

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CO-INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1988 A 2008

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. ANA GABRIELA GRAJALES BELTRÁN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA

TUTOR DE TESIS
DRA. MERCEDES MACIAS PARRA
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

MÉXICO D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CO-INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1988 A 2008

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. MERCEDES MACIAS PARRA
TUTOR

DR LUIS XOCHIHUA DÍAZ
TUTOR

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
TUTOR

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	37

CO-INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y ***MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*** EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1988 A 2008

Dra. Ana Gabriela Grajales Beltrán *, Dra. Mercedes Macías Parra **, Dr. Luis Xochihua Díaz***, Dr. Ignacio Mora Magaña****

* Residente de Infectología Pediátrica, **Médico Adscrito al Departamento de Infectología, INP, *** Médico Adscrito al Departamento de Infectología, INP, ****Maestro en Ciencias, Investigación, INP.

RESUMEN

Palabras clave

VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
TB	Tuberculosis
MTb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Sida	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Objetivo: Describir las características clínicas y evolución de los pacientes con VIH, co-infectados con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.

Diseño: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, prolectivo, longitudinal, descriptivo de los pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana /SIDA y con sospecha o diagnósticos de co-infección con ***Mycobacterium tuberculosis*** en el periodo de enero de 1988 a diciembre de 2008.

Resultados: Se revisaron 70 de 288 expedientes disponibles en el archivo clínico, de los cuales 20 de ellos se diagnosticaron como tuberculosis probable, de estos solo en un paciente se realizó el diagnóstico de tuberculosis ganglionar por biopsia. Los 19 casos restantes recibieron tratamiento antituberculosis sin documentación microbiológica. Dos pacientes no presentaron ninguna modificación del cuadro clínico, en otros tres casos se

diagnóstico neumonitis intersticial linfocítica mediante biopsia como diagnóstico diferencial y en otro dos pacientes, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* por lo que se suspendió el tratamiento antituberculosis.

Conclusiones: La tuberculosis en niños infectados con VIH representa un reto diagnóstico. La sistematización y la estandarización del abordaje de estos pacientes es indispensable para establecer el tratamiento adecuado en el paciente que amerite, conociendo la interacción entre antiretrovirales y antifímicos. Las campañas internacionales para el control de la tuberculosis, contemplan el desarrollo de nuevas vacunas para el 2015, buscando el remplazo de la BCG, la cual tiene un papel en la prevención de la tuberculosis entre un 20-80%, dependiendo de las series revisadas.

La búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas con mayor sensibilidad y especificidad no han encontrado lugar en el diagnóstico confirmatorio de tuberculosis, siendo particularmente el criterio clínico, el PPD, la radiografía de tórax simple y el antecedente epidemiológico, los métodos actuales estándar para la sospecha de infección por Mtb. En pediatría, son pocos los casos confirmados de tuberculosis, pues el estándar de oro, que es el cultivo es negativo en la mayoría de los casos, por lo que el papel del clínico en realizar un abordaje adecuado y establecer el tratamiento en forma temprana, es importante para el control de la tuberculosis.

MARCO TEÓRICO

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Epidemiología

Hasta el 2008, 27 años después del reconocimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (Sida), se estima que en el mundo, existen aproximadamente 33 millones de personas que viven con VIH/Sida y que desde el inicio de la epidemia se estima que el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha sido causa de 35 millones de fallecimientos. En el 2007 se calculó que 2.5 millones de personas adquirieron la infección por VIH y de ellos 420, 0000 correspondieron a la población pediátrica la cual se define como menores de 15 años.¹

Los primeros casos descritos de VIH/Sida, se asociaron a neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en 1981, en pacientes homosexuales, sin embargo la evolución de la pandemia incluyó no solamente este tipo de pacientes sino pacientes femeninos con historia de transfusiones sanguíneas, usuarios de drogas intravenosas y finalmente la descripción de esta enfermedad en la población infantil.²

Fisiopatogenia

Para entender el impacto de esta pandemia, es importante conocer la fisiopatogenia de la infección por VIH. El Virus de la inmunodeficiencia humana pertenece a la familia de retrovirus. Son viriones esféricos de 80-100 nm. La porción mas interna está conformada por un complejo genoma-glicoproteína, asociado con diversas moléculas encargadas de la replicación: transcriptasa reversa, integrasa y proteasa. La cápside es icosaédrica, y cuenta con una envoltura compuesta por glicoproteínas. El genoma esta conformado de dos copias de RNA de cadena sencilla en sentido positivo, ligadas covalentemente por los genes gag, pol y env.

Para su replicación, la transcriptasa reversa transcribe DNA a partir del RNA del virión y el DNA formado se integra al genoma celular como provirus. De las glicoproteínas en la cápside la gp160 que a su vez se divide en gp120 y gp41 son de importancia clínica pues intervienen en los mecanismos de adherencia e internalización del virus dentro de las células blanco, las cuales corresponden a los linfocitos T CD4+. ³

Las células blanco principales en la infección por VIH son los linfocitos T CD4+, los cuales permiten la replicación viral cuando se encuentran activados, sin embargo, al integrarse el genoma viral dentro del genoma celular, ésta infección puede permanecer latente. Al igual que los CD4+, las células del sistema fagocítico mononuclear también son susceptibles a la infección por este virus. ⁴

La infección por el virus del VIH se adquiere de diversas formas. La transmisión vertical se refiere a la infección que se transmite de una madre infectada por VIH a su producto y generalmente esta infección se adquiere a través del canal del parto existiendo un 50% de posibilidad de infección por esta vía. La realización de cesárea y la administración de tratamiento antirretroviral (ARV) en una madre infectada reduce significativamente la transmisión por esta vía. También se transmite a través de la lactancia materna, por lo que la lactancia se encuentra contraindicada. La transmisión intrauterina es relativamente poco frecuente y depende del estado inmunológico de la madre, la presencia de anticuerpos neutralizantes y de la carga viral materna.

La transmisión horizontal es la forma de adquirir la infección más frecuente. La transmisión por relaciones sexuales heterosexuales es del 0.1% siendo mayor en mujeres que en hombres por el área de contacto y depende de la pérdida de la integridad de la mucosa y de la inflamación. En relaciones homosexuales el riesgo aumenta al 1%. Otras de las vías de infección son por inoculación con agujas contaminadas, en usuarios de drogas intravenosas o en personal de salud expuesto con un riesgo de 0.03%. ⁵

La infección por VIH tiene tres estadios virológicos. La infección aguda que puede manifestarse como síndrome retroviral agudo, puede presentarse dentro de las dos semanas posteriores a la infección. Las manifestaciones clínicas de este síndrome pueden ser inespecíficas y suelen presentarse como una gripe o algunos otros datos, como ataque al estado general, fiebre en 2/3 de los pacientes, cefalea, mialgias, artralgias, náusea y vómito. Aproximadamente 50% de los pacientes con infección aguda no presentan manifestaciones clínicas.

El segundo estadio está constituido por un periodo de latencia que varía en promedio de 10 a 12 años, en el cual el paciente se mantiene asintomático, en donde la tasa de replicación viral es mínima. Y finalmente la tercera etapa está constituida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con un promedio de evolución sin tratamiento de 2 a 3 años y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas que nombraremos más adelante. El intervalo entre la infección aguda al desarrollo de Sida va de 10 a 12 años como se mencionó previamente. Sólo menos del 20% de los pacientes desarrolla la enfermedad en menos de 5 años.

En niños la transmisión vertical es la más frecuente y tiene un comportamiento bimodal. El 15% de los niños infectados desarrollan inmunosupresión grave antes de los 11 meses de edad y fallecen antes de los primeros dos años, el resto de la población afectada desarrolla la enfermedad de manera similar a la que desarrollan los adultos.

Clasificación de la infección por VIH

En 1994, la CDC (Control Disease Center) desarrolló una clasificación para estatificar a los pacientes con VIH que toma los siguientes aspectos:

Estado infeccioso que equivale a la carga viral o número de copias del virus por mililitro.

Estadio clínico:

N: sin signos y síntomas

A: signos y síntomas leves

B: signos y síntomas moderados

C: signos y síntomas severos

Estadio inmunológico (conteo de CD4+), en el cual el grado de inmunosupresión varía con la edad.

Dentro de los estadios clínicos, la categoría A corresponde a datos inespecíficos que pueden estar dados por cualquier enfermedad con afección sistémica y que no determinan la infección por VIH: linfadenopatías (>0.5 cm en 2 sitios), hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores (sinusitis, otitis media).

La categoría B se caracteriza por enfermedades que no se presentan de manera frecuente o el sitio de afección no es el habitual y que por lo tanto nos deben hacer sospechar de esta entidad. Estas incluyen las siguientes: anemia (<8g/dl), neutropenia (<1000 NT) o trombocitopenia persistiendo > 30 días, meningitis, neumonía o sepsis, candidiasis orofaríngea (persistencia >2 meses), cardiomiopatía, infección por citomegalovirus, diarrea crónica o recurrente, hepatitis, estomatitis recurrente por VHS, bronquitis o neumonitis, herpes zoster en más de un dermatomo, leiomiomas, neumonía intersticial linfocítica o hiperplasia linfocítica pulmonar, nefropatía, nocardiosis, toxoplasmosis, varicela diseminada.

La categoría C son aquellas enfermedades oportunistas que por sí solas son determinantes de infección por VIH. Estas incluyen: infecciones recurrentes o múltiples bacterianas graves, candidiasis esofágica o pulmonar, coccidioidomicosis diseminada, criptococosis extrapulmonar, diarrea por *Cryptosporidium* o *Isosporidium* persistiendo por más de un mes, enfermedad por Citomegalovirus o retinitis, encefalopatía, histoplasmosis diseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma primario de sistema nervioso central, linfoma de

Burkitt, tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y síndrome de desgaste.⁶

Las categorías inmunológicas conforme a grupo de edad son las siguientes:

Edad	Sin inmunosupresión		Inmunosupresión moderada		Inmunosupresión grave	
	No de CD4+	% de CD4+	No de CD4+	% de CD4+	No de CD4+	% de CD4+
< 1 año	> 1500	>25%	750-1499	15-24%	< 750	< 15%
1-5 años	> 1000	> 25%	500-999	15-24%	< 500	< 15%
6-12 años	> 500	>25%	200-499	15-24%	<200	< 15%

CD4+ cel/ ml

Conjuntando tanto las categorías clínicas como las inmunológicas, los pacientes con VIH se estadifican de la siguiente manera:

Categorías inmunológicas	N	A	B	C
Sin inmunosupresión	N1	A1	B1	C1
Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2
Inmunosupresión grave	N3	A3	B3	C3

Diagnóstico

Actualmente existen diversos estudios para el diagnóstico de infección por VIH. Los ELISA de tercera y cuarta generación son capaces de detectar anticuerpos neutralizantes en etapas tempranas de la infección con una sensibilidad y especificidad por arriba del 95%. Otros estudios para el diagnóstico son el Western Blot, y pruebas virológicas que incluyen la reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa reversa que detecta el RNA viral, que equivale a la carga viral que mide copias por mililitro y el cultivo viral que únicamente se realiza en laboratorios experimentales. Es importante recordar que actualmente la detección de antígeno p24 no se realiza para el diagnóstico, pues en los estadios de latencia, un resultado negativo no descarta la posibilidad de infección pues únicamente es detectable en el 50% de los pacientes.⁷ En el periodo neonatal y en los lactantes (0-18 meses), los ELISA tener resultados positivos sin ser indicativos de infección por el paso de anticuerpos maternos neutralizantes de manera transplacentaria, por lo que en estos pacientes están indicadas las pruebas virológicas para realizar diagnóstico.⁶

TUBERCULOSIS

Epidemiología

La tuberculosis es una enfermedad que ha resurgido a partir de la epidemia de VIH. En 1993, la Organización mundial de la Salud declaró esta enfermedad como una "emergencia global", calculándose aproximadamente un millón de nuevos casos anuales a nivel mundial.⁸ Tiene una alta morbilidad y mortalidad, siendo la población pediátrica un grupo de mayor riesgo para morbilidad y mortalidad. El factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad es la inmadurez del sistema inmunológico en relación a la edad, por lo que las presentaciones más graves de la tuberculosis se encuentran en menores de 3 años como son las formas extrapulmonares (miliar, meníngea, etc.).⁹ En los países en vías de desarrollo, el 15-20% de los casos de tuberculosis corresponden a la población pediátrica, que comparativamente con los países desarrollados, ésta constituye el 3-6%.¹⁰

En el 2006, la estadística global de tuberculosis en todas sus presentaciones era de 9.15 millones (130/100 000) y las muertes anuales se estimaron 1.65 millones (25/100 000). De los 9.15 millones de casos de tuberculosis, se estimó que 709 000 (7.7%) tenían diagnóstico de VIH.¹¹

En México, la tuberculosis infantil representa el 10% del total de los casos reportados. La tasa global es de 3.7 por 100 000, con variaciones significativas por grupo de edad (de 0.8 a 7.5).¹² En el 2007, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica notificó 14 459 casos de tuberculosis pulmonar y 159 casos de tuberculosis meníngea.

Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis en los niños es un reto pues la confirmación bacteriológica por cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* no sobrepasa el 30-40%.¹³

Se diagnostica como caso probable de tuberculosis a un paciente con cuadro clínico compatible y que cumpla con cualquiera de los siguientes criterios :¹⁴

- Respuesta favorable al tratamiento antifímico
- Antecedente epidemiológico con un caso bacilífero
- PPD (derivado proteínico purificado) positivo, con o sin antecedente de vacunación con BCG
- Baciloscopía positiva
- Lesiones histopatológicas compatibles con tuberculosis
- Radiografía de tórax con imagen de lóbulo medio, ensanchamiento mediastinal, patrón miliar, calcificaciones intratorácicas y derrame pleural unilateral
- En tuberculosis meníngea, datos tomográficos con hidrocefalia, aracnoiditis basal y líquido cefalorraquídeo sugestivo de tuberculosis.

Ante la ausencia de confirmación bacteriológica, el diagnóstico como sospecha de tuberculosis en pediatría se basa en la triada:

- Contacto con un caso infeccioso
- Una prueba de PPD (derivado proteico purificado) positiva
- Signos sugestivos en la radiografía de tórax y síntomas clínicos.

Se debe aclarar que el diagnóstico definitivo de tuberculosis es mediante el aislamiento **de *M. tuberculosis*** en cultivo.

La prueba de Mantoux o derivado proteico purificado (PPD), se basa en la detección de una respuesta de hipersensibilidad cutánea tardía frente a las proteínas del bacilo de la tuberculosis sin embargo no es específica para *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), pudiendo dar una reacción cruzada con el Bacilo Calmette- Guérin de la vacuna. La conversión puede demorar hasta tres

meses posterior a la infección y la co-infección por VIH puede resultar en una prueba anérgica por lo que una PPD negativo no descarta la infección por Mtb. Existen estudios que reportan que el PPD tiene una sensibilidad de 58% en pacientes pediátricos VIH negativos y 26% en pacientes infectados con seropositivos .¹⁵

La baciloscopía en esputo es poco sensible, pues son necesarios al menos 5 000 a 10 000 bacilos por mililitro de muestra para obtener un resultado positivo. En los niños la obtención de muestra es generalmente de jugo gástrico y la positividad de la tinción de Ziehl-Nilsen es del 10-15% de niños con tuberculosis. Tres aspirados gástricos consecutivos tiene una utilidad diagnóstica de 30-50% de los casos.¹⁶

CO-INFECCION VIH/TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con VIH y una de las principales causas de mortalidad en esta población.¹⁷ La tuberculosis acelera el curso de la infección por VIH, incrementando la morbilidad y la mortalidad. La mortalidad en niños VIH/tuberculosis varía del 20-30%.¹⁸ La infección por Mtb confirmada por cultivo se ha encontrado en 8% de los niños con VIH internados por neumonía en áreas con alta prevalencia de tuberculosis y VIH.¹⁹ En estudios postmortem en Zambia de niños que fallecieron por enfermedad pulmonar y VIH, se encontró Mtb en 18%.²⁰

En Sudamérica y el caribe la co-infección VIH y tuberculosis en todas sus presentaciones es de 2/100 000 (rango 1-22), mientras que en Africa es 68/100 000 (rango 1-672).²¹

El impacto epidemiológico de la co-infección VIH/tuberculosis es reflejada en el incremento en el número de casos reportados de tuberculosis, el incremento en la proporción primaria de casos de infección primaria con respecto a las reactivaciones y el incremento en la resistencia al tratamiento antifímico.²³ Los

sujetos infectados con VIH tiene 5-7 veces mayor posibilidad de adquirir la tuberculosis que la población general, en la que la tuberculosis tiene una frecuencia de 3-5%. Cuando existen ambas, la frecuencia de tuberculosis alcanza una frecuencia de 17-37% en los 4 siguientes meses posteriores a la exposición . En niños hay pocos estudios del impacto del VIH en la infección por tuberculosis. Middlekoop et al, en un estudio de prevalencia en Capetown, Sudáfrica presentó la magnitud de transmisión de tuberculosis a la población infantil determinando una tasa de riesgo anual ~4%.^{24,25}

La profilaxis con isoniazida reduce significativamente la mortalidad en niños con VIH en áreas de alta prevalencia para tuberculosis, disminuyendo la incidencia de tuberculosis en 70%, por lo que el diagnóstico oportuno y la protocolización de estudio de los pacientes infectados con VIH y sospecha de infección por Mtb es fundamental para el inicio de profilaxis en los casos que ameriten .¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con VIH y es una de las principales causas de mortalidad en esta población.¹⁷ La tuberculosis acelera el curso de la infección por VIH, incrementando la morbilidad, mortalidad y la frecuencia de infecciones oportunistas.¹⁹ En África, *Mycobacterium tuberculosis* es una de las principales causas de neumonía aguda y crónica en los niños con VIH.

En el 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 33 millones de casos de VIH a nivel mundial de los cuales 22 millones se encuentran en África Sub-Sahariana.

En el 2006, se estimaron 2 millones de nuevos casos de tuberculosis a nivel global. La coinfección VIH/TB se reportó en 11 millones de personas y aproximadamente 750 mil nuevos casos anuales de tuberculosis en pacientes con VIH. El impacto que tiene la asociación VIH/TB radica en que cada vez existen más casos de tuberculosis multirresistente (aproximadamente 489 mil casos en el 2006).

La tuberculosis en la población infantil al igual que el síndrome de desgaste, enfermedad por Citomegalovirus o neumonía por *Pneumocystis jiroveci* define el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. La tuberculosis en edad pediátrica contribuye con 15 a 20% de los casos a nivel global.²⁰ El riesgo de TB activa en niños con VIH es 5 a 10 veces mayor que los que no tiene VIH.²⁵

El diagnóstico oportuno de la infección por tuberculosis en poblaciones vulnerables como son los pacientes pediátricos o los infectados por VIH es indispensable para el control de esta enfermedad pues actualmente es un problema global. Los pacientes infectados por VIH tiene 5 a 7 más riesgo de desarrollar tuberculosis. Se estima que 2 millones de personas se encuentran infectadas por M. tuberculosis y 33 millones por VIH. Aproximadamente 11 millones de pacientes tienen Co-infección VIH/Mtb.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los esfuerzos que se ha realizado para controlar la Tuberculosis, ésta sigue siendo un problema mundial de Salud pública. Anualmente ocurren aproximadamente 8 millones de casos nuevos de tuberculosis y 2 millones de muertes por la enfermedad. A pesar de que la tuberculosis se ha considerado una enfermedad endémica en los países en vía de desarrollo, el resurgimiento de esta enfermedad se ha vinculado a diversos factores como el hacinamiento, la pobreza, y el virus de la inmunodeficiencia humana figuran dentro de los principales. Anualmente cerca de 750 mil personas con VIH desarrollan TB.

Las personas infectadas por VIH tienen hasta 50 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis. El 10% de las personas con tuberculosis latente son VIH negativas y pueden desarrollar la enfermedad a los largo de su vida, en tanto que en los co-infectados con VIH la probabilidad varía de 2.5 a 15% anual con un riesgo de 25 a 50 veces mayor. Así mismo la progresión de la enfermedad es más rápida y con presentaciones más graves.¹²

La búsqueda intencionada y el diagnóstico oportuno de tuberculosis en los pacientes con VIH es determinante para disminuir la morbi- mortalidad del paciente co-infectado. Actualmente para el control de la tuberculosis existen tres actividades esenciales que consisten en investigar e identificar los casos probables de tuberculosis para evitar su propagación y reducir el desarrollo de resistencia. Iniciar de manera oportuna la profilaxis con isoniazida en los casos que así ameriten y el control de la infección que incluye la implementación de medidas en poblaciones susceptibles (pacientes con HIV y trabajadores de la salud) para evitar que desarrollen la enfermedad.

Por lo tanto, considerando que la población pediátrica con VIH es una población vulnerable, el desarrollo de estudios que demuestren el comportamiento de la co infección TB-VIH es indispensable para implementar nuevas estrategias de prevención. El estudio protocolizado de los pacientes

pediátricos con diagnóstico de infección por VIH, con sospecha de tuberculosis o con antecedente epidemiológico es necesario con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad, evitar la resistencia (resistencia a isoniazida) y multirresistencia (isoniazida y rifampicina) de ***Mycobacterium tuberculosis*** y dar el tratamiento dirigido acoplado al uso de antirretrovirales con el fin de disminuir los efectos adversos e interacciones entre antifímicos y antirretrovirales.

Los datos que se obtengan con este trabajo serán en beneficio de los pacientes pediátricos con infección de VIH y que tengan sospecha diagnóstica de tuberculosis, con el fin de mejorar la calidad de atención de estos pacientes.

OBJETIVOS

O. General:

- Describir las características clínicas y evolución de los pacientes con VIH, co-infectados con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.

O. Particulares:

- Describir los criterios clínicos para el inicio de tratamiento antituberculoso de los pacientes con VIH, co-infectados con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir los métodos empleados para el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes con VIH, con sospecha de tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir si existe antecedente epidemiológico en los pacientes con VIH co-infectados con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir la supervivencia de los pacientes con VIH co-infectados con tuberculosis a partir del diagnóstico de tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

Población objetivo

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con diagnóstico de infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana co-infectados con *Mycobacterium tuberculosis*.

Población elegible

Que asistieron al servicio de infectología y clínica de VIH/Sida en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1988 a 2008.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Pacientes de 0 a 18 años
- Que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría
- En el periodo de enero 1988 a diciembre de 2008
- Con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana/ Sida
- Con diagnóstico o sospecha diagnóstica de Tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar o ambas).

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que no se encuentre el expediente clínico

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cumplan con el seguimiento de tratamiento antifímico o que no acudan al menos 2 veces anuales a revisión a la Clínica de VIH/ Sida del Instituto Nacional de Pediatría.

Metodología

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, prolectivo, longitudinal, descriptivo de los pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana /SIDA y con

sospecha o diagnósticos de co-infección con *Mycobacterium tuberculosis* en el periodo de enero de 1988 a diciembre de 2008, en virtud de que a partir de 1988 se encuentran los primeros registros de pacientes infectados con VIH en este INP y será hasta 2008, dado que en este año se concluye el ciclo de rotación de uno de los co-investigadores. La infección con MTb, se diagnóstica a partir de aislamiento (cultivo) del agente causal, aunque la sospecha puede establecerse por cuadro clínico y estudio de BAAR positivo en secreciones. Se revisarán los expedientes clínicos disponibles en archivo clínico y los estudios radiológicos de los pacientes que cumplan con los criterios de selección determinando las variables que se mostraran a continuación.

VARIABLES

Variable independiente

- Infección por VIH/ Sida

Variable dependiente

- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

Definición de Variables

Características de la población de estudio:

- Sexo: Se define como la diferencia fenotípica y genotípica que definen al hombre y a la mujer. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Masculino, 2) Femenino

- Lugar de procedencia: Determina el lugar de residencia del cual es referido el paciente determinándose como una variable cualitativa, nominal, politómica.

1. D.F
2. Estado de México
3. Otros estados

- Edad al diagnóstico de infección por Virus de la Inmunodeficiencia humana: Es el tiempo (en meses) transcurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de infección por VIH. Se determina con el resultado del ELISA y el Western Blot como positivos en mayores de 18 meses, o el reporte confirmatorio de pruebas virológicas como carga viral en menores de 18 meses. Se trata de una variable cuantitativa, numérica, continua.

- Diagnóstico de infección por VIH: ES el resultado positivo de dos pruebas serológicas en muestras diferentes en pacientes menores de 18 meses, es decir el resultado de un ELISA para VIH positivo con un estudio de Western Blot positivo confirmatorio. En menores de 18 meses, es el estudio confirmatorio mediante pruebas virológicas (detección del RNA o DNA mediante reacción en cadena de polimerasa) en una muestra de sangre periférica. Se trata de una variable, cualitativa, nominal, dicotómica: 1) presente, 2) ausente

- Estadio clínico de la infección por VIH al momento del diagnóstico (conforme a la estadificación clínico-inmunológica de la CDC de 1994/ modificación 2008

descrita en el marco teórico). Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) A, 2) B, 3) C.

- Estadio inmunológico de la infección por VIH al momento del diagnóstico (conforme a la estadificación clínico-inmunológica de la CDC de 1994/ modificación 2008 descrita en el marco teórico). Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) 1, 2) 2, 3) 3.

- Forma de transmisión de la infección por VIH: Es la vía de adquisición de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Por transmisión vertical la cual incluye adquisición intrauterina, al momento del nacimiento o por lactancia materna y es la forma más frecuente de adquisición de la infección en la población pediátrica. Por transfusión de hemoderivados (paquete globular, plasma o concentrados plaquetarios). Por contacto sexual. Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) Vertical, 2) Por transfusión, 3) Contacto Sexual.

- Co-infección por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH: Es la presencia simultánea de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana y la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquiera de sus manifestaciones clínicas, confirmada mediante el aislamiento de la micobacteria en muestras clínicas con cultivo. La presencia de BAAR positivo con síntomas clínico altamente sugestivos de tuberculosis puede considerarse como caso probable de coinfección. Variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) presente, 2) ausente.

- Edad (en meses) al diagnóstico de Tuberculosis: Es el tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento a la fecha de diagnóstico de tuberculosis. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

- Estadio clínico de la infección por VIH al momento del diagnóstico de tuberculosis (conforme a la estadificación clínico-inmunológica de la CDC de 1994/ modificación 2008 descrita en el marco teórico). Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) A, 2) B, 3) C.

- Estadio inmunológico de la infección por VIH al momento del diagnóstico de tuberculosis (conforme a la estadificación clínico-inmunológica de la CDC de 1994/ modificación 2008 descrita en el marco teórico). Es una variable cualitativa nominal politómica: 1) 1, 2) 2, 3) 3.
- Localización de la Tuberculosis: Describe si se trata de una infección localizada a nivel pulmonar o con diseminación sistémica. Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) Intratorácica, 2) Extrapulmonar, 3) Ambas.

Antecedentes epidemiológicos:

- Contacto de Tuberculosis: Describe el antecedente de epidemiológico de contacto con pacientes conocidos por el diagnóstico de tuberculosis bacilíferos o con alta sospecha de tuberculosis. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.
- Antecedente de vacunación con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin): Describe si se le aplicó la vacuna contra la tuberculosis la cual se incorporó al Programa de vacunación en México a partir de 1993. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No
- Aplicación de PPD (Prueba de tuberculina): Consiste en la aplicación intradérmica de 0.1 ml del derivado proteínico purificado (PPD) 5UT en la región anteroexterna del antebrazo, con lectura de la induración cutánea en milímetros al cabo de 72 horas. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

Manifestaciones clínicas:

- Fiebre: Se define como el incremento de la temperatura corporal mayor a 38.3 C en una sola ocasión o mayor de 38 C en tres ocasiones en el transcurso de 24 horas. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.
- Pérdida de Peso: Se define como la pérdida ponderal en kilogramos a partir del inicio de la sintomatología. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.

- Tos: Forma parte de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio. Es un reflejo que tiene como objetivo eliminar las partículas depositadas en el interior de la tráquea o de los bronquios. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.

- Polipnea: Se define como el incremento en la frecuencia respiratoria. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.

- Adenomegalias: Se denomina adenomegalia al incremento del tamaño ganglionar. Se considera como tal un ganglio que mide de más de 1.5 cm de diámetro o al que aparezca en una región previamente normal. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.

- Localización de las adenopatías: Localizadas: Son las que comprenden un ganglio o más de una sola región. Generalizadas: Son aquellas que comprenden dos regiones ganglionares o más. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) localizadas, 2) generalizadas.

- Hepatomegalia: Es el aumento del tamaño del hígado por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad. En esta variable cualitativa, nominal dicotómica: 1) Sí, 2) No

Tamaño en centímetros del hígado por debajo del borde costal. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

- Esplenomegalia: Es el aumento del tamaño del bazo por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad. En esta variable cualitativa, nominal dicotómica: 1) Sí, 2) No

Tamaño en centímetros del bazo por debajo del borde costal. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

Diagnóstico:

- Cultivo: Es el cultivo en un medio específico para ***Mycobacterium tuberculosis*** que es el de Lowensten-Jensen, del material biológico obtenido

del paciente para diagnóstico de tuberculosis. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Positivo, 2) Negativo.

- BAAR (Bacilo Acido-alcohol resistente): Es la tinción con técnica de Ziehl-Nilsen de las muestras biológicas obtenidas que incluyen jugo gástrico, expectoración o lavado bronquioalveolar para el diagnóstico de tuberculosis. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Positivo, 2) Negativo.

- Biopsia pulmonar: Es extracción de una fracción de tejido pulmonar mediante un procedimiento quirúrgico para su estudio histopatológico con fines diagnósticos. En este caso se determinará si se realizó o no para diagnóstico de tuberculosis. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) No.

- Radiografía de tórax: Es un estudio de imagen mediante la utilización de rayos X que es un tipo de radiación que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película para tomar imágenes de las estructuras internas del tórax. Es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) Normal, 2) Adenopatías mediastinales, 3) Neumonía, 4) Derrame pleural, 5) Patrón miliar.

-Tomografía pulmonar de alta resolución: Es un método para obtener imágenes corporales en la cual la fuente de rayos X gira alrededor del paciente, tomando imágenes desde ángulos diferentes, recreadas mediante una computadora, dando imágenes con mayor definición que los métodos convencionales como las radiografías simples. Unicamente se determinará si al paciente se le realizó o no el estudio. Es una variable cualitativa, nominal, dicotómica: 1) Sí, 2) no.

Tratamiento:

-Tratamiento antituberculoso (fase intensiva): El tratamiento incluye fármacos bactericidas y bacteriostáticos que combinados proporcionan una rápida cura microbiológica. La fase intensiva consta de cuatro fármacos: isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZM) y etambutol (ETM). En esta variable se determinará si se emplearon 4 o tres fármacos en esta fase manejándose como una variable cualitativa, nominal dicotómica: 1) INH/RIF/PZM/ETM, 2) INH/RIF/PZM

-Duración de tratamiento en meses fase intensiva: Es el tiempo transcurridos a partir del inicio del tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos y tiene una duración de dos meses. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

- Duración total de tratamiento antituberculoso en meses: Es el tiempo transcurrido a partir del inicio del tratamiento hasta la fecha de terminación del tratamiento incluyendo la fase intensiva y la fase de sostén la cual incluye administración de isoniazida y rifampicina tres veces por semana durante 4 a 9 meses. Es una variable cuantitativa, numérica, continua.

- Tratamiento antiretroviral: Es la utilización de fármacos antirretrovirales como parte del tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana que pueden incluir análogos nucleósidos, análogos no nucleósidos, inhibidores de proteasas con o sin refuerzo. Esta es una variable cualitativa, nominal, politómica: 1) análogos nucleósidos, 2) análogos nucleosidos en combinación con no nucleósidos, 3) análogos nucleósidos en combinación con inhibidor de proteasas no reforzado, 4) análogos nucleósidos en combinación con inhibidor de proteasa reforzado.

Evolución:

Es una variable cualitativa, nominal politómica y se define como el proceso continuo de cambio en organismo durante el desarrollo de la enfermedad cuyo desenlace puede ser: 1) Curación (recuperación de la salud y eliminación de la enfermedad), 2) Mejoría clínica sin remisión de la enfermedad, 3) Fallecimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este caso que se trata de un estudio descriptivo de la población pediátrica coinfectada con tuberculosis, se realizara solo estadística univariada, calculando para las variables cuantitativas (Edad al diagnóstico de VIH, edad al diagnóstico de tuberculosis, aplicación de PPD, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, duración del tratamiento antifímico) lo siguiente: Media, Desviación Estándar, Mediana, Mínimo, Máximo y Moda. En el caso de las variables cualitativas (Sexo, lugar de procedencia, estadio clínico e inmunológico al momento del diagnóstico de VIH, forma de transmisión de VIH, co-infección por Mtb, pérdida de peso, tos, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, radiografía de tórax, cultivo, BAAR, tratamiento antifímico, antecedente de vacunación por BCG, antecedente epidemiológico) se realizará tasas, proporciones y porcentajes. Se construirán Cuadros y Gráficas. Estas últimas serán histogramas y barras.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrospectivo en expedientes, no será necesaria la firma de Consentimiento Informado, así como tampoco la autorización para la realización del estudio por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, sin embargo, se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en archivo clínico de los expedientes catalogados por el diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. Se encontró un registro de 288 expedientes, estando disponibles para su evaluación solo 70 expedientes de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados.

De 70 pacientes 33 corresponden a sexo masculino (47%) y 37 al sexo femenino (53%).

La edad al diagnóstico de infección por VIH en promedio fue de 45 ± 48 meses, con una mediana de 26. La edad mínima al diagnóstico fue de 15 días y la máxima de 204 meses.

En cuanto a la edad al diagnóstico de probable infección por tuberculosis fue en promedio 66 ± 53 meses, con una mediana de 53. La edad mínima para sospecha diagnóstica fue de 7 meses y la máxima de 164 meses.

Veintinueve de los pacientes incluidos son procedentes del Distrito Federal que corresponden al 41%, 21 (30%) al Estado de México y 20 (29%) a otros estados que incluyen Hidalgo, Tlaxcala, Guerrero, Quintana Roo, Puebla, y Coahuila.

Tratándose de una población pediátrica la vía de transmisión más frecuente es la vertical en 66 pacientes (94%). Únicamente 2 pacientes adquirieron la infección por VIH por transfusión (3%) y 2 por vía sexual (3%).

En cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico por VIH, 8 (11%) correspondieron al estadio A, 14 (20%) al B, 46 (66%) al C y en 2 pacientes no se pudo determinar el estadio debido a falta de información en los expedientes clínicos.

Para el estadio inmunológico 15 (21%) se encontraron el estadio 1, 10 (14%) en el 2, 27 (39%) en el 3 y en 18 (26%) no se pudo determinar no documentándose el porcentaje de linfocitos CD4+ por citometría de flujo en el expediente.

De los 20 pacientes estudiados por sospecha de tuberculosis, se confirmó el diagnóstico en un paciente con tuberculosis ganglionar por biopsia con estudio histopatológico compatible y tinción de Ziehl Nilsen positiva. El paciente no recibió tratamiento antifímico debido a la exéresis del ganglio. Diez y nueve pacientes se catalogaron como sospecha de tuberculosis sin encontrar ningún caso confirmado.

En 4 de los 20 pacientes se encontró antecedente epidemiológico de tuberculosis positivo (Combe). De estos pacientes, en tres se documentó PPD en el expediente. Uno de ellos presentó una induración de 17 mm., el paciente tenía contacto directo con madre con tuberculosis bacilífera en tratamiento. En este paciente se administró profilaxis con isoniazida durante 6 meses y durante el seguimiento a un año, no presentó datos clínicos de enfermedad por tuberculosis.

Se aplicó PPD, a 11 de 20 pacientes. El único resultado positivo fue el mencionado anteriormente de 17 mm de induración, el resto de los pacientes no presentaron induración.

En la mayoría de los pacientes, 19/20 (95%), se realizó BAAR (en jugo gástrico, LCR y otras secreciones, así como en productos de biopsias). El resultado de BAAR positivo únicamente se presentó en uno de ellos, que corresponde a la biopsia del paciente con tuberculosis ganglionar. El resto de los estudios de BAAR realizados 18/19 (95%) se reportaron como negativos.

La solicitud de cultivo solamente se realizó en 4 pacientes (20%) de 20 y el resultado de los cultivos fue negativo.

En cinco pacientes se realizó biopsia, 2 de ellos a biopsia ganglionar y tres a biopsia pulmonar. El resultado de las biopsias fue: en un paciente tuberculosis ganglionar con tinción de Ziehl Nielsen positiva y cambios histopatológicos compatibles con tuberculosis (formación de granulomas completa el reporte), el segundo paciente con biopsia ganglionar con reporte de hiperplasia folicular linfoide y en los pacientes sometidos a biopsia pulmonar se reportó en los tres neumonitis intersticial linfocítica.

Otros de los estudios solicitados para el abordaje de tuberculosis fue la realización de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). Este estudio se realizó en 5 pacientes, uno de ellos con reporte positivo (20%), sin embargo en este paciente no se inició tratamiento para tuberculosis.

En cuanto al tratamiento para tuberculosis, el cual incluyó cuatro antifímicos en fase intensiva y posteriormente 2 en fase de mantenimiento, este se administró en dos pacientes, recibiendo tratamiento completo en ambos casos. En un paciente inclusive se administró en dos ocasiones, sin modificación del desenlace ni del cuadro clínico en ambos.

Finalmente se buscaron los diagnósticos diferenciales para los pacientes con sospecha de tuberculosis y se encontró que 3 de ellos (15%) tuvieron neumonitis intersticial linfocítica, uno (5%) se estudió por presencia de tos crónica, catalogándose como neumópata crónico sin complementar abordaje. Uno (5%) tuvo el diagnóstico de hiperplasia folicular linfoide en biopsia ganglionar probablemente secundaria a la infección por VIH, un paciente (5%) presentó hematuria sospechándose tuberculosis renal, sin embargo este diagnóstico se descartó, encontrándose por USG y exámenes de laboratorio la presencia de litiasis renal. En un paciente se sospechó inicialmente tuberculosis por presencia de neumonía con derrame. En 13 pacientes (65%) no se encontró diagnóstico diferencial.

DISCUSIÓN

Tras 27 años después del inicio de la epidemia de VIH, se han reportado 33 millones de casos a nivel mundial. En el 2007 se reportaron 2.5 millones de personas que adquirieron la infección, de los cuales 420,000 casos (17%) que corresponden a la población pediátrica y en su mayoría adquieren la infección por transmisión perinatal.¹ Al igual que la población estudiada en nuestra institución, la transmisión vertical se encontró en el 94% de los pacientes. La transmisión sexual reportada en dos pacientes corresponden a adolescentes, uno de ellos no ha iniciado tratamiento antirretroviral por no cumplir con los criterios establecidos por la CDC.

En las últimas décadas el número de casos de tuberculosis ha incrementado, especialmente en áreas de alta endemicidad de tuberculosis como África Subsahariana. La infección por VIH es considerada como un factor de riesgo para la adquisición y propagación de la tuberculosis, pues los pacientes pueden tener baciloscopías negativas, que no descartan la enfermedad. En un estudio realizado por Datiko DG y cols. se determinó que la tasa de coinfección TB-VIH depende de la prevalencia de la infección por VIH en una comunidad.²⁷ En México la prevalencia de infección por VIH en un estudio realizado por Valdespino JL y colaboradores en 2007, la prevalencia de anticuerpos anti VIH-1 que se encontró en el Distrito Federal fue de 0.25%,²⁸ colocándose en un área de baja prevalencia para VIH, lo cual pueda explicar los resultados encontrados en nuestro estudio, en el que la mayor parte de los pacientes 29 (41%) son procedentes del Distrito Federal, 21 (30%) del Estado de México y 20 (29%) pertenecen a otros estados de la República Mexicana.

La edad al diagnóstico de infección por VIH en promedio fue de 45 ± 48 meses, mientras que la edad de diagnóstico de sospecha tuberculosis fue en promedio 66 ± 53 meses. El desarrollo de enfermedades oportunistas y determinantes de VIH/Sida es directamente proporcional al grado de inmunosupresión y al estadio clínico de los pacientes. Comparativamente con un estudio realizado por Agarwal D y cols en 2007, la falla de medro y la desnutrición crónica fueron las características clínicas que se presentaron en

el 56.7% de los niños estudiados.²⁹ Estos son determinantes de un estadio clínico C, que en nuestra población correspondió a 46 pacientes (66%), lo cual indica el retraso en el diagnóstico. También encontraron que otra de las manifestaciones clínicas más frecuentes fue tos (29% de los pacientes) y que las enfermedades oportunistas se encontraron en el 20% de los pacientes, siendo la más frecuente la tuberculosis.

En contraste con lo encontrado en el estudio antes mencionado, en este trabajo, solamente se tuvo un caso reportado de tuberculosis ganglionar y 19 casos de sospecha de tuberculosis. Las enfermedades oportunistas más frecuentes encontradas fueron: neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en dos pacientes en los que se sospechó tuberculosis, y va en relación con el grado de inmunosupresión, colocando la mayor parte de nuestros pacientes 27 (39%) en un estadio inmunológico 3 o inmunosupresión grave. Cabe mencionar que un importante número de pacientes 18 (26%) no pudo catalogarse en ningún estadio inmunológico por no contar con conteo de CD4+ al momento del diagnóstico, pero en relación a los estadios clínicos, siendo en su mayoría C y en segundo lugar B, se puede inferir que el grado de inmunosupresión es de moderada a grave.

El antecedente epidemiológico de contacto con pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis se encontró en 4 de 20 pacientes (20%). En África SubSahariana en un estudio realizado por Walters y cols Se encontró este antecedente en 49.5%, estudiando 107 pacientes en total.¹⁸ De nuestros pacientes, en tres se documentó PPD en el expediente y solamente uno de los pacientes que fue contacto directo con madre bacilífera en tratamiento, presentó una induración de 17 mm, correspondiendo al 33% de los Combes, similar a lo reportado en la literatura, en donde el PPD en la población pediátrica puede ser positivo en 20-50% independientemente del antecedente epidemiológico.

La inconsistencia de la aplicación en el PPD en los pacientes con sospecha de tuberculosis refleja la falta de sistematización en el abordaje de estos pacientes, aplicándose en 11 de 20 pacientes. Lo mismo sucedió con la

solicitud de cultivos únicamente solicitándose en 4 de 20 pacientes (20%). El estudio que se solicitó en la mayor parte de ellos fue el BAAR realizándose en 19 de 20 pacientes (95%). El resultado de BAAR positivo únicamente se presentó en uno de ellos, que corresponde a la biopsia del paciente con tuberculosis ganglionar. Consecuentemente la confirmación bacteriológica es muy poco frecuente en población pediátrica. Los reportes en la literatura mundial en muestras BAAR positivas es un cultivo positivo en solo el 10-15% de los casos, 70% de los casos se documentan como casos probables de tuberculosis por lo que el inicio del tratamiento antifímico se basa en las características clínicas como se realizó con dos pacientes en nuestro estudio, recibiendo tratamiento completo.⁸ En un paciente inclusive se administró en dos ocasiones, sin modificación del desenlace ni del cuadro clínico en ambos, por lo que se excluyó el diagnóstico de tuberculosis posterior a la evolución y desenlace.

Los estudios de reacción en cadena de polimerasa tienen un rol limitado para el diagnóstico de tuberculosis con una sensibilidad reportada de 18.2 a 40% y especificidad de 80%.) Este estudio se realizó en 5 pacientes, uno de ellos con reporte positivo (20%), sin embargo en este paciente no se inició tratamiento para tuberculosis, por no cumplir con criterios clínicos para tuberculosis, considerando el resultado como un falso positivo.

Una de las herramientas diagnósticas en pacientes con VIH con enfermedad pulmonar crónica o adenopatías es la realización de biopsias. La utilidad de las biopsias en nuestro estudio fue el descartar en tres pacientes con neumopatía crónica tuberculosis pulmonar y la confirmación de un caso de tuberculosis ganglionar. La relevancia de las biopsias pulmonares es que en los tres casos se reportó neumonitis intersticial linfocítica. El desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en niños con infección por VIH es común. El espectro de las enfermedades pulmonares asociadas varía desde la neumonitis intersticial linfocítica, infecciones crónicas por hongos, bronquiectasias, cáncer y otras neumonitis intersticiales virales como lo publicado un artículo de revisión por Zar Hj en el 2007, en el cual dentro de las infecciones crónicas pulmonares, se determina que en áreas en donde la tuberculosis es de alta prevalencia, esta

se debe descartar, sin embargo, la co-infección Tb-VIH resulta en un rápido deterioro clínico con disfunción inmunológica, rápida progresión de la infección por VIH, alta morbilidad y muerte sin recibir el tratamiento adecuado.³⁰

Finalmente se buscaron los diagnósticos diferenciales para los pacientes con sospecha de tuberculosis y se encontró que 3 de ellos (15%) tuvieron neumonitis intersticial linfocítica, uno (5%) se estudió por presencia de tos crónica, catalogándose como neumópata crónico sin complementar abordaje. Uno (5%) tuvo el diagnóstico de hiperplasia folicular linfoide en biopsia ganglionar probablemente secundaria a la infección por VIH, un paciente (5%) presentó hematuria sospechándose tuberculosis renal, sin embargo este diagnóstico se descartó, encontrándose por USG y exámenes de laboratorio la presencia de litiasis renal. En un paciente se sospechó inicialmente tuberculosis por presencia de neumonía con derrame. En 13 pacientes (65%) no se encontró diagnóstico diferencial.

La interacción ente la infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis es determinante de la evolución de los pacientes, sin embargo, se desconoce la interrelación entre ambas, comprometiendo los programas de prevención y administración de recursos para la prevención de la tuberculosis.

La tuberculosis en niños infectados con VIH representa un reto diagnóstico. La sistematización y la estandarización del abordaje de estos pacientes es indispensable para establecer el tratamiento adecuado en el paciente que amerite, conociendo la interacción entre antiretrovirales y antifímicos. Las campañas internacionales para el control de la tuberculosis, contemplan el desarrollo de nuevas vacunas para el 2015, buscando el remplazo de la BCG, la cual tiene un papel en la prevención de la tuberculosis entre un 20-80%, dependiendo de las series revisadas.⁸

La búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas con mayor sensibilidad y especificidad no han encontrado lugar en el diagnóstico confirmatorio de tuberculosis, siendo particularmente el criterio clínico, el PPD, la radiografía de tórax simple y el antecedente epidemiológico, los métodos actuales estándar

para la sospecha de infección por Mtb. En pediatría, son pocos los casos confirmados de tuberculosis, pues el estándar de oro, que es el cultivo es negativo en la mayoría de los casos, por lo que el papel del clínico en realizar un abordaje adecuada y establecer el tratamiento tempranamente, es importante para el control de la tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. HIV/AIDS Annual Update 2008. Clinical Care Options. Postgraduate Institute for Medicine.
2. Cordova Villalobos JA, Ponce de León Rosales S, Valdespino JL. 25 Años de Sida en México: Logros Desaciertos y Retos. Instituto Nacional de Salud Pública. Primera Edición, 2008.
3. Zeichner SL, Read JS. Handbook of pediatric HIV Care. Lipincott Williams and Wilkins, 1st edition, 1999.
4. Janeway CA, Travers P. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Current Biology Limited, 1997. 10:1-10:39.
5. HIV/AIDS Annual Update 2007. Clinical Care Options. Postgraduate Institute for Medicine.
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. July 29, 2008. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children.
7. Branson BM. State of the Art for Diagnosis of HIV Infection. CID 2007; 45 (Suppl 4): S221-S225.
8. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric Tuberculosis. Lancet Infect Dis 2008; 8: 498-510.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from prechemotherapy era. Int J Tuberc L Dis 2004; 8: 392-402.
10. Donald PR. Children and tuberculosis: out of control? Current Opinión Pulm Med 2002; 8: 178-182.

11. WHO report 2008. Global tuberculosis control.
http://who.int/tb/publications/global_report/2008
12. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis.
13. Palme IB, Gudetta B, Bruchfel J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment, outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 1053-1061.
14. Ass JB, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-1374.
15. Jeena PM. The interaction of HIV and tuberculosis in childhood. *South African Med J* 2007; 97: 10
16. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingles G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children. *Lancet* 2005; 365: 130-134.
17. Akksilp S, Karnkawingpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyakitja D, Monkongdee P, Sitti W, Rienthang D, et al. Antiretroviral Therapy during Tuberculosis Treatment and marked Reduction in Death Rate of HIV Infected Patients. *Em Infect Dis* 2007; 13(7): 1001-1007.
18. Walters E, Cotton MF, Rabie H, SCAF HS, Walters LO, MArais BJ. Clinical presentation and outcome of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus infected children on anti-retroviral therapy. *BCM Pediatrics* 2008; 8: 1.

19. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, SCAF HS, Rabie H, Lombard CJ. Effect of Isoniazid profilaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomized control trial. *BMJ* 2007; 334: 136-143.
20. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D, et al. Lung Disease at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet* 2002; 360: 985-989.
21. Couto Sant' Anna C, Auib Hijjar M, Recent contribution of the World Health Organization to control Childhood Tuberculosis. *Rev Saude Pública* 2007; 41 (Supl 1).
22. Bass JB. *Epidemiology of Tuberculosis*. Uptodate 2008.
23. Villarroel J, Vigueta E, Alvarez Am, Galaz ML, Peña A, Schuffeneger P. Chavez A. Tuberculosis y SIDA en Pediatría: A propósito de cinco años. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (6): 472-476.
24. Middelkoop K, Bekker LG, Myer L, Dawson R, Wood R. Rates of Tuberculosis Transmisión to Children and Adolescents in a Community with High prevalence of HIV Infection among Adults. *CID* 2008; 47: 349-355.
25. Shahab T, Zoha MS, MAlik A, Afzal K. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Infection in Children with Tuberculosis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 495-499.
26. Rieder HL. On the Risk Of Being and Becoming Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *CID* 2008; 47: 256-257.
27. Datiko DG, Yassin MA, Chekol LT, Kabeto LE, Lindtjorn B. The rate of TB-HIV co-infection depends on the prevalence of HIV infection in a community. *BMC Public Health* 2008, 8:266

28. Valdespino JL, García-García ML, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Sepulveda J. Prevalencia de Infección por VIH en la población adulta en México: una epidemia en ascenso y expansión. *Salud Pública Mex* 2007; 49, supl 3: S386-S394.

29. Agarwal D, Chakravarty J, Sundar S, Gupta V, Bhatia BD. Correlation between Clinical Features and Degree of Immunosuppression in HIV Infected Children. *Indian Pediatrics* 2008; 45: 140-143.

30. Zar HJ. Chronic Lung Disease in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infected Children. *Pediatr Pulmonol*, 2008; 43: 1-10.