde administraron tres tipos de esquemas a personas con PPD+ e infección por el VIH y reportaron una reducción del riesgo de reactivación de Tb en cada uno de ellos; con isoniacida administrada por seis meses obtuvieron una reducción del riesgo en 70% de los

**Cuadro 3. Tratamiento antituberculoso en niños con VIH/SIDA**<sup>88,108,109</sup>

<b>Resistencia a antifímicos</b>	<b>Tratamiento antifímico en pacientes con VIH/SIDA</b>	<b>Observaciones</b>
Ninguna	-Iniciar: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses -Continuar: isoniacida y rifampicina por 4 a 7 meses* -Iniciar: isoniacida, pirazinamida o etambutol por 2 meses -Continuar: isoniacida más rifabutina por 4 a 7 meses	Anteriormente se consideraba que los IP o ITRNN no debían ser usados con rifampicina; sin embargo, estudios recientes reportan que la rifampicina puede ser utilizada en los siguientes casos: Paciente cuya ARV incluya efavirenz y 2 ITRAN Paciente cuya ARV incluya ritonavir y uno o más ITRAN Paciente cuya ARV incluya la combinación de 2 IP (ritonavir y saquinavir) Así mismo, anteriormente se mencionaba que la rifabutina sólo podía ser utilizada con indinavir o nelfinavir, pero no con saquinavir, ritonavir o ITRNN; sin embargo, actualmente los estudios refieren que: a) En pacientes que toman ritonavir (con o sin saquinavir) se debe reducir la dosis de rifabutina a 150 mg 2 ó 3 veces por semana b) En pacientes que toman efavirenz se debe incrementar la dosis de rifabutina a 450 ó 600 mg diario ó 600 mg dos o tres veces por semana
Isoniacida	Rifampicina, pirazinamida y etambutol por 6 a 9 meses** o rifabutina más pirazinamida y etambutol por 6 a 9 meses	Mismas observaciones que las anteriores
Rifampicina	Isoniacida, pirazinamida y etambutol por 18 a 24 meses o isoniacida, pirazinamida, estreptomycin por 2 meses e isoniacida, pirazinamida y estreptomycin por 7-10 meses	Todos los antirretrovirales pueden ser usados

ARV: terapia antirretroviral  
 IP: inhibidores de proteasa  
 ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos  
 ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos  
 \*La terapia puede ser prolongada en pacientes con respuesta lenta clínica o bacteriológica al tratamiento. Se recomienda una duración de 12 meses e pacientes con tuberculosis miliar u ósea  
 \*\*La Sociedad Americana de Tórax recomienda 6 meses de terapia y el CDC recomienda de 6 a 9 meses

pacientes, con rifampicina más isoniacida administradas por tres meses se obtuvo una reducción de 60% y con la administración de isoniacida/-rifampicina/pirazinamida por dos meses se redujo

el riesgo en 49%. En otro estudio, la profilaxis con isoniacida por seis meses bisemanal *versus* rifampicina + pirazinamida por dos meses, presentaron similar protección contra Tb con 3.8 y 5% de



eventos de Tb, respectivamente, en un seguimiento de cuatro años.<sup>97</sup> Pape y col.<sup>98</sup> reportaron una incidencia de Tb de 7.5 por 100 personas/año en aquellos que reciben placebo, comparado con 2.2 por 100 personas/año en los que recibieron isoniacida 300 mg/día por 12 meses con un RR de 3.4. En otro ensayo la administración de isoniacida 300 mg/día por seis meses en 647 pacientes, tuvieron una incidencia de Tb de 5.3 eventos por 100 personas/año en el grupo placebo y de 2.1 en el grupo en tratamiento con un RR de 2.5.

La isoniacida administrada por seis meses reduce el riesgo de reactivación por Tb en 60 a 90% en personas sin VIH.<sup>99</sup> En un análisis de *Cochrane library*, demuestra que los esquemas de isoniacida, isoniacida + rifampicina, pirazinamida + rifampicina y rifampicina + pirazinamida + isoniacida tuvieron una eficacia similar al ser aplicados como profilaxis en pacientes infectados por VIH y que tenían reacción positiva a la prueba de tuberculina, con menos eventos de muertes, con un RR de 0.77 y un intervalo de confianza (IC) 95% de 0.58-1.03, menos eventos de casos de Tb con un RR de 0.24, con un IC 95% de 0.14-0.4.<sup>100</sup>

Anteriormente, la administración de esquemas de profilaxis que contenían rifampicina estaban contraindicados si el paciente estaba recibiendo tratamiento antirretroviral que incluyera IP o inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos

(ITRNN) y se debía sustituir por rifabutin;<sup>94</sup> sin embargo, datos recientemente publicados indican que es posible la administración de rifampicina en pacientes que reciben terapia antirretroviral y sus esquemas contienen ritonavir o efavirenz.

### Tratamiento

En pacientes adultos infectados por VIH, el tratamiento antituberculoso es similar al administrado en pacientes sanos.<sup>101,102</sup> Sin embargo, algunos estudios muestran mayor frecuencia de recaídas en pacientes adultos infectados por VIH que reciben sólo seis meses de tratamiento antifímico;<sup>103-106</sup> otros autores sugieren que en pacientes adultos co-infectados por VIH y Tb, la duración mínima del tratamiento sea de seis meses, pero si la respuesta clínica o bacteriológica es lenta entonces la terapia se administrará por nueve meses o cuatro meses después de que los cultivos sean negativos.<sup>107</sup> En síntesis, es importante reconocer que hay evidencia que con tratamientos en adultos contra Tb por seis meses en algunos pacientes muestran respuesta favorable, pero que la frecuencia de mala respuesta a estos esquemas y las recaídas favorecen el sugerir esquemas de al menos nueve meses en adultos. En niños, el tratamiento se sugiere sea por lo menos de nueve meses (Cuadro 3).<sup>88,108-112</sup>

---

## *Mycobacterium tuberculosis* IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (VIH)

Tuberculosis (Tb) is one of the most common infection observed in patients infected or not infected by HIV; HIV infected patients have a 50-fold risk than non-infected patients to develop Tb; it is worldwide estimated that 8 millions of persons are co-infected with Tb and HIV. Infected HIV patients with CD4 cells over 15% presents a clinical picture similar to non-infected cases; in severe immunodeficient patients, clinical manifestations are hidden by the poor inflammatory response. On the other hand, patients co-infected with Tb and HIV have a higher risk to develop disseminated Tb forms, relapses, to be affected by multi-drug resistant Tb, and to present adverse anti-fimic reactions. Early prophylactic management are useful to prevent Tb in HIV infected patients.

**Key words.** Tuberculosis, human immunodeficiency virus.

## Referencias

1. Glatt AE, Chirgwin K, Landesman SH. Treatment of infectious associated with HIV. *N Engl J Med* 1988; 318: 1439-48.
2. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; 257: 1055-64.
3. Smith PG, Moss AR. Epidemiology of tuberculosis. En: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington, DC: ASM Press; 1994. p. 47-59.
4. Dye CD, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. *JAMA* 1999; 282: 677-86.
5. Center for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-91.
6. Center for Disease Control and Prevention. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system-New York, 1991. *MMWR* 1992; 41: 507-9.
7. Edlin B, Tokars J, Grieco M. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-21.
8. Pearson M, Jereb J, Frieden T. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-6.
9. Kindler V, Sappino AP, Grau GE. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-40.
10. Thomas P, Bornschlegel K, Pal-Sinh T, Abrams EJ, Cervia J, Fikrig S, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-Center for Disease Control and Prevention: Tuberculosis morbidity-United States, 1997. *MMWR* 1998; 47: 253-7.
11. Exposed children in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 700-6.
12. Center for Disease Control and Prevention. Tuberculosis, morbidity- United States, 1996. *MMWR* 1997; 46: 695-700.
13. Ussery X, Valway S, McKenna M, Cauthen G. Epidemiology of tuberculosis among children in the United States: 1985 to 1994. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 697-704.
14. Schaaf HS, Geldenduyts A, Gie RR, Cotton MF. Culture positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 599-604.
15. Husson RN. Tuberculosis. En: Pizzo PA, Wilfert CM, editores. *Pediatric AIDS*. 3th ed. Baltimore MD: William and Wilkins; 1998. p. 139-56.
16. Izaguirre A, Blancarte JR, Santos C. Panorama epidemiológico de la tuberculosis pulmonar en México. *Salud Publica Mex* 1964; 6: 787-801.
17. Cárdenas AV, Bernal PJ, Cabrera CL. Encuestas tuberculínicas en Guerrero y nuevas estimaciones de la magnitud de la infección tuberculosa en México. *Salud Publica Mex* 1989; 31: 73-81.
18. Mercado MF, Gloyd S, Dürming J. Riesgo de infección por tuberculosis en las jurisdicciones sanitarias de Jalisco, México. *Salud Publica Mex* 1992; 34: 499-505.
19. Whalen C, Horsburgh CR, Hum D. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 129-35.
20. Wallis RS, Helfand MS, Whalen CC. Immune activation. Allergic drug toxicity and mortality in HIV-positive tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 516-23.
21. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM. Impact of HIV infection on the development, clinical, presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11: 1151-8.
22. Whalen C, Okwera A, Johnson J. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1977-81.
23. González SN, Torales TA, Gómez BD. *Infectología clínica*. 4ª ed. México: Editorial Trillas; 1989. p. 105-257.
24. Secretaría de Salud. Dirección General de Estadística, Informática y Evaluación. *Mortalidad 1992*. México D. F.: Secretaría de Salud; 1993.
25. Larraza HO, Ondarza RR. Tuberculosis en el Hospital General de México: Análisis desde la mesa de autopsias (1976-1980). *Rev Med Hosp Gral Mex* 1982; XLV: 168-74.
26. Orme IM, Andersen P, Boom WH. T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1993; 167: 1481-97.
27. Newport MJ, Huxley CM, Huston S. A mutation in the interferon- $\alpha$ - receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1941-9.
28. Barnes P, Zhang M, Jones B. Modulation of Th-1 responses in HIV infection and tuberculosis. *Int Conf AIDS* 1994; 10: 126.
29. Zhang M, Gong J, Lyer DV. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest* 1994; 94: 2435-42.
30. Wallis RS, Vjecha M, Amir-Tahmassab M. Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus: enhanced cytokines expression and elevated beta 2 microglobulin in HIV-1 associated tuberculosis. *J Infect Dis* 1993; 167: 43-8.
31. Wallis RS, Amir-Tahmassab M, Ellner JJ. Induction of interleukin 1 and tumor necrosis factor by mycobacterial proteins: the monocyte western blot. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3348-52.
32. Goletti D, Weisman D, Jackson RW. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication: role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157: 1271-8.
33. Garrait V, Cadranel J, Esvant H. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocyte by HIV. *J Immunol* 1997; 159: 2824-30.
34. Griffin GE, Leung K, Folks TM. Induction of NF-Kappa-B during monocyte differentiation is associated with activation of VIH-gene expression. *Res Virol* 1991; 142: 233-8.
35. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 123-320.
36. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Juckusch JD. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165: 1082-5.
37. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA. 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.
38. Allen S, Batungwanayo J, Kerlikowske K. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1439-44.

39. Husson RN. Mycobacterial infections: tuberculosis. En: Pizzo PA, Wilfert CM, editores. *Pediatric AIDS: The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 2a ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1994. p. 289-307.
40. Small PM, Hopewell PC, Sing SP. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco: a population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330: 1703-9.
41. Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S. Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles. *JAMA* 1997; 278: 1159-63.
42. Elliot AM, Hayes RJ, Halwiindi B. The impact of HIV on infectiousness of pulmonary tuberculosis: a community study in Zambia. *AIDS* 1993; 7: 981-7.
43. Espinal MA, Pérez EN, Baez J. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet* 2000; 355: 275-80.
44. Klausner JD, Ryder RW, Baende E. *Mycobacterium tuberculosis* in household contact of immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1993; 168: 106-11.
45. Sepkowitz KA. Tuberculosis and the health care worker: a historical perspective. *Ann Intern Med* 1994; 120: 71-9.
46. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-6.
47. Daley CL, Small PM, Schechter GF. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among person infected with HIV. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-5.
48. Pierce JR Jr, Sims SL, Holman GH. Transmission of tuberculosis to hospital workers by a patient with AIDS. *Chest* 1992; 101: 581-2.
49. Di Perri G, Cadeo GP, Castelli F. Transmission of HIV-associated tuberculosis to healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 67-72.
50. Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M. Nosocomial transmission of tuberculosis in a hospital unit for HIV-infected patients. *JAMA* 1992; 267: 2632-4.
51. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 242-6.
52. Nakata K, Rom WN, Honda Y. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 996-1003.
53. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case control study. *AIDS* 1988; 2: 429-32.
54. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-50.
55. Perrone C, Ghoubontni A, Lepout C, Ceron D, Bricaire F, Vilde JL. Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis? *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 39-44.
56. Hopewell PC. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 540-7.
57. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg 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.
58. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cell count in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-7.
59. Small PM, Schechter GF, Goodman PC. Treatment of tuberculosis patients with advanced human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
60. Khouri YF, Mastrucci MT, Hutto C, Mitchell CD, Scott GB. *Mycobacterium tuberculosis* in children with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 950-5.
61. Bakshi SS, Alvarez D, Hilfer CL, Sordillo EM, Grover R, Kairam R. Tuberculosis in HIV-infected children, a family infection. *Am J Dis Child* 1993; 147: 320-4.
62. Moss WJ, Dedyo T, Suarez M, Nicholas SW, Abrams E. Tuberculosis in children infected with HIV: a report of five cases. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 114-20.
63. Lindegren ML, Thomas P, Fleming P, Schulte J, Valappil T, Ward JM. Tuberculosis among children reported with HIV/AIDS, US (Abstract I-48). En: 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, September 15 to 18 1996. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1996.
64. Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 443-7.
65. Husson RN. Tuberculosis. En: Pizzo PA, Wilfert CM, editores. *Pediatric AIDS*. 3th ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1998. p. 139-56.
66. Rieder HL, Snider D Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347-51.
67. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV-infection. *Medicine* 1991; 70: 384-97.
68. Libre JM, Tor J, Manterola JM, Carbonell C, Roset J. Risk stratification for dissemination of tuberculosis in HIV-infected patients. *Q J Med* 1992; 82: 149-57.
69. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1991; 70: 384-97.
70. Bouza E, Martin-Scapa C, de Quiros JC. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 785-8.
71. Laguna F, Adrados M, Diaz F. AIDS and tuberculosis in Spain: a report of 140 cases. *J Infect* 1991; 23: 139-44.
72. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced HIV-infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 289-94.
73. Berenguer J, Moreno S, Laguna F. Tuberculosis meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-72.
74. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1986; 105: 210-3.
75. Dube MP, Holtom MP, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 520-4.
76. Whiteman M, Espinoza L, Post JP, Bell MD, Falcone S. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic finding. *Am J Neurol Radiol* 1995; 16: 1319-27.

77. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1611-3.
78. Barber TW, Craven DE, McCabe WR. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with HIV-infection: a report of 9 cases and review of the literature. *Medicine* 1990; 69: 375-83.
79. Clark RA, Blakley SL, Greer D, Smith MHD, Brandon W, Wisniewski TL. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1089-92.
80. Bouza E, Días-López MD, Moreno S, Bernaldo-de Quiros JCL, Berenguer J. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 496-500.
81. Libraty DH, Byrd TF. Cutaneous miliary tuberculosis in the AIDS era: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 706-10.
82. Schaaf HS, Nel ED, Beyers N, Gie RP, Scott F, Donald PR. A decade of experience with *Mycobacterium tuberculosis* culture from children. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 43-6.
83. Howken M, Nunn P, Gathua S. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1 infected patients in Kenya. *Lancet* 1993; 342: 332-7.
84. Johnson JL, Okwera A, Vjecha MJ. Risk factor for relapse in HIV type 1 infected adults pulmonary tuberculosis. *Tub Lung Dis* 1997; 1: 446-53.
85. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-84.
86. Chaisson R, Bishai W. The management of *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, and HSV infections in patients with HIV disease. *HIV Clin Managem* 1999; 7: 1-29.
87. Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 443-7.
88. Lou C, Chintu C, Bhat G. Human immunodeficiency virus type 1 infection in Zambian children: changing seroprevalence and evaluation of thiacetazone-free regimen. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 110-5.
89. Sassan-Morokro M, DeCock K, Ackah A. Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan Cote d'Ivoire. *Trans Royal Soc Trop Med Hygiene* 1994; 88: 178-81.
90. Varteresian-Karanfil L, Josephson A, Fikrig S, Kauffman S, Steiner P. Pulmonary infection and cavity formation caused by *Mycobacterium tuberculosis* in children with AIDS. *N Engl J Med* 1988; 319: 1018-9.
91. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-75.
92. Centers for Disease Control and prevention: Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons. *MMWR* 1997; 46: 1-10.
93. American Academy of Pediatric Tuberculosis. En: Pickering LK, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. 25th ed. Groove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 593-613.
94. Gutman LT, Moye J, Zimmer B. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-exposed or infected United States children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 963-8.
95. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with HIV: Principles and therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47: 1-58.
96. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A. Trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda adults infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-8.
97. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J. Randomized trial of isoniazid versus rifampin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 347: 786-92.
98. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD JR. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268-72.
99. Wadhawan D, Hira S, Mwansa N, Sunkutu R, Adera P, Perine P. Preventive tuberculosis chemotherapy with isoniazid among patients infected with HIV-1. 9th International Conference on AIDS in affiliation with the 4th STD World Congress, Berlin, June 6-11, 1993: Abstract PO-b07-1114.
100. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Bibl Tuberc* 1970; 26: 28-106.
101. Wilkinson D. Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons. *Cochrane Review*. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update software; 1999.
102. Brindle R, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 958-61.
103. Chasson RE, Clermont HC, Holt EA. Six month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1034-8.
104. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995; 332: 779-84.
105. Pulido F, Peña JM, Rubio R. Relapse of tuberculosis after treatment in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 1997; 157: 227-32.
106. Jones BL, Oyata M, Antoniskis D. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with HIV-infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1499-502.
107. Garay SM. Tuberculosis and HIV-infection. *Semin Respir Crit Care Med* 1995; 16: 187-98.
108. CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1998; 47: 1-58.
109. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
110. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or no nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2000; 49: 185-9.
111. Daiey CL, Small PM, Schecter GF. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with de human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 36: 231-5.
112. Murray JF. Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. *Respiration* 1990; 57: 210-20.