



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
(PUCE)**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**MODELO DE PREDICCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE  
TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN PACIENTES CON VIH/SIDA EN  
EL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL PERIODO 2003-2013**

**TRABAJO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL**

**TÍTULO DE: DOCTOR EN MEDICINA INTERNA.**

**DR. JUAN CARLOS MOLINA CALDERÓN**

**DIRECTOR:**

**DR. NELSON CEVALLOS**

**DIRECTOR METODOLÓGICO: DRA. ROSA GOYES**

**QUITO, 2013-2015**

## **Agradecimientos**

A la Dra. Rosa Terán Directora del Postgrado de Medicina Interna y Dr. Nelson Cevallos Director de la presente tesis, que además del orgullo que siento por haber estado bajo la tutela de tan prestigiosos profesionales, han sembrado en mí su ejemplo, conocimientos y su sentido de humanidad incomparable.

A la Dra. Rosa Goyes Directora metodológica, por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis. Debo destacar, por encima de todo, su disponibilidad y paciencia.

A todos los docentes quienes estuvieron involucrados en esta etapa de mi formación profesional, sobre todo a la Dra. Mery Caza, Dr. Alberto Castillo y Dr. Oswaldo Vásquez, maestros que por varios años me impartieron sus conocimientos, consejos y tiempo valioso, para ustedes mi gratitud y respeto.

A mis compañeros de grupo, ha sido un camino largo y duro en el que, algunas veces, la fijación por lograr tus objetivos te hace olvidar la importancia del contacto humano. Sin embargo, como en todas las actividades de la vida, siempre al final hay algunos criterios que te permiten priorizar y es por ello que debo resaltar mis agradecimientos para algunas personas. Quiero expresar mi agradecimiento especial al Dr. Alberto Guagua, quien fue un compañero siempre generoso y dispuesto como pocos, que compartió conocimientos y experiencias de tipo profesional y personal que fueron de gran valor. Al Dr. Robinson Peña, Dr. Carlos Vásquez, Dr. Michelle Jiménez, Dr. Fernando Jurado, Dra. Ruth Bósquez, Dra. María José Molestina, Dra. Lorena Vásquez y Dr. Luis Mochas, quienes además de brindarme sus conocimientos y experiencias profesionales desde el primer momento, me han permitido considerarlos amigos con los que, a pesar de las más álgidas discusiones científicas y personales, siempre se puede contar.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y, muy en particular, al personal docente y no docente de la Facultad de Medicina por la ayuda brindada en este tiempo.

Y, por supuesto, llego al final de este proyecto gracias a Dios, al invaluable apoyo e inspiración de mi familia. Sin ellos habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa. A mis padres, Magdalena y Carlos, por su ejemplo de lucha y honestidad son los responsables de todos los logros en mi vida; a mis hermanas Andrea y Paola por su tenacidad y superación; a mi hermano Andrés por su inteligencia y generosidad; a Viviana por su paciencia, fe, apoyo y amor...por ellos y para ellos!

## **TABLA DE CONTENIDO**

Agradecimientos.....	2
LISTA DE CUADROS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
RESUMEN Y ABSTRACT.....	6
CAPITULO I.....	8
1.    Introducción:.....	9
2.    Justificación.....	10
3.    Objetivos.....	11
4.    Planteamiento del problema.....	12
CAPITULO II.....	14
5.    MARCO TEÓRICO.....	14
5.1 ANTECEDENTES:.....	14
5.2 TUBERCULOSIS Y VIH.....	16
5.3 MODELOS DE PREDICCIÓN.....	33
CAPITULO III.....	36
6.    METODOLOGÍA.....	36
CAPITULO IV.....	43
7.    RESULTADOS.....	43
CAPITULO V.....	56
8.    DISCUSIÓN.....	56
CAPITULO VI.....	62
9.    CONCLUSIONES.....	62
10.   RECOMENDACIONES.....	62
Bibliografía.....	64

## LISTA DE CUADROS

Tabla 1. Conteo de CD4 en pacientes con coinfección VIH/TB extrapulmonar definitiva y Hospital Enrique Garcés, 2014.....	44
Tabla 2. Características demográficas de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013. ....	44
Tabla 3. Casos de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013.....	45
Tabla 4. Prevalencia, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística de signos y síntomas de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013. ....	47
Tabla 5. Prevalencia, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística de pruebas de laboratorio en pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013. ....	48
Tabla 6. Variables que se obtuvieron de la regresión logística para TB extrapulmonar excepto SNC.....	49
Tabla 7. Variables que se obtuvieron de la regresión logística para TB de SNC. ....	50
Tabla 8. Resumen de modelos de predicción.....	50
Tabla 9. Poderes de los argumentos calculados y en categorías .....	53
Tabla 10. Puntaje de variables para TB de sistema nervioso central de acuerdo a los log 10 odds de las razones de verosimilitud positivas.....	54
Tabla 11. Puntaje de variables para TB extrapulmonar (excepto SNC) central de acuerdo a los log 10 odds de las razones de verosimilitud positivas.....	54
Tabla 12. Equivalencia de las probabilidades expresadas en porcentajes, odds y log10 odds.....	55

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Curvas ROC de modelos de predicción para TB extrapulmonar excepto Sistema nervioso central. ....51

Figura 2. Curva ROC de modelos de predicción para TB de Sistema nervioso central. ....51

Figura 3. Categorías intuitivas en una escala de probabilidad (%). ....55

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) asociado a tuberculosis (TB), repercute sobre el diagnóstico de esta última, llegando a ser tardío y ocasionando dificultad para el clínico, más aún en pacientes con gran inmunodepresión en los cuales predomina la forma extrapulmonar.

La Tuberculosis en el Ecuador representa un grave problema de salud pública que ha cambiado poco en los últimos cinco años, la tendencia de morbilidad es estable y la mortalidad ha bajado aceleradamente. Esta enfermedad afecta en el Ecuador a 36,5 por 100 000 Habitantes (Hb) y causa la muerte a 4 por 100 000 Hb. La población de mayor riesgo a enfermarse con tuberculosis son los hombres mayores de 55 años y el mayor número de casos se concentra en la Provincia de Guayas (53,8 %). El 10,8% de casos de TB presentan Coinfección TB/VIH.

### **OBJETIVOS**

Construir un modelo de predicción para el diagnóstico precoz de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA con el uso de las características clínicas y de laboratorio, observadas en las historias clínicas de la Unidad de Atención Integral de personas que viven con VIH del Hospital Enrique Garcés.

### **MÉTODOS**

Se recolectaron los datos de las historias clínicas de la Unidad de Atención Integral de personas que viven con VIH del Hospital Enrique Garcés localizado en la ciudad de Quito, en el período del estudio comprendido entre 01 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2013. Se incluyeron en el estudio 133 pacientes. Se calcularon las características operativas de cada variable para obtener sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística con intervalo de confianza del 95%. Para el desarrollo del modelo de predicción se utilizó regresión logística.

### **RESULTADOS**

Con los resultados de la regresión logística basada en una significancia estadística de  $p < 0.2$  se elaboraron 2 modelos predictivos: uno que valoró los distintos tipos de TB extrapulmonar (excepto sistema nervioso central) ( $p < 0.00001$ , IC 95%, sensibilidad 77%, especificidad 80%, OR: 14) y otro que valoró exclusivamente sistema nervioso central (SNC) ( $p < 0.00001$ , IC 95%, sensibilidad 81% y especificidad 82%, OR: 20).

## **CONCLUSIONES**

Según la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de las variables encontradas en este estudio, individualmente no son buenos predictores de TB extrapulmonar.

Aplicando los modelos del presente estudio, la probabilidad que los pacientes tengan TB extrapulmonar alcanzan el 93% (excepto SNC) y 95% para tuberculosis de sistema nervioso central.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Coinfección tuberculosis/VIH (TB/ VIH), Modelos de predicción.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

The human immunodeficiency virus (HIV) associated to tuberculosis (TB), impact on the diagnosis of this last disease, becoming it late and causing difficulty for the clinician, even in patients with large immunosuppression in which predominates extrapulmonary tuberculosis.

Tuberculosis in Ecuador represents a serious public health problem that has not changed much in the past five years, the trend is a stable morbidity and a mortality that has dropped rapidly. This disease in Ecuador, affects 36.5 per 100 000 population and kills 4 per 100 000 people. The population at greatest risk of becoming ill with tuberculosis are men aged 55 years and the majority of cases are concentrated in the Province of Guayas (53.8%). 10.8% of cases of TB present a TB-HIV co-infection.

### **OBJECTIVES**

Build a prediction model for early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in patients with HIV / AIDS with the use of clinical and laboratory features observed in the clinical records of Integrated Care Unit of people living with HIV in the Enrique Garcés Hospital.

### **METHODS**

Data from the medical records of Integrated Care Unit of people living with HIV in the Enrique Garcés Hospital located in the city of Quito, in the study period comprised between January 1, 2003 until December 31, 2013 were collected. The study included 133 patients. The operational characteristics of each variable for sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratios and statistical significance with a confidence interval of 95% were calculated. For the development of predictive logistic regression model was used.

### **RESULTS**

With the results of the logistic regression based on a statistical significance of  $p = <0.2$ , 2 predictive models has been elaborated: one that assessed various types of extrapulmonary TB (except central nervous system) ( $p = <0.00001$ , 95%, sensitivity 77%, specificity 80%, OR: 14) and another that evaluated exclusively central nervous system (CNS) ( $p = <0.00001$ , 95%, sensitivity 81% and specificity 82%, OR: 20).

### **CONCLUSIONS**

According to the sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios of the variables found in this study individually are not good predictors of extrapulmonary TB.

Applying the present study models, the probability that patients have extrapulmonary TB reached 93% (except CNS) and 95% for tuberculosis of central nervous system.

**Keywords:** Tuberculosis, TB / HIV, prediction models.

## **CAPITULO I**

### **1. Introducción:**

La coinfección tuberculosis/Virus de la inmunodeficiencia humana (TB/VIH) es uno de los problemas de salud más importantes que afronta la humanidad.

Desde el reconocimiento del VIH/SIDA hace alrededor de treinta años, éste ha cobrado millones de vidas; en particular en los países pobres, donde afecta principalmente a los jóvenes. Se ha reconocido el impacto del VIH/SIDA en el control de la tuberculosis (TB) a consecuencia de afectar los linfocitos CD4 y macrófagos, primera línea de defensa del organismo contra la TB e inversamente sucede también que la TB acelera el curso del VIH/SIDA. (1)

La interacción entre estas dos enfermedades repercute en el diagnóstico de la TB, el cual suele ser dificultoso tanto en el aspecto clínico como microbiológico y muchas veces tardío, sobre todo en pacientes con inmunodepresión severa donde las presentaciones tienden a ser atípicas y diseminadas. (2)

Desde el punto de vista epidemiológico, factores como alta prevalencia de ambas enfermedades y su incidencia en una localidad, la forma heterosexual de transmisión del VIH, afectación de grupos etáreos similares en ambas enfermedades, favorece un estado de simbiosis biológica y epidemiológica de ambas patologías con el temido impacto sobre los indicadores de control de ambas.

Según la ONUSIDA 2013, la tuberculosis es la principal causa de muerte en las personas que viven con VIH. En 2012, la cantidad de personas que vivían con VIH llegó a 1.1 millones de las 8.7 millones de personas que se estima contrajeron tuberculosis a nivel mundial, es decir un 13%. (3)

La OMS confirma que la contribución de la Región de las Américas a la carga mundial de tuberculosis es del 4% de todas las formas de la enfermedad, pero es la segunda región en el mundo con mayor incidencia estimada de coinfección TB/VIH. (4)

Aunque existen grandes avances en el control de tuberculosis con la terapia antifimica, así como los avances en el tratamiento antirretroviral, la poca familiaridad de los clínicos con las manifestaciones de tuberculosis en pacientes con VIH, son las que hacen difícil el diagnóstico tanto en las formas pulmonares y extrapulmonares; y esto contribuye a una inaceptable morbilidad y mortalidad atribuible a esta coinfección, por lo que se hacen necesarias múltiples herramientas diagnósticas para afrontarlas.

## **2. Justificación**

La justificación de este estudio se fundamenta en lo siguiente:

- a) La presencia de la coinfección TB y VIH representa un desafío importante en la prevención, diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades.
- b) La presencia de VIH ha provocado un resurgimiento de la TB en el mundo, incrementando la mortalidad por ambas patologías. (1)
- c) La inmunosupresión favorece el desarrollo de TB y la TB aumenta el riesgo de muerte en los pacientes con VIH. (3)
- d) El riesgo de TB extrapulmonar es mayor en pacientes VIH (+) con inmunosupresión avanzada, en este tipo de pacientes la presentación de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar es usualmente atípica tanto clínica como radiológicamente. Los estudios diagnósticos más importantes son la

radiografía de tórax, baciloscopías seriadas y cultivos para MTB de esputo, sangre, orina, y de adenomegalias. (4)

e) Diferentes informes mundiales muestran una mortalidad elevada entre los enfermos TB infectados con VIH en comparación con los no infectados. Debido a esto, el diagnóstico precoz de la tuberculosis en personas con infección por VIH, el tratamiento rápido con pautas adecuadas, el apoyo social a los pacientes y las medidas de control de las infecciones son componentes esenciales del manejo de la TB en personas con VIH. (3) (5) (6) (7) (8)

f) La TB, si bien está asociada a una alta mortalidad en los pacientes infectados por el VIH en comparación con los no infectados, el uso de un tratamiento antirretroviral con el tratamiento antifímico mejora la sobrevida, por tanto, la asociación de ambas terapias debe ser la norma. (4)

g) Según la OPS 2010, los casos de coinfección TB/VIH notificados en Ecuador van en aumento por lo que deben concentrarse los esfuerzos para abordar los obstáculos que impiden una respuesta eficaz a la tuberculosis asociada con el VIH, por lo que se hacen necesarias herramientas acorde a nuestra realidad para el diagnóstico y por ende el inicio temprano de tratamiento antifímico, sobretodo en tuberculosis extrapulmonar que es de más difícil diagnóstico. (4)  
(9)

### **3. Objetivos**

#### **Objetivo general**

Construir un modelo de predicción para el diagnóstico precoz de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA con el uso de las características clínicas

y de laboratorio, observadas en las historias clínicas de la Unidad de Atención Integral de personas que viven con VIH del Hospital Enrique Garcés.

### **Objetivos específicos**

- Analizar la asociación entre la Tuberculosis extrapulmonar y los niveles de CD4.
- Establecer la relación que existe entre el desarrollo de TB extrapulmonar y la edad de los pacientes.
- Saber si existe una predisposición entre el género y TB extrapulmonar.
- Evaluar las manifestaciones clínicas y de laboratorio asociadas con la presentación de TB extrapulmonar en pacientes con la coinfección.

## **4. Planteamiento del problema**

Muchas personas infectadas por el VIH en los países en desarrollo presentan TB como primera manifestación del SIDA. Las dos enfermedades constituyen una combinación mortal, dado que juntas tienen consecuencias mucho más graves que cualquiera de ellas por separado. El VIH también aumenta la probabilidad de recidiva en pacientes tratados anteriormente de TB. (5)

El VIH debilita el sistema inmunitario, lo cual aumenta la probabilidad de que la infección latente por tuberculosis progrese hacia la enfermedad activa. Los pacientes infectados por el VIH tienen una probabilidad hasta 50 veces mayor de sufrir TB a lo largo de su vida, en comparación con los no infectados. (4)

El desconocimiento de las manifestaciones de TB en VIH, las dificultades diagnósticas en formas pulmonares como extrapulmonares y la complejidad del tratamiento

concomitante contribuyen a una inaceptable morbi/mortalidad de la coinfección TB/VIH.

El presente estudio se realizó para construir un modelo de predicción de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA basado en características clínicas y de laboratorio observadas durante la evaluación de la coinfección.

## **CAPITULO II**

### **5. MARCO TEÓRICO**

#### **5.1 ANTECEDENTES:**

En el mundo hay 2000 millones de personas con infección latente por el bacilo de la tuberculosis (TB). En condiciones normales, sólo un 10% de ellas, aproximadamente, acaban padeciendo TB activa a lo largo de su vida, la mayoría en los dos años siguientes a la infección. (3)

Al menos un tercio de los 35,3 millones de personas que hay en el mundo infectadas por el VIH también están infectadas por el bacilo M. tuberculosis, y corren un riesgo mucho mayor de padecer TB activa. (3)

La cifra de muertes relacionadas con la tuberculosis en personas que viven con el VIH ha descendido en un 33% desde 2004. (3)

La tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte en las personas que viven con el VIH; se calcula que unas 360.000 personas [310.000–410.000] han fallecido en 2013 a causa de dicha enfermedad. (3)

En 2013, el porcentaje de pacientes seropositivos con tuberculosis que comenzaron o continuaron el tratamiento antirretrovírico fue del 70% (en comparación con el 60% registrado en 2012). (3)

La OMS estima que la ampliación de actividades conjuntas para el VIH y la TB (que incluyen pruebas del VIH, tratamiento antirretroviral y medidas preventivas recomendadas) evitó la muerte de 1,3 millones de personas desde 2005 hasta 2012. (3)

La mayoría de los casos de TB en personas infectadas por el VIH se registran en el África subsahariana. (3)

En los últimos 15 años, el número de nuevos casos de TB ha aumentado más del doble en los países con alta prevalencia de infección por VIH.

La infección por VIH y la TB están tan íntimamente relacionadas que a menudo se habla de "coepidemia", "epidemia dual", TB/VIH o VIH/TB.

A pesar de los avances logrados, en la Región de las Américas la tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública.

Se estima que en el 2011 hubo 38.100 casos nuevos de TB/VIH en las Américas (rango de la estimación: 31.000-45.700), alrededor de 7.000 más que el año anterior, lo que representa 14% del total del estimado de casos nuevos de TB en la región (2010: 11%).

La tasa de incidencia de los casos de TB/VIH fue de 4,0 por 100.000 habitantes. (6)

(4)

Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) en 2010, Ecuador obtuvo un 66% del porcentaje de pacientes con TB con prueba de VIH realizada. De ellos, un 13% dio positivo. Esto se tradujo en 526 pacientes con coinfección TB/VIH. Los casos de coinfección TB/VIH notificados van en aumento y presentan una clara concentración en la provincia del Guayas. Cada año se notifican unos 5.000 casos nuevos de TB y 4.000 de VIH. En el 2010 se notificaron 427 casos de co-infección TB/VIH y 669 casos en 2012 (10).

La Tuberculosis en el Ecuador representa un grave problema de salud pública que ha cambiado poco en los últimos cinco años, la tendencia de morbilidad es estable y la mortalidad ha bajado aceleradamente. Esta enfermedad afecta en el Ecuador a 36,5 por 100 000 habitantes (hb) y causa la muerte a 4 por 100 000 hb. La población de mayor riesgo a enfermarse con tuberculosis son los hombres mayores de 55 años y el mayor número de casos se concentra en la Provincia de Guayas (53,8 %). El 10,8% de

casos de TB presentan Coinfección TB-VIH. En relación a los indicadores operacionales (desempeño del programa) aún no se logra la meta de detección del 70% de los casos y por lo tanto no se los ingresa al tratamiento. La tasa de éxito del tratamiento está por encima del 80%, sin embargo no alcanza la meta del 87%. (11)

## **5.2 TUBERCULOSIS Y VIH**

### **5.2.1 Fisiopatología de la Relación entre Tuberculosis y VIH**

En la coinfección VIH/tuberculosis ocurre un sinergismo en el cual la replicación de ambos microorganismos se favorece, aumentando la progresión y gravedad de ambas infecciones.

El excesivo daño causado por el VIH en el sistema inmune ayuda a la reactivación de la tuberculosis en personas con infección latente, así como la progresión hacia la enfermedad diseminada en aquellas con primo infección o reinfección. (4)

El impacto de la coinfección VIH y tuberculosis es bidireccional, así, la tuberculosis incrementa la tasa de replicación viral al acelerar la progresión de la infección por VIH al SIDA, y con ello, a la muerte.

La evolución al SIDA es de 6 meses en pacientes con Tuberculosis (TB) y de 14,5 meses en pacientes con VIH positivo solamente. (4)

Los individuos con SIDA son muy sensibles aún a las micobacterias normalmente no patógenas, como la *M. avium*, y presentan infecciones progresivas, con frecuentes reactivaciones y reinfecciones. En estos individuos se desarrollan granulomas atípicos que son incapaces de controlar la carga bacilar o prevenir la diseminación, lo que

demuestra que las células T CD4+ son importantes para la formación de los granulomas. (4) (12)

El riesgo de desarrollar la tuberculosis activa en individuos con VIH positivo es mayor comparado con individuos con VIH negativo; este riesgo oscila alrededor de 15% al año y 10% durante toda su vida, en individuos con infección por VIH y sin ella, respectivamente. (4) (13)

La probabilidad de desarrollar tuberculosis depende del grado de inmunosupresión del individuo; cuando el conteo de células T CD4+ es menor de 200 células/mm<sup>3</sup> el riesgo es mayor, comparado con individuos con conteos superiores. (14)

A diferencia de lo que se observa en individuos sin VIH, en quienes la tuberculosis extrapulmonar ocurre sólo entre 15% y 20% de los casos, en individuos con VIH es la forma más común y representa más de 50% de los casos. (13)

Además del hecho de que la infección por el VIH facilita las formas extrapulmonares de tuberculosis, el VIH también dificulta su diagnóstico, lo cual se evidencia por los bajos resultados positivos en la baciloscopías, los hallazgos radiológicos atípicos y la anergia a la tuberculina que exhiben los individuos coinfectados. (13)

Es frecuente que se alteren los esquemas terapéuticos tradicionales, lo cual incrementa la generación y transmisión de cepas de M. tuberculosis resistentes a diferentes medicamentos. (15)

Así como la coinfección tiene un efecto en la reactivación de la tuberculosis, esta última acelera la progresión de la infección por el VIH, pues genera un microambiente adecuado que favorece la entrada del virus a la célula blanco y su replicación.

La infección por *M. tuberculosis* se considera un cofactor para la replicación del VIH; esto se ha hecho evidente en ensayos clínicos en los cuales la replicación viral durante la tuberculosis activa es mayor al compararla con pacientes sin tuberculosis. (16)

La replicación del VIH es inducida por la activación celular en monocitos y células T CD4+, y por los altos niveles de citosinas proinflamatorias en el microambiente, principalmente por medio de la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. El ManLam, uno de los componentes estructurales de la pared micobacteriana, es uno de los principales inductores de este proceso. (17)

El incremento de la expresión de los correceptores virales CXCR4 y CCR5 durante la infección micobacteriana en individuos positivos para VIH, facilita la entrada del virus a su célula blanco. En controles sanos, la expresión de estos correceptores en células T CD4+ aumenta alrededor de 4 a 6 veces cuando se inyectan diferentes componentes bacterianos, como el ManLam. La regulación positiva de los correceptores también depende de las citosinas producidas durante la infección bacteriana; el TNF- $\alpha$  incrementa la expresión de CCR5 y CXCR4. (18)

### **5.2.1.1 Hiperactivación y regulación inmune durante la infección por VIH-1 y**

#### ***M. tuberculosis***

#### **Hiperactivación inmune**

La activación persistente de todos los componentes celulares del sistema inmune innato y adaptativo, crea un ambiente proinflamatorio que mantiene la activación inmune. Las células expresan los marcadores CD38, HLA-DR y Ki67, y producen citosinas como TNF-, IL-6 e IL-1. (19) (20) (16)

Una de las consecuencias del estado de hiperactivación es la inducción de apoptosis por medio de un mecanismo conocido como la muerte inducida por activación, el cual es mediado por señales inducidas por moléculas como Fas/FasL y por citosinas proapoptóticas liberadas durante la activación. La muerte inducida por activación de células T ha sido considerada como una alteración de la respuesta inmune celular y se desarrolla como consecuencia de la estimulación repetida de las células T por antígenos persistentes. (21) (16)

Durante la infección por el VIH-1, la eliminación masiva de los linfocitos T CD4 es consecuencia de diferentes mecanismos, entre los cuales predomina la muerte inducida por activación.

En pacientes con tuberculosis pulmonar, los hallazgos sugieren que la eliminación de células por la muerte inducida por activación, es la causa de que exista un bajo número de células T productoras de IFN- $\gamma$ . Este mecanismo explicaría, por lo menos parcialmente, el estado de escasa respuesta característico de la infección por M. tuberculosis, que se ha hecho evidente por la baja capacidad de proliferación y de producción de citosinas consideradas protectoras, como el IFN-  $\gamma$  y la IL-2. (21) (16)

Entre los mecanismos fisiológicos del sistema inmune que controlan este estado de hiperactivación que se genera durante las infecciones crónicas, se encuentran la activación/expansión de diferentes subpoblaciones celulares con función reguladora, como las células T reguladoras y las células dendríticas, así como el aumento en la expresión de moléculas que ejercen esta misma función mediante diferentes mecanismos que se mencionarán posteriormente. (20)

## **Regulación inmune**

La regulación inmune constituye un mecanismo esencial para controlar la activación del sistema inmune, una vez se ha eliminado el reto antigénico; de esta manera, se previene el desarrollo de procesos inflamatorios exacerbados. Sin embargo, en las infecciones crónicas la excesiva respuesta reguladora impide el desarrollo de una respuesta inmune efectora adecuada, lo que facilita el establecimiento de la infección. Por lo tanto, debe existir un cuidadoso equilibrio entre los mecanismos efectores y los reguladores, para evitar el daño tisular sin que se altere el desarrollo de una respuesta inmune protectora anti-microbiana. (22)

Las células T reguladoras y las células dendríticas participan en la modulación de la respuesta inmune contra diferentes agentes patógenos. Las células T reguladoras son una subpoblación de células T CD4 caracterizadas por ser potentes inhibidores de la actividad funcional de diferentes poblaciones celulares, como células T efectoras y células presentadoras de antígeno, entre otras. (22)

Las células T reguladoras se caracterizan por expresar el receptor CD25 y el factor de transcripción FOXP3 (forkhead box protein 3). Estas células alteran el umbral de activación, la capacidad de proliferar y de producir citosinas involucradas en la función efectora. (20) (23)

Las células dendríticas inmaduras se caracterizan por la baja producción de citosinas y la deficiente expresión de moléculas estimuladoras; tienen capacidad tolerogénica disminuyendo la respuesta efectora por medio de la conversión de células T efectoras en células T reguladoras. Las células dendríticas plasmacitoides también pueden regular el sistema inmune mediante la producción de moléculas como IDO, IL-10 y TGF, que regulan la respuesta efectora. (23)

La IDO es una enzima que cataliza la degradación del triptófano en la vía metabólica de la quinurenina, que resulta en la acumulación de catabolitos inmunosupresores en el ambiente extracelular. Estos metabolitos suprimen la proliferación e inducen apoptosis de células T. (24)

La IL-10 regula negativamente la producción de citosinas proinflamatorias, particularmente IL-12, así como la expresión de moléculas coestimuladoras y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II en células presentadoras de antígeno, comprometiendo su habilidad para estimular células T. (20)

El TGF por su parte, interfiere con la proliferación, la secreción de citosinas y la actividad citotóxica de células T. (25)

Hallazgos sugieren que la interacción entre las células T reguladoras y las dendríticas es necesaria para mantener el sistema inmune en equilibrio. Por medio de la IL-10, las células T reguladoras pueden afectar el desarrollo de las células dendríticas, previniendo su maduración o bien induciendo la expresión de moléculas inmunosupresoras como la B7-H4, molécula involucrada en la regulación negativa de la activación celular, la progresión del ciclo celular, la citotoxicidad y la producción de citosinas como IL-2 e IFN- $\gamma$ . (25)

Otras moléculas inhibitorias con función reguladora son el PD-1 y el CTLA-4, pertenecientes a la familia de la molécula del CD28. El PD-1 disminuye la activación e induce la apoptosis en células T, mientras que el CTLA-4 disminuye la activación celular y promueve la producción de IDO en células presentadoras de antígeno. (25)

(26)

### **Regulación inmune durante la coinfección VIH y M. tuberculosis**

En pacientes con VIH que inician tratamiento antirretroviral, la respuesta inmune específica es restaurada gradualmente durante los 6 a 12 meses de haber iniciado el tratamiento. Sin embargo, en un pequeño grupo de individuos, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune se manifiesta como un efecto adverso observado durante las primeras semanas del tratamiento antirretroviral en pacientes con infecciones oportunistas subclínicas, enmascaradas o parcialmente tratadas. (27)

Los pacientes con VIH y con síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, generalmente, se encuentran coinfectados por *M. tuberculosis* y desarrollan reacciones inflamatorias, junto con la reactivación de la tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o ambas. Los hallazgos indican que probablemente el desequilibrio de la respuesta inmune efectora y reguladora es la causa principal de la patogénesis del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Este síndrome se caracteriza por una rápida reconstitución inmune, medida por el aumento de células T CD4+ de sangre periférica, el cambio del perfil de citosinas tipo Th2 a Th1, el incremento de IFN- $\gamma$  y de IL-2, además de la restauración de la hipersensibilidad retardada (tuberculina positiva). (27)

Uno de los hallazgos más relevantes durante la coinfección es el aumento del estado de hiperactivación inmune en células T y en la producción de TNF, comparado con individuos sin VIH o tuberculosis.

Aunque no existe un conocimiento claro sobre la relación entre hiperactivación inmunológica y la respuesta reguladora en la coinfección, se podría llegar a especular que este estado podría promover el desarrollo de diferentes mecanismos de regulación inmune que afectaría el equilibrio de la respuesta efectora durante la coinfección. (28)

Durante el curso de ambas infecciones se observa un aumento en la respuesta reguladora que mantiene suprimida la respuesta efectora anti-VIH y anti M. tuberculosis, lo cual aumenta la sensibilidad a ambas infecciones y su gravedad. (16) Inicialmente, se planteó la posibilidad de que el mecanismo de supresión inespecífico de las células T reguladoras, de las diferentes citosinas y moléculas asociadas con la regulación de la respuesta inmune durante la infección por el VIH y M. tuberculosis, favorecería la infección por otros microorganismos oportunistas. Sin embargo, el papel de la regulación inmune en la inmunopatogénesis de la coinfección VIH/tuberculosis no se ha esclarecido. (22)

Algunos hallazgos que intentan aproximarse a lo que sucede en la coinfección VIH/tuberculosis sugieren que, además del aumento en la hiperactivación inmune, estos pacientes exhiben una menor respuesta efectora medida en términos de proliferación y de producción de citosinas tipo Th1, en comparación con los pacientes con VIH y los pacientes con tuberculosis sin coinfección. La disminución de estos parámetros es revertida in vitro por la adición de anticuerpos neutralizantes para la molécula IL-10 en las células mononucleares de sangre periférica de individuos con tuberculosis y VIH.

Estos resultados sugieren que la supresión mediada por moléculas con función reguladora podría estar jugando un papel importante en la inmunopatogénesis de la coinfección que aún falta por explorar. (29)

#### **5.2.1.2 Cambios en el Número de Células T dentro de los Granulomas**

**Hipótesis: VIH induce a la TB activa mediante la reducción de las células T CD4 dentro de los granulomas.**

Las células T CD4 son esenciales para la contención del *M. tuberculosis* y la supervivencia a largo plazo de ratones infectados, que fue demostrada por una significativa disminución en el tiempo de supervivencia y un aumento en la carga bacteriana en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II y CD4. (30)

El VIH causa reducciones sustanciales en las células T CD4 periféricas en la mucosa del intestino poco después de la infección por su predilección por las células T CD4 activadas y T CD4 de memoria. Estudios han determinado que destruye hasta el 60% de las células T CD4 del intestino dentro de los primeros 10 días de la infección, con una reducción del 80% de estas células 2 semanas post infección. (31)

Las células afectadas son en su mayoría T de memoria y efectoras, que son abundantes en estos sitios, lo que ha sido hipótesis de “*El agotamiento de T CD4 inducida por el VIH*” y de las células dentro de los granulomas que conducen a una alteración directa en la contención de *M. tuberculosis*. (32)

**Disminución de las células T CD4 periféricas inducida por el VIH se correlacionan con la susceptibilidad a la tuberculosis.**

El recuento de células T CD4 periféricas es una medida estándar de progresión de la enfermedad en personas infectadas por el VIH, que se encuentran en muchos estudios de coinfección VIH /*M. tuberculosis*. (33)

Como se ha mencionado las personas con VIH son más susceptibles a la tuberculosis, aunque la susceptibilidad aumenta con la disminución periférica de células T CD4. Los individuos con CD4 <200 células son más susceptibles a tuberculosis que individuos con VIH (+) con CD4 de 500 o más células. (34)

### **Disminución de las células T en los granulomas de pacientes con coinfección SIDA/TB.**

El Análisis histológico fue utilizado para darse cuenta de los primeros datos de CD4 en granulomas de los pacientes con SIDA/TB. Especialmente en biopsias de ganglios de pacientes con SIDA y adenitis tuberculosa donde se observó que tenían menos células T CD4 que los individuos sin SIDA y con adenitis tuberculosa. (35)

En la ausencia de células T CD4 dentro de los granulomas, los linfocitos T CD8 se distribuyeron a lo largo del granuloma sin estar confinados a la periferia, como se observa normalmente. Esto sugiere que las células T CD4 ayudan a mantener la arquitectura y la integridad del granuloma durante la coinfección. (31)

La reducción del conteo de células T CD4 dentro de los granulomas de pacientes con SIDA no es de extrañarse, porque es el reflejo de una prolongada depleción de estas células. (35)

#### **5.2.1.3 Cambios en la respuesta específica de las Células T para M. Tuberculosis** **Hipótesis: El VIH deteriora la función de células T específicas para M. tuberculosis dentro del tejido involucrado.**

Las respuestas mediadas por células T son esenciales para la protección contra ambas enfermedades. Las células T liberan citoquinas incluyendo el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), TNF e IL-2, así como una variedad de moléculas citolíticas que son importantes en el control de ambos (M. tuberculosis y VIH). (36)

El VIH puede agotar células T específicas y no específicas relacionadas con el VIH, lo que ha llevado a la hipótesis de que el Virus reduce el número y la funcionalidad de las células T específicas para M. tuberculosis en individuos coinfectados. (37)

**VIH disminuye las respuestas celulares específicas periféricas para *M. tuberculosis*.**

Numerosos estudios han revisado las respuestas de células T específicas en los individuos infectados con *M. Tuberculosis* por estimular las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), líquido del lavado bronco-alveolar, o células del líquido pleural estimulado con el derivado proteico purificado (PPD) o con la concentración de proteínas en el cultivo filtrado (PPC) (ambos son mezclas de proteínas micobacterianas y de lípidos), bacilos muertos, o proteínas inmunogénicas específicas para *M. tuberculosis* como son: ESAT-6, CFP10 y Ag85. (34) (35)

Zhang y col. demostraron que PBMC estimuladas con calor produjo la muerte de *M. tuberculosis* en individuos coinfectados, proliferando y liberando significativamente menos; IFN- $\gamma$ , además de disminuir la expresión de IL-2 e IL-12 mRNA que los pacientes que sólo tenían TB. En Individuos con VIH/PPD (+) (infección latente) que fueron estimulados con PBMC y el lisado de *M. tuberculosis* ESAT6, o Ag85B se observó que proliferaron y liberaron menos IFN- $\gamma$  que en personas con VIH (-) y PPD (+). (37)

Estas disminuciones no fueron observadas en mitógenos o células antígenas estimuladas de *Candida albicans*, lo que apoya la idea de que el VIH está relacionado con células T específicas para *M. tuberculosis*. (38)

Cabe señalar que algunos estudios han demostrado que los individuos coinfectados pueden tener un alto número periférico de IFN- $\gamma$  liberando células T específicas para *M. tuberculosis* incluso con un número bajo de células T CD4. Sin embargo, la

mayoría de estos datos apoya, por lo menos periféricamente, la idea de que el VIH deteriora la capacidad de las células T para responder a *M. tuberculosis*. (38) (39)

Una limitación inherente de la investigación clínica de la coinfección VIH/*M. tuberculosis*, es la dificultad para evaluar los cambios en una respuesta inmunológica antes y después de la infección por VIH. Estudios han abordado esta limitación mediante la revisión de los cambios en el número de células T CD4 específicas para *M. Tuberculosis* en individuos con infección latente por *M. tuberculosis* antes y después de la seroconversión de VIH; dichos estudios determinaron que dentro de 3 meses después de la seroconversión del VIH, existe una disminución dramática en la memoria específica para *M. tuberculosis* (CD27<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup>), en la liberación de IFN- $\gamma$  de las células T CD4, lo que se produjo en 4 de cada 5 personas. Aunque sólo 5 personas con TB latente se convirtieron en VIH seropositivo durante este estudio, así demostraron que el VIH específicamente reduce las células T específicas para *M. tuberculosis* con el tiempo. (40) (41)

Cambios en las respuestas periféricas han proporcionado evidencia para apoyar la hipótesis de que VIH agota o altera funcionalmente las células T específicas para *M. tuberculosis*. Sin embargo, puesto que rara vez la TB es una enfermedad sistémica, queda por verse si estos cambios periféricos se replican dentro del tejido involucrado. (40)

Una hipótesis alternativa es que el VIH causa aumento de la replicación de *M. tuberculosis* en los tejidos y si las células periféricas migran a los pulmones en respuesta al aumento del antígeno, aparecería como una reducción en las respuestas periféricas pero no puede indicar una verdadera pérdida de respuestas específicas. (42)

### **El VIH reduce las respuestas de células T específicas para *M. tuberculosis* en las vías aéreas**

El cultivo del líquido del lavado bronco-alveolar en individuos con VIH (previamente vacunados con BCG, una cepa de *M. bovis*) resultó en una reducción significativa de IFN- $\gamma$  y de las células T CD4 específicas liberadora de TNF. (42)

Este agotamiento también ocurrió en IFN-  $\gamma$ , TNF e IL-2 (células T CD4 polifuncionales dentro del grupo de VIH). Aunque estas personas no tenían signos de TB en el momento de la toma o anteriormente, este estudio demuestra que el VIH específicamente deteriora la función de las células T mono y polifuncionales específicas para la Micobacteria (BCG) incluso sin TB activa. (42)

La reducción en las respuestas de células T del lavado bronco-alveolar para micobacterias también ocurre en individuos coinfectados por VIH y *M. tuberculosis*. Los pacientes con SIDA y TB pulmonar tienen una menor capacidad para producir IFN- $\gamma$  mRNA en células del lavado bronco-alveolar aisladas que las personas con TB pulmonar sola. (43)

Los cambios funcionales en el contexto del VIH no se limitan a la liberación de citoquinas. Existe disminución de la proliferación de los linfocitos pulmonares del líquido bronco-alveolar estimulado con PPD lo que fue observada en individuos con SIDA y tuberculosis y no en las personas con TB sola. (44)

Las respuestas de las células T en pacientes con SIDA no pueden reproducir lo que está ocurriendo dentro de individuos con VIH antes del agotamiento significativo de células T CD4. Sin embargo, los estudios del líquido bronco-alveolar sugieren que el VIH altera múltiples funciones de las células T pulmonares que pueden ser necesarias para evitar la reactivación de latente *M. tuberculosis*. (42)

### **VIH cambia la configuración de citoquinas dentro de los granulomas.**

La inmunohistoquímica e hibridación in situ han sido utilizados para identificar cambios en la expresión de citoquinas dentro de los granulomas coinfectados. Aunque estas técnicas no pueden determinar los cambios en la función de las células T específicas para *M. tuberculosis*, proporcionan un resumen general de cómo las células responden dentro del contexto de los granulomas. (45)

Bezuidenhout et al. determinaron que el mismo número de granulomas en individuos VIH (+) y VIH (-) con tuberculosis pleural expresan Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF) o Th2 (IL-4, IL-10) mRNA. Sin embargo, se determinó que los granulomas dentro de pacientes VIH (+) expresan más IFN- $\gamma$ , TNF, IL-12 y IL-4 mRNA que los granulomas en individuos VIH (-). El aumento en la expresión del TNF mRNA se correlacionó con un aumento en los granulomas necróticos dentro de los pacientes coinfectados. Esto no significa necesariamente que las células T específicas para el *M. tuberculosis* están produciendo más citoquinas en los granulomas coinfectados. (46)

Es posible que el aumento de los antígenos del VIH dentro de los granulomas provoque un aumento en la actividad de las células T específicas para VIH que no puede determinarse sin análisis funcionales de un antígeno específico. (42)

El aumento en la expresión de la citoquina del mRNA también puede ser el resultado de más células dentro de los granulomas de individuos coinfectados que en los de personas VIH (-). Si el aumento de citoquina mRNA conduce a mayor inflamación, respuesta excesiva o cambios en la función del granuloma y arquitectura pueden ocurrir que inhiben el control de la infección por *M. tuberculosis*. Al contrario, resultados previos, en otro estudio de inmunohistoquímica determinaron que los

granulomas de pacientes VIH (+) con TB expresan menos TNF y tenían más necrosis extensa que los granulomas de las personas con TB sola. (45)

La disminución en la expresión de TNF puede deberse a una alteración funcional o una disminución en el número de células T y macrófagos infectados dentro de los granulomas. Debido a la naturaleza altamente invasiva de los granulomas basado en estudios y la dificultad en la obtención de tejidos de autopsia existe sesgo de selección a estas muestras. (45) (42)

Una cantidad significativa de evidencia apoya la hipótesis de que el VIH reduce las funciones específicas de la célula T para *M. tuberculosis*.

Sin embargo, la mayoría de estos estudios ha confirmado estos cambios en la periferia o en las células del líquido del lavado bronco-alveolar, que pueden interactuar diferente dentro del entorno estructurado de un granuloma.

No hay estudios clínicos que hayan examinado los cambios funcionales de la célula T dentro del tejido granulomatoso. (42)

### **El tratamiento antirretroviral aumenta las respuestas de células T específicas de *M. tuberculosis*.**

Tratamiento antirretroviral se ha utilizado para tratar a las personas que están coinfectadas por VIH y *M. tuberculosis*.

Wilkinson et al determinaron que el tratamiento antirretroviral de individuos coinfectados conduce a un aumento en el porcentaje de células TCD4 (CD27+ CD45RA+) 36 semanas después de la terapia antirretroviral y un aumento sostenido en la memoria central (CD27<sub>-</sub> CD45RA<sub>-</sub>) de T CD4 12 semanas post tratamiento. (47)

El incremento de las células T CD4 central y nativas se correlacionan con un aumento en las células T específicas ESAT-6/CFP10, 48 semanas después del tratamiento antirretroviral. Existe una disminución de IFN- $\gamma$  observado cuando el PPD fue utilizado como un estimulador en este estudio. (42)

Otro estudio realizó un seguimiento a pacientes coinfectados por 12 meses y encontró un aumento de memoria efectora polifuncional (CD27+ CD45RO-) y la memoria terminal (CD27- CD45RO-) como respuestas de las células T CD4 al PPD. (42) (47) Aunque la terapia antirretroviral aumenta las respuestas de células T en pacientes coinfectados, estas respuestas son considerablemente más débiles que las de las personas con TB sola.

La terapia antirretroviral aumenta las respuestas de células T específicas para *M. tuberculosis* en individuos coinfectados, este aumento de las respuestas celulares específicas T para *M. tuberculosis* no siempre puede mejorar la patología por TB y en realidad puede exacerbar la misma y producir Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS). (48) (49)

### **Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) complica la coinfección.**

El Tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART) mejora los síntomas de la enfermedad inducida por el VIH a través de una reducción dramática de la viremia plasmática y la restauración de los niveles de células T CD4. (50)

Personas en tratamiento con HAART son aún más susceptibles a la tuberculosis que individuos VIH (-). Esta susceptibilidad a la tuberculosis es inversamente proporcional al recuento de células CD4 periféricas. Individuos coinfectados por VIH

y tuberculosis en HAART tienen un aumento retardado en la respuesta de las células T específicas para *M. tuberculosis* y no puede alcanzar niveles observados en adultos VIH (-). (17) (51)

Individuos coinfectados en tratamiento con HAART pueden tener respuesta inflamatoria excesiva durante la reconstitución inmune, y ellos pueden sufrir de TB asociada a IRIS, que se presenta en dos formas:

- IRIS TB paradójica: que ocurre en pacientes con tratamiento para tuberculosis antes de HAART.
- Desenmascarando al IRIS/TB: que ocurre en pacientes que no están en tratamiento para tuberculosis cuando empiezan HAART y pueden representar la reactivación de la infección latente o exacerbar la sintomatología de tuberculosis que no fue diagnosticado previamente como enfermedad activa o subclínica. (51)

Los datos disponibles sobre el IRIS en *M. tuberculosis* sugieren que la inflamación excesiva en la configuración latente o subclínica de la infección por *M. tuberculosis* es perjudicial para el control de la misma, posiblemente debido a un aumento en la carga antigénica, tal vez por la función de reconstitución de las células T CD4 efectoras en el granuloma, que puede matar a *M. tuberculosis* y liberar antígenos; como respuesta a la alteración de citoquinas; o un aumento en la migración y activación de las células T en el sitio de la infección. (48) (47) (52)

Altas concentraciones de TNF, IL-6 e IFN- $\gamma$  fueron observados en pacientes con TB/IRIS que en las personas con TB sola. La mayor liberación de citoquinas pueden ser debido al incremento de respuestas Th1 como IFN- $\gamma$  liberadas por las células T y

activación de las células T (HLA-DR+) observados en individuos que desarrollan IRIS poco después de la iniciación de HAART. Una posibilidad es que el aumento en la función Th1 es causado por un defecto en función de las células de T reguladoras; sin embargo, estudios recientes no han divulgado ninguna diferencia en el número de células T reguladoras entre individuos coinfectados con IRIS y aquellos sin IRIS. (53) No se sabe si estos cambios son la causa o el resultado de IRIS, así que no se ha identificado ningún biomarcador clínico predictivo. (40)

Aunque los mecanismos que conducen a la tuberculosis asociada con IRIS no se entienden completamente y han sido revisados más plenamente en otros lugares, este desafortunado efecto secundario de HAART demuestra que la prevención de la TB no es tan sencillo como simplemente reemplazar las células T CD4 en la periferia o incluso en el granuloma. (35)

Es necesario para un control de M. tuberculosis un óptimo balance de las respuestas pro y antiinflamatoria a nivel del granuloma. (42)

### **5.3 MODELOS DE PREDICCIÓN**

El objetivo principal de estos modelos es cuantificar la probabilidad de que ocurra el criterio de valoración, dados las condiciones o factores incluidos en el modelo, e idealmente reproducir estos resultados en poblaciones diferentes de la usada para su creación. Como ejemplo de ello, las reglas de predicción clínica derivadas del modelo ajustado a los datos de Framingham han demostrado, tras múltiples validaciones externas, predecir el riesgo absoluto de enfermedad coronaria en la población general.

Para estos tipos de modelos, el investigador debe establecer un equilibrio entre el grado de complejidad (y exactitud) y su simplicidad; es decir, balancear la exactitud con que el modelo se ajusta matemáticamente a los datos usados para su derivación frente a su capacidad de generalizar las predicciones a poblaciones externas.

Modelos complejos, por ejemplo aquellos con interacciones múltiples, número excesivo de predictores o predictores continuos que muestran un patrón de riesgo no lineal, tienden a reproducirse pobremente en poblaciones diferentes de la usada en su creación.

Se han propuesto varias recomendaciones para la elaboración de este tipo de modelos, las más importantes:

- a) incorporar la mayor cantidad posible de datos exactos, con distribución amplia en los valores de los predictores,
- b) imputar datos si es necesario, ya que mantener un adecuado tamaño de la muestra es de vital importancia;
- c) especificar de antemano la complejidad o el grado de no linealidad que deberá permitirse para cada predictor;
- d) limitar el número de interacciones e incluir solamente las preespecificadas y basadas en cierta plausibilidad biológica;
- e) seguir la regla de 10-15 eventos por variable dependiente (EPV) para criterios de valoración binarios, con el fin de evitar la sobresaturación del modelo, y si esto no es posible, utilizar técnicas para la simplificación (o reducción) de los datos;
- f) tener presentes los problemas asociados al uso de las estrategias de selección escalonada; en caso de utilizarlas, preferir la eliminación retrógrada y

establecer el valor de  $p = 0,157$  que es equivalente a usar el criterio AIC como regla de detención; en caso de muestras pequeñas, relajar aún más la regla de detención ( $p = 0,25-0,5$ ) con el fin de no ignorar predictores importantes; utilizar el conocimiento previo como guía en la selección de las variables siempre que sea posible;

- g) verificar el grado de colinealidad entre los predictores importantes y utilizar la experiencia y la información que se tenga del tema para decidir que predictores colineales deben ser incluidos en el modelo final;
- h) validar el modelo final con relación parámetros de calibración y discriminación, preferiblemente utilizando técnicas de remuestreo (bootstrapping),
- i) utilizar métodos para la simplificación o reducción de datos si la validación interna muestra predicciones excesivamente optimistas. (54) (55)

## **CAPITULO III**

### **6. METODOLOGÍA**

#### **6.1 Diseño**

Estudio observacional retrospectivo para crear un modelo de predicción de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA, con el uso de una regresión logística binaria.

#### **6.2 Población**

El estudio se realizó en el Hospital Enrique Garcés en la Unidad de Atención Integral de personas que viven con VIH. Se buscaron las historias clínicas donde existían pacientes con baciloscopia positiva, manifestaciones clínicas, exámenes complementarios (laboratorio, imagen, patología, etc.) altamente sugestivos de tuberculosis extrapulmonar o los que recibiendo sólo antifímicos tuvieron buena evolución. Se clasificaron a los pacientes en tratamiento de tuberculosis e infección por VIH en pacientes con TB definitiva y probable.

#### **6.3 Criterios de elegibilidad**

##### **6.3.1 Criterios de inclusión**

- Adultos y adolescentes mayores de 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico de TB extrapulmonar definitiva, probable y serología positiva para VIH.

##### **6.3.2 Criterios de exclusión**

- Se excluirán pacientes menores de 15 años.

#### **6.4 Pregunta de investigación**

¿Se puede diseñar un modelo predictivo positivo que determine la presencia de tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por VIH-SIDA, que justifique el inicio temprano de antifímicos?

#### **6.5 Tamaño de muestra**

La muestra correspondió a los 133 pacientes con diagnóstico de TB extrapulmonar y VIH/SIDA de la unidad de personas que viven con VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés en el periodo mencionado anteriormente.

#### **6.6 Consideraciones éticas**

Se solicitó la aprobación para el uso de la información de las historias clínicas al Comité de Ética del Hospital Enrique Garcés.

#### **6.7 Definiciones de variables**

**Tuberculosis Extrapulmonar:** Variable cualitativa. Cuando el M. tuberculosis afecta cualquier órgano que no sea el pulmón. Incluye formas que están ubicadas parcial o totalmente dentro del tórax y son también consideradas extrapulmonares como la TB pleural, adenopatías hiliares o mediastinales.

En pacientes portadores de VIH, en los siguientes casos:

Una muestra de una localización extrapulmonar cuyo cultivo es positivo para M. tuberculosis o cuya baciloscopia es positiva para BAAR o datos histopatológicos o datos clínicos sólidos indicativos de tuberculosis extrapulmonar activa y

Confirmación de laboratorio de la infección por el VIH y decisión de un médico de tratar al paciente con un curso completo de quimioterapia antituberculosa.

**Tb Extrapulmonar Definitiva:** con confirmación microbiológica, BAAR, mediante el examen directo o en medio de cultivo a partir de muestras biológicas

**Tb Extrapulmonar Probable:** por criterio anatomopatológico (granulomas con necrosis caseificante) o criterio clínico epidemiológico (hallazgos clínico-radiológicos sugerentes).

**Tipos De Tuberculosis Extrapulmonar:**

- Ganglionar
- Pleural
- Abdominal
- Pericárdica
- Miliar - diseminada
- Meníngea
- Otras

**Edad:** Variable cuantitativa: Mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona, se incluirán en el estudio pacientes mayores de 15 años.

**Sexo:** Variable cualitativa. Referencia a las expectativas de índole cultural respecto de los roles y comportamientos de hombres y mujeres.

**Conteo De Linfocitos T CD4 +:** Variable cuantitativa. Rango de linfocitos T CD4 durante el diagnóstico de la coinfección TB/VIH. Tienen un rango de:

- <100 CD4 +
- 101-200 CD4 +
- 201-350 CD4 +
- 350-500 CD4 +

- >500 CD4 +

**Manifestaciones Clínicas:** Variable cualitativa. Signos y síntomas desarrollados en las últimas 2 semanas (presencia o ausencia).

- a. Fiebre de bajo grado (37,3-38.3°C)
- b. Sudoración nocturna
- c. Pérdida de peso
- d. Adenopatías: Cervicales, inguinales o generalizadas.
- e. Astenia
- f. Cefalea
- g. Dolor abdominal
- h. Diarrea
- i. Confusión
- j. Índice de masa corporal menor a 18.5
- k. Tos
- l. Dolor torácico
- m. Pérdida del apetito
- n. Escalofríos
- o. Alteración del comportamiento
- p. Disnea

**Manifestaciones de laboratorio** Variable cualitativa. Se basa en estudios sanguíneos (presencia o ausencia) como:

- a. Hemograma: pancitopenia, bicitopenia, anemia.
- b. Perfil hepático: Fosfatasa alcalina elevada, GGT elevada, LDH elevada, ASAT elevada y ALAT elevada.

## **6.8 Recolección y procesamiento de la información**

Se recolectaron en forma retrospectiva en el periodo de estudio las historias clínicas de los pacientes con coinfección TB extrapulmonar/VIH según los criterios de inclusión.

El manejo de información se realizó de acuerdo al Manejo de datos de investigación del cuestionario elaborado para la investigación que posteriormente fueron grabados en un computador personal del investigador en una base de datos en la base de Excel, todos los formatos se revisaron en busca de información faltante o campos mal diligenciados.

## **6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **6.9.1 Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis inicial descriptivo con proporciones, frecuencias de las características de la población del estudio, de los principales hallazgos en las manifestaciones clínicas y de laboratorio representados en medidas de tendencia central, junto con sus medidas de variabilidad, proporciones, tablas y gráficas. La mayoría de las variables son categóricas y se compararon cada una con el desenlace utilizando el estadístico  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, dependiendo de la estructura de las tablas de contingencia.

### **6.9.2 Modelo**

Una razón para tomar cada variable (característica) de las manifestaciones clínicas o de laboratorio por separado con respecto a sus características operativas, era para determinar si cada una por separado era predictor o si era necesario la combinación

de todas o algunas. Con base en esto se tomó cada característica como si fuera una prueba por separado, teniendo en cuenta que dentro de la evaluación ninguna es perfecta; por tal razón su combinación en secuencia o en paralelo nos acerca más a un predictor ideal.

Se calcularon las características operativas de cada variable con tablas de 2x2 para obtener sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística con el programa EPIDAT 3.1 con intervalos de confianza del 95%.

Para el desarrollo del modelo de predicción se utilizó regresión logística con el programa IBM SPSS 20 teniendo en cuenta que la variable dependiente (TB CONFIRMADA sí o no) es de tipo binomial. Para el desarrollo de este modelo se siguieron estos pasos:

1. Se realizó un análisis univariado de cada una de las variables independientes.
2. Una vez completado el análisis univariado, se seleccionaron las variables que presentaran una  $p \leq 0.05$ .
3. Se evaluó la colinealidad siguiendo la recomendación de Hosmer-Lemeshow.
4. Selección de variables: se realizó con un procedimiento stepwise con probabilidad de entrada de 0.05 y de salida de 0.1.
5. Se usó la estadística de Wald para verificar la importancia de cada variable en el modelo.
6. Para verificar el ajuste del modelo a los datos del modelo se realizó una prueba de bondad de ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow.
7. Se realizó curvas ROC y se calculó el área bajo la curva para evaluar la exactitud del modelo para predecir Tb extrapulmonar en pacientes con VIH.

8. Una vez realizados los modelos de predicción se asignaron puntuación de acuerdo a los "poderes de los argumentos" basados en las razones de verosimilitud y sus log 10 odds (56).

## **CAPITULO IV**

### **7. RESULTADOS**

Se revisaron 133 historias clínicas de pacientes diagnosticados de coinfección tuberculosis extrapulmonar y VIH con o sin tratamiento antirretroviral hospitalizados desde 2003 hasta 2013 en la Unidad de Atención Integral para personas que viven con VIH/SIDA en el Hospital Enrique Garcés, los mismos fueron clasificados con base a las definiciones de la OMS, ONUSIDA y OPS en: Tb extrapulmonar probable (clínicamente) 74 casos (55.6%) y Tb extrapulmonar definitiva (por demostración del bacilo) 59 casos (44.3%), 110 pacientes (83%) fueron hombres y 23 (17%) mujeres. La edad media se encontró en el rango de 30 a 44 años con 38%, el rango de CD4+ que predominó en el estudio fue menor a 100 células por milímetro cúbico en el 58.6% de los pacientes (tabla 1).

Se dividieron cada una de las prevalencias de TB extrapulmonar en: TB miliar/diseminada (73%), ganglionar (21%), sistema nervioso central (SNC) (20%), gastrointestinales (incluida genito-urinaria y renal) (10%), pleural (2.2%), pericárdica (1.5%), y laríngea (0.7%) (tabla 2).

**Tabla 1. Conteo de CD4 en pacientes con coinfección VIH/TB extrapulmonar definitiva y probable en el Hospital Enrique Garcés, 2014**

TB EXTRAPULMONAR DEFINITIVA, PROBABLE Y CONTEO DE CD4						
		CONTEO DE CD4				Total
		MENOR A 100	100-200	201-350	351-500	
<b>TB DEFINITIVA</b>	Recuento	34	16	7	2	59
	%	25,5%	12,0%	5,2%	1,5%	44,3%
<b>TB PROBABLE</b>	Recuento	44	20	5	5	74
	%	33,0%	15,0%	3,7%	3,7%	55,6%
Total	Recuento	78	36	12	7	133
	%	58,6%	27,1%	9,0%	5,3%	100,0%

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de atención integral de pacientes que viven con VIH/SIDA de El Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013  
 Autor: Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 2. Características demográficas de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013.**

EDAD	TB PROBABLE (N°)	%	TB DEFINITIVA (N°)	%	TOTAL (N°)	%
15-29	21	16	27	20	48	36
30-44	28	14	22	17	50	38
45-59	20	15	10	8	30	22
60-74	3	2	1	1	4	3
MAYOR A 75	1	1	0	0	1	1
<b>TOTAL</b>	73	55	60	45	133	100
SEXO	TB PROBABLE (N°)	%	TB DEFINITIVA (N°)	%	TOTAL (N°)	%
HOMBRES	61	46	49	37	110	83
MUJERES	12	9	11	8	23	17
<b>TOTAL</b>	73	55	60	45	133	100

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de atención integral de pacientes que viven con VIH/SIDA de El Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013  
 Autor: Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 3. Casos de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH. Hospital Enrique Garcés, 2003-2013.**

CASOS TB EXTRAPULMONAR				
	TB DEFINITIVO	TB PROBABLE	TOTAL	%
Ganglionar	19	2	21	15
Pleural	0	3	3	2,2
Peritoneal	2	1	3	2,2
Pericárdica	2	0	2	1,5
Miliar/diseminada	26	47	73	54
Renal	8	0	8	6
Intestinal	2	0	2	1,5
Laríngea	0	1	1	0,7
Meníngea	0	20	20	15
TOTAL	59	74	133	
	44.3%	55.6%		
Fuente: Historias clínicas de la Unidad de atención integral de pacientes que viven con VIH/SIDA de El Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013 Autor: Md. Juan Carlos Molina				

### **CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO**

Se evaluaron las características clínicas presentes durante las últimas 2 semanas previo al ingreso hospitalario en los sujetos de estudio, que fuesen sugestivas de coinfección tuberculosis extrapulmonar en pacientes portadores de VIH, las más frecuentes fueron: fiebre en el 78.1%, pérdida de peso 75.1%, astenia 57.8% y diarrea 46.6%. Se analizó mediante tablas de 2x2 en el sistema EPIDAT 3.1 obteniendo así la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, valores predictivos y significancia estadística ( $\leq p=0.2$  sugerido para este tipo de modelos, IC 95%) de cada una de las variables que por sí solas no eran buenos predictores de la enfermedad, ni tenían la capacidad para descartarla (enfermedad).

Se observaron sin significancia estadística para el estudio: disnea, tos, dolor torácico, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas (adenopatías cervicales más axilares e inguinales), sin embargo esta última (adenopatías generalizadas) al asociarla con adenopatías cervicales ganó significancia y fue incluida en los modelos. En la parte de laboratorios se observó que no tenían significancia estadística para el estudio la presencia de citopenias, ALAT y LDH (aunque se trató de asociarlas) por lo que no fueron consideradas, se analizó la variable anemia que se presentó en el 61% de los casos, sin embargo no mejoró sensibilidad, especificidad ni predictibilidad de los modelos (Tablas 4 y 5). Algo similar sucedió con los niveles de CD4, no modificó sensibilidad ni especificidad, y se la dejó como un parámetro de referencia, es decir que los modelos influirán más en pacientes con CD4+ menor de 200.

**Tabla 4. Prevalencia, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística de signos y síntomas de pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH en el Hospital Enrique Garcés, 2003-2013.**

VARIABLES (n=133)	PREVALENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPN	VPP	RAZONES DE VEROSIMILITUD		VALOR DE P
		(IC 95%)	(IC 95%)			POSITIVO	NEGATIVO	
		n°	%					
Fiebre	104 (78.1%)	39	38	15	69	0,64	1,6	0,025
Pérdida de peso	100 (75.1%)	45	56	24	76	1,02	0,99	0,1
Astenia	77 (57.8)	38	46	49	35	0,7	1,34	0,02
Diarrea	62 (46.6%)	51	61	58	54	1,32	0,8	0,107
Tos	62(46.6%)	31	70	53	47	1,02	0,99	0,5
Pérdida del apetito	61 (45.8%)	47	58	55	49	1,11	0,92	0,08
<b>ADENOPATÍAS</b>								
· Cervicales	48 (36%)	59	66	70	54	1,73	0,62	0,004
· Inguinales	10 (7.51%)	20	54	89	3	0,43	1,49	0,098
· Generalizadas	8 (8%)	50	56	95	7	1,14	0,89	0,509
Índice de masa corporal menor a 18.5	48 (36%)	44	55	58	41	0,97	1,02	0,515
Sudoración nocturna	43 (32%)	30	49	59	22	0,59	1,43	0,018
Dolor abdominal	42 (31.5%)	52	59	73	37	1,3	0,8	0,141
Confusión	38 (28.5%)	21	46	59	14	0,4	1,7	< 0.0001
Alteración del comportamiento	36 (27%)	19	46	61	12	0,4	1,74	< 0.0001
Cefalea	29 (21.8%)	20	49	68	10	0,4	1,65	0,02
Escalofríos	29 (21.8%)	30	52	72	15	0,62	1,36	0,055
Disnea	27 (20.3)	44	56	80	20	1	1	0,58
<b>VISCEROMEGALIAS</b>								
· Hepatomegalia	17 (12.7%)	27	53	85	7	0,6	1,37	0,116
· Esplenomegalia	18 (13.5%)	53	57	89	15	0,83	1,23	0,307
· Hepatoesplenomegalia	14 (10.5%)	54	56	92	12	1,24	0,81	0,331
Dolor torácico	14 (8.2%)	36	55	91	7	0,81	1,16	0,409

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

NOTA: Se encuentran resaltadas las variables con significancia estadística para el estudio

Fuente: Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

Autor: Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 5. Prevalencia, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y significancia estadística de pruebas de laboratorio en pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH en el Hospital Enrique Garcés, 2003-2013.**

VARIABLES (n=133)	PREVALENCIA n° %	SENSIBILIDAD (IC 95%) %	ESPECIFICIDAD (IC 95%) %	VP N	VPP %	RAZONES DE VEROSIMILITUD		VALOR DE P
						POSITIVO	NEGATIVO	
CITOPENIAS								
Pancitopenia	20 (15%)	40	55	84	14	0.89	1.09	0.431
Bicitopenia	48 (36%)	41	54	61	34	0.88	1.1	0.328
Anemia	81 (61%)	52	67	47	71	1.59	0.72	0.02
ASAT	89 (66.9%)	48	62	71	38	1.26	0.84	0.182
ALAT	85 (63.9%)	44	55	53	46	0.97	1.03	0.5
GGT	60 (45.1%)	58	61	77	39	1.49	0.69	0.035
FOSFATASA ALCALINA	40 (30%)	52	71	43	78	1.81	0.67	0.008
LDH	10 (7.5%)	45	56	85	15	1.02	0.99	0.569

**VPP:** Valor predictivo positivo  
**VPN:** Valor predictivo negativo  
**NOTA:** Se encuentran resaltadas las variables con significancia estadística para el estudio

Fuente: Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013  
 Autor: Md. Juan Carlos Molina

Se incorporaron todas las variables con la significancia estadística mencionada de  $p \leq 0.2$  (IC 95%) en una regresión logística binaria en el sistema IBM SPSS Statistics v20 para estructurar 2 modelos predictivos para tuberculosis extrapulmonares excepto sistema nervioso central (tabla 6) con una sensibilidad de 77%, especificidad del 80%, significancia estadística menor a 0.00001 y OR de 14, y otro diseñado exclusivamente para tuberculosis de sistema nervioso central (tabla 7) con sensibilidad de 81%, especificidad del 82% con significancia estadística de  $<0.00001$  y OR de 20 (tabla 8). En el presente estudio los modelos clasifican correctamente el 79% para TB extrapulmonar (excepto sistema nervioso central) y el 81% para sistema nervioso central.

**Tabla 6. Variables que se obtuvieron de la regresión logística para TB extrapulmonar excepto SNC.**

TB EXTRAPULMONAR (EXCEPTO SNC)									
Variables en la ecuación									
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 <sup>a</sup>									
FIEBRE	-1,004	,593	2,874	1	,090	,366	,115	1,170	
SUDORACION NOCTURNA	-1,154	,557	4,289	1	,038	,315	,106	,940	
PERDIDA DE PESO	,860	,649	1,755	1	,185	2,363	,662	8,429	
ASTENIA	-2,510	,809	9,632	1	,002	,081	,017	,397	
CEFALEA	-1,534	,585	6,870	1	,009	,216	,069	,679	
PERDIDA DEL APETITO	1,800	,745	5,843	1	,016	6,050	1,406	26,037	
ESCALOSFRIOS	-,858	,582	2,172	1	,141	,424	,135	1,327	
DIARREA	,823	,490	2,821	1	,093	2,277	,872	5,949	
HEPATOMEGALIA	-1,586	,782	4,111	1	,043	,205	,044	,949	
FA	,962	,501	3,697	1	,055	2,618	,982	6,984	
GGT	,975	,501	3,786	1	,052	2,650	,993	7,075	
ADENOPATIAS CERVICALES O GENERALIZADAS	1,229	,478	6,615	1	,010	3,417	1,340	8,715	
Constante	2,463	1,124	4,805	1	,028	11,739			

a: Variables  
 B: coeficientes de regresión  
 ET: error estándar  
 Wald: valor estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula  
 Sig: significancia estadística asociada  
 Exp(B): Valor de la OR y sus intervalos de confianza

**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 7. Variables que se obtuvieron de la regresión logística para TB de SNC.**

TB DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL									
Variables en la ecuación									
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	FIEBRE	-1,200	,652	3,387	1	,066	,301	,084	1,081
	SUDORACION NOCTURNA	-1,214	,589	4,254	1	,039	,297	,094	,941
	PERDIDA DE PESO	1,176	,702	2,808	1	,094	3,240	,819	12,815
	ASTENIA	-2,888	,898	10,343	1	,001	,056	,010	,324
	CEFALEA	-1,452	,624	5,408	1	,020	,234	,069	,796
	PERDIDA DEL APETITO	1,983	,792	6,277	1	,012	7,266	1,540	34,284
	ESCALOSFRIOS	-1,099	,630	3,049	1	,081	,333	,097	1,144
	DIARREA	1,011	,534	3,593	1	,058	2,749	,966	7,824
	HEPATOMEGALIA	-2,108	,872	5,842	1	,016	,121	,022	,671
	FA	,752	,545	1,902	1	,168	2,121	,729	6,177
	GGT	,997	,557	3,203	1	,074	2,710	,910	8,074
	A.CERVICALES O A.GENERALIZADAS	1,411	,523	7,268	1	,007	4,099	1,470	11,431
	CONFUSION	-,836	1,412	,351	1	,554	,433	,027	6,900
	ALT.COMP	-1,461	1,467	,991	1	,319	,232	,013	4,115
	Constante	4,779	1,433	11,119	1	,001	119,042		

a: Variables  
 B: coeficientes de regresión  
 ET: error estándar  
 Wald: valor estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula  
 Sig: significancia estadística asociada  
 Exp(B): Valor de la OR y sus intervalos de confianza

**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 8. Resumen de modelos de predicción**

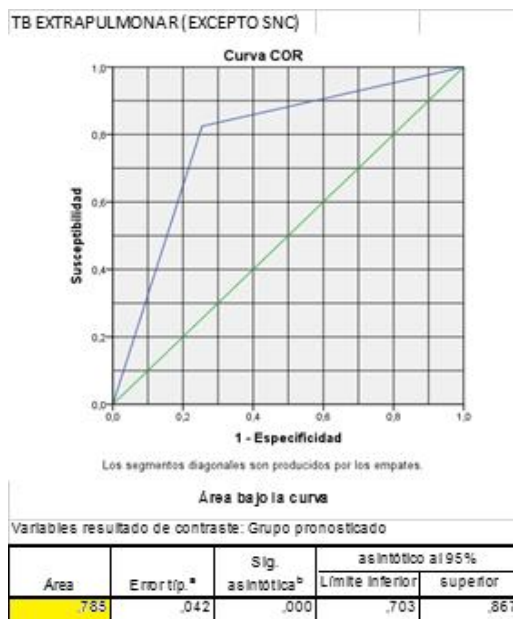
	PREVALENCIA	SENSIBILIDAD (IC 95%)	ESPECIFICIDAD (IC 95%)	VPN	VPP	OR	VALOR P
	%	%	%	%	%		
TB EXTRAPULMONAR EXCEPTO SNC	85	77	80	82	75	14	<0.00001
TB DE SNC	15	81	82	85	79	20	<0.00001

**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

En las figuras 2 y 3 se presentan las curvas ROC para cada modelo con un área bajo la curva o capacidad de predicción del 79% para TB extrapulmonar (excepto SNC), 81% para TB de SNC (estos valores se encuentran resaltados con amarillo), es decir que los dos modelos superaron el área bajo la curva (AUC=0.5) que corresponde a la capacidad predictiva nula.

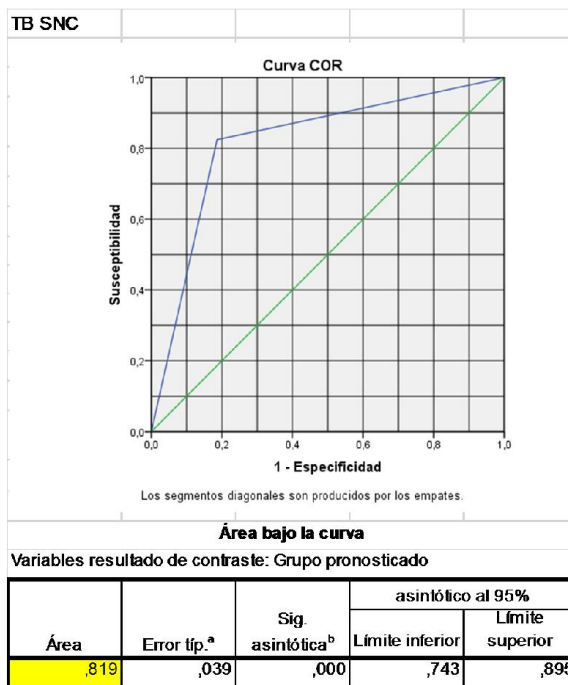
**Figura 1. Curvas ROC de modelos de predicción para TB extrapulmonar excepto Sistema nervioso central.**



**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

**Figura 2. Curva ROC de modelos de predicción para TB de Sistema nervioso central.**



**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013.

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

Se evaluó el ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual sugiere un ajuste adecuado para cada modelo de predicción que varía desde 0.643 hasta 0.962.

Para la elaboración de las tablas de probabilidades se utilizaron las razones de verosimilitud ya que no se modifican con la prevalencia de la enfermedad, como si lo hacen los valores predictivos. De acuerdo a las razones de verosimilitud positivas (para confirmación de la enfermedad) se calculó los log 10, con ello se asignó un puntaje de acuerdo a "los poderes de los argumentos" (tabla 9). Es decir se dio un puntaje para cada variable, según el log 10; calificando a cada modelo por su Odds (tabla 11), los resultados fueron: para TB extrapulmonar (excepto SNC) el OR es de 14 y la probabilidad de tener la enfermedad es del 93% si se completa el puntaje (14 puntos) y del 80% si se obtiene un puntaje de 11 que se lo calificó como alta probabilidad o como argumento "seguro" según las categorías intuitivas en la escala de probabilidad (figura 3), en tuberculosis de sistema nervioso central se realizó el mismo procedimiento, pero se observó que alteración del comportamiento y confusión mejoraban el Odds ratio a 20, además de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, si se cumplen los 20 puntos de este modelo, la probabilidad de tener la enfermedad es del 95% y al igual que la anterior se le dio un rango desde 80% (16 puntos) para calificarla como alta probabilidad o como argumento "seguro" según las categorías intuitivas en una escala de probabilidad (figura 3). En TB de sistema nervioso central se analizó que deberían estar presentes por lo menos una de las 2 variables: confusión o alteración del comportamiento por lo anteriormente mencionado.

En resumen, el puntaje de los modelos de predicción se clasificaron en categorías:

- Alta probabilidad (80-93% de tener la enfermedad) si el puntaje es mayor de 11 para TB extrapulmonar excepto SNC y (de 80-95%) si es mayor de 16 puntos para TB de SNC.
- Probabilidad intermedia o verosímil (60-79% de tener la enfermedad) de 8-10 puntos para TB extrapulmonar excepto SNC y de 12-15 puntos para TB de SNC.
- Baja probabilidad (0-59% de tener la enfermedad) en puntajes menores a los mencionados anteriormente (tabla 10 y 11).

**Tabla 9. Poderes de los argumentos calculados y en categorías**

Poder del argumento calculado y rango	Poderes en log10	
	Para confirmar	Para excluir
100 (>56)	2	-2
30 (18-56)	1.5	-1.5
10 (6-17)	1	-1
3 (2-5)	0.5	-0.5
1	0	0

**Fuente:** Cómo tomar decisiones en Medicina Clínica

**Autores:** Jef Van den Ende, Juan Moreira, Zeno Bisoffi

**Tabla 10. Puntaje de variables para TB de sistema nervioso central de acuerdo a los log 10 odds de las razones de verosimilitud positivas**

TB SNC			
VARIABLES	RAZONES DE VEROSIMILITUD POSITIVAS	LOG 10 ODDS	PUNTAJE
HEPATOMEGALIA	0,57	-0,244125144	1
A. CERVICALES	1,73	0,238046103	1
FOSFATASA ALCALINA	1,81	0,257678575	1
GGT	1,49	0,173186268	1
FIEBRE	0,64	-0,193820026	1
SUDORACIÓN NOCTURNA	0,59	-0,229147988	1
ESCALOSFRIOS	0,62	-0,207608311	1
PERDIDA DEL APETITO	1,11	0,045322979	1
ASTENIA	0,7	-0,15490196	1
PERDIDA DE PESO	1,02	0,008600172	1
CEFALEA	0,3	-0,522878745	3
CONFUSIÓN	0,3	-0,522878745	3
ALTERACIÓN DEL COMPORTAMIENTO	0,3	-0,522878745	3
DIARREA	1,32	0,120573931	1
TOTAL			20
NOTA: SINTOMAS DE AL MENOS 2 SEMANAS DE DURACIÓN Y DEBE EXISTIR 1 DE LAS 2 VARIABLES CONFUSIÓN O ALTERACIÓN DEL COMPORTAMIENTO			
RIESGO ALTO: 16-20		RIESGO INTERMEDIO: 12-15	RIESGO BAJO: 0-11

**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 11. Puntaje de variables para TB extrapulmonar (excepto SNC) central de acuerdo a los log 10 odds de las razones de verosimilitud positivas.**

TB EXTRAPULMONAR (EXCEPTO SNC)			
VARIABLES	RAZONES DE VEROSIMILITUD POSITIVAS	LOG 10 ODDS	PUNTAJE
HEPATOMEGALIA	0,57	-0,244125144	1
A. CERVICALES	1,73	0,238046103	1
FOSFATASA ALCALINA	1,81	0,257678575	1
GGT	1,49	0,173186268	1
FIEBRE	0,64	-0,193820026	1
SUDORACIÓN NOCTURNA	0,59	-0,229147988	1
ESCALOSFRIOS	0,62	-0,207608311	1
PERDIDA DEL APETITO	1,11	0,045322979	1
ASTENIA	0,7	-0,15490196	1
PERDIDA DE PESO	1,02	0,008600172	1
CEFALEA	0,3	-0,522878745	3
DIARREA	1,32	0,120573931	1
TOTAL			14
NOTA: SINTOMAS DE AL MENOS 2 SEMANAS DE DURACIÓN			
RIESGO ALTO: 11-14		RIESGO INTERMEDIO: 8-10	RIESGO BAJO: 0-7

**Fuente:** Modelo De Predicción Para El Diagnostico Precoz de Tuberculosis Extrapulmonar en pacientes con VIH en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003-2013

**Autor:** Md. Juan Carlos Molina

**Tabla 12. Equivalencia de las probabilidades expresadas en porcentajes, odds y log10 odds.**

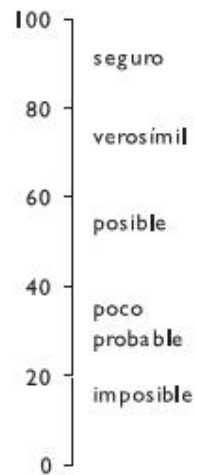
Probabilidades expresadas en %	En odds	En log <sub>10</sub> odds
0,0009	0,00001	-5
0,009	0,0001	-4
0,09	0,001	-3
0,9	0,01	-2
9	0,1	-1
50	1	0
91	10	1
99	100	2
99,9	1000	3
99,99	10000	4
99,999	100000	5

**Fuente:** Cómo tomar decisiones en Medicina Clínica

**Autores:** Jef Van den Ende, Juan Moreira, Zeno Bisoffi

**Figura 3. Categorías intuitivas en una escala de probabilidad (%).**

Categorías intuitivas representadas en una escala de probabilidad



**Fuente:** Cómo tomar decisiones en Medicina Clínica

**Autores:** Jef Van den Ende, Juan Moreira, Zeno Bisoffi

## CAPITULO V

### 8. DISCUSIÓN

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar trae muchas dificultades, debido a la poca familiaridad de los clínicos con las manifestaciones de tuberculosis en pacientes con VIH (4), además el riesgo de enfermedad diseminada es mayor conforme el recuento celular de CD4 + disminuye. Entre los pacientes infectados con tuberculosis extrapulmonar se observó un predominio de  $<100$  CD4 en el 58.6% y  $<200$  CD4+ en el 85% de los casos, sin embargo aunque estos resultados son significativos no mejoraron ni la sensibilidad ni la especificidad del modelo predictivo por lo que se los dejó como un parámetro de referencia para la aplicación de los modelos. Se han encontrado estudios similares como los de Nara Kingkaew, Burachat Sangtong, Waraya Amnuaiphon, Jessada Jongpaibulpatana, et al (2008) (57), donde se observó un predominio de  $<200$  CD4+ en el 85% (n=230) de los pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH.

En el presente estudio la prevalencia de coinfección TB extrapulmonar y VIH según el género tuvo predominio en los hombres con 83%, similares resultados se encontraron en estudios como los de Faiz (58) que mostró que el 62% fueron hombres y el 38% mujeres. Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) (59), reportaron el 74% hombres y el 26% mujeres. En estudios locales como los de Terán R. (2011) (60) se encontró el 79.4% hombres y 20.6 mujeres (n=102).

La mayor parte de pacientes se encontró en el grupo etáreo entre 30-44 años (38%). Esto concuerda con los estudios previos publicados de TB extrapulmonar en pacientes con VIH y la tendencia al desarrollo de la misma (tuberculosis extrapulmonar) en

pacientes jóvenes. Entre los que han relatado resultados similares se encuentran los de Mustafa et al, (Fontan Bueso J, Vereza Hernando H, Garcia Beela JP, Dominguez Juncal, Martin Egane MT, Montero Martinez MT (1988) (61), con una edad de 35 +/- 14 años. En Ilgazli, Fowler et al (1991) (62), la edad de los pacientes fue de 22.5±17.1 años. Es decir: este grupo etáreo (30-44 años) es el más afectado de VIH y por ende lo será de Tuberculosis.

La Fiebre fue el síntoma comúnmente presente en el 78.1% de los pacientes usualmente de bajo grado (37.3°C-38.3°C) y de al menos 2 semanas de evolución. Fiebre fue asociada con pérdida del apetito en el 48.1%, con pérdida de peso en el 76%. Diarrea estuvo presente en el 51.9 % de los pacientes. Estudios como de Hussain et al (63), la fiebre estuvo presente en 71.84% de los pacientes asociado con pérdida del apetito y peso. En estudios de Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) (59) Fiebre (95%, n=199) estuvo asociada con diarrea solo en el 16% de los casos, esto puede ser debido a la mayor prevalencia de tuberculosis diseminada en el presente estudio. Estudios locales como los de Terán R. (2011) (67) se encontró una asociación de Fiebre en el 59% y pérdida de peso en el 53% de los casos de TB extrapulmonar y VIH (n=102). En otros estudios como los de Barthwal, Rajan, Deoskar, Brig et al (2005) (64) pérdida de peso se asoció en el 56% de los casos. Se revisó 29 casos (22%) de cefalea, y 36 casos (27%) de alteración del comportamiento, comparables resultados se observaron en estudios como Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) con el 14% de cefalea y 19% de alteración del comportamiento (n=199).

Sudoración nocturna se observó en el 43 casos (32%) al contrario de estudios como los de Jann-Yuan Wang, MD, Po-Ren Hsueh, MD et al. (2007) (65) con 8.7% de casos

(n=23) probablemente debido al menor tamaño de la muestra en el mencionado estudio.

En el presente estudio astenia descrita como lasitud, debilidad generalizada y fatiga mental se encontró en 77 casos (57.8%), sin embargo no se encontró literatura similar para su comparación, pero en estudios de coinfección tuberculosis y VIH como los de Kevin P. Cain, M.D., Kimberly D. McCarthy, et al 2010 (66) astenia se encuentra presente en el 57% de casos (n=1748).

Se observó una alta frecuencia de la tuberculosis miliar/diseminada con 54%, estudios similares se han encontrado como los de Jann-Yuan Wang, MD, Po-Ren Hsueh, MD et al. (65) en el 69.6% (n=23) de los casos y otros con baja prevalencia como los de Subash Chandir, Hamidah Hussain, et al (2010) con el 0.5% de los casos (n=196) debido probablemente a la falta detección temprana de tuberculosis extrapulmonar en pacientes que viven con VIH debido a múltiples factores sociales, culturales, etc.

En los casos de TB ganglionar, la región comúnmente afectada fue la cervical con el 71.6%, inguinal 14.9% y generalizada (adenopatías cervicales, axilares e inguinales) con el 11.9%. Lo que concuerda con estudios como de Irappa Madabhavi, Swaroop Revannasiddaiah and Priyanka Das (2014) (67) con el 35.5% de adenopatías cervicales.

La TB de sistema nervioso central en el presente estudio se encuentra entre los tres principales tipos de TB extrapulmonar (15%). Esto se relaciona con estudios como los de Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) (59) con el 14% de tuberculosis de sistema nervioso central.

La tuberculosis Abdominal (incluida TB renal) ocupó el cuarto lugar en el presente estudio, los hallazgos clínicos más frecuentes de la TB abdominal fueron:

hepatomegalia (12.7%), esplenomegalia (13.5%) y hepatoesplenomegalia (10.85%) similares resultados se encontraron en estudios como los de Subash Chandir, Hamidah Hussain, Naseem Salahuddin, Mohammad Amir, Farhieen Ali, Ismat Lotia, Amir Javed Khan (2010) con TB abdominal en el 9.3% de los casos (68), el predominio de hepatomegalia sobre esplenomegalia en estudios de Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) (59) con el 23% (46 casos) para hepatomegalia vs 11% (22 casos) para esplenomegalia, contrario al presente estudio (con poca diferencia), posiblemente debido al examen físico poco exhaustivo para la búsqueda de este signo o por ser la ecografía operador dependiente. Sin embargo la hepatomegalia es incluida en los modelos por ser la más significativa y contribuir a la predicción.

TB pericárdica, estuvo presente como pericarditis crónica y aguda con derrame pericárdico en el 1.5% de los casos y se encuentra entre los 6 tipos prevalentes de tuberculosis extrapulmonar similar a estudios como los de Subash Chandir, Hamidah Hussain, Naseem Salahuddin, Mohammad Amir, Farhieen Ali, Ismat Lotia, Amir Javed Khan (2010) (68) con el 1.6% de los casos (n=194).

TB laríngea se encontró en el 0.7% de los casos en el presente estudio, sin embargo no se encontró estudios que abarquen sólo TB laríngea y VIH debido probablemente a la baja prevalencia de la misma.

De todas estas TB extrapulmonares el 44.3% fueron TB definitivas y el 55.6% TB probable al contrario de estudios como los de Subash Chandir, Hamidah Hussain, Naseem Salahuddin, Mohammad Amir, Farhieen Ali, Ismat Lotia, Amir Javed Khan (2010) (68), el 55.67% fueron TB definitivas y el 39.1% TB probable, posiblemente la diferencia se encuentra en que contamos con menos recursos de laboratorio para

confirmar la presencia de *M. tuberculosis* y el diagnóstico clínico en nuestro caso ha dado buenos resultados.

En el presente estudio se revisaron exámenes de laboratorio comúnmente alterados en TB extrapulmonar y VIH/SIDA. Se encontró un predominio de bicitopenia (anemia/trombocitopenia) en el 36%, pancitopenia en el 15% sin significancia estadística y anemia en el 61% ( $p=0.02$ ) que no influyó en la predicción de los modelos, esto es probable debido al tamaño de la muestra. Sin embargo estudios locales como los de Terán R. (2011) (60) corrobora el predominio de anemia en pacientes con coinfección TB extrapulmonar y VIH en el 51% de casos ( $n=102$ ) en la Unidad de atención integral de pacientes que viven con VIH/SIDA del Hospital Enrique Garcés. Otros estudios como los de Robert W. Shafer, Dong F. Kim, Jeffrey P. Weiss y Jhon M. Quale (1991) presentan anemia en 90 casos que corresponden al 67% ( $n=199$ ).

Las alteraciones en el perfil hepático que tuvieron significancia estadística fueron: Fosfatasa alcalina 83%, GGT 44% elevadas y ASAT 66.9%, esta última no influyó en la predicción del modelo por lo que no fue incluida. Similares estudios como Jann-Yuan Wang, MD, Po-Ren Hsueh, MD, Shu-Kuan Wang, BS, I-Shiow Jan, MD, Li-Na Lee, MD, PhD, Yuang-Shuang Liaw, MD, PhD, Pan-Chyr Yang, MD, PhD, y Kwen-Tay Luh, MD, PhD (2007) (69) muestran un predominio en la elevación de Fosfatasa alcalina 91% y GGT en el 82% de los pacientes.

Con todos estos datos clínicos y de laboratorio, se elaboraron tablas de 2x2 en el sistema EPIDAT 3.1 obteniendo así la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud, valores predictivos y significancia estadística ( $\leq p=0.2$  IC 95% sugerido para este tipo de modelos) de cada una de las variables, posteriormente se utilizó

regresión logística en el sistema SPSS v20, con lo que se construyó 2 modelos predictivos uno que pudiese valorar los distintos tipos de TB extrapulmonar (excepto SNC) ( $p < 0.00001$ , sensibilidad 77%, especificidad 80%, OR: 14) y otro exclusivo para sistema nervioso central ( $p < 0.00001$ , sensibilidad 81% y especificidad 82%, OR:20), debido a que confusión y alteración del comportamiento mejoran la especificidad en este último.

La probabilidad que los pacientes tengan la enfermedad aplicando los modelos del presente estudio alcanza el 93% para tuberculosis extrapulmonar (excepto SNC) y 95% para tuberculosis de sistema nervioso central. No se encontraron estudios similares con los que se pudiera comparar estos modelos predictivos.

## **CAPITULO VI**

### **9. CONCLUSIONES**

- Según la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de las variables encontradas en este estudio, individualmente no son buenos predictores de TB extrapulmonar.
- Los modelos de predicción elaborados en el presente estudio clasifican correctamente el 79% de casos para TB extrapulmonar excepto SNC (con sensibilidad 77%, especificidad 80%, valor predictivo positivo 75%, valor predictivo negativo 82%, OR de 14) y el 81% para Sistema nervioso central (con sensibilidad 81%, especificidad 82%, valor predictivo positivo 79%, valor predictivo negativo 85%, OR de 20) sea la valoración para tuberculosis extrapulmonar probable o definitiva.
- La probabilidad de que los pacientes tengan la enfermedad aplicando los modelos alcanzan el 93% para tuberculosis extrapulmonar (excepto SNC) y 95% para tuberculosis de sistema nervioso central.

### **10. RECOMENDACIONES**

- Los modelos de predicción del presente estudio deberían ser incluidos en la valoración inicial de un paciente con VIH/SIDA, recuento de CD4 + menos de 200 células, con posterior toma de cultivos e histopatológicos del sistema, si se sospecha afectado por M. Tuberculosis.

- La TB se convierte en una emergencia en casos como TB Miliar, Meningitis, Pericarditis constrictiva y en paciente VIH con gran inmunodepresión por lo que estos modelos de predicción ayudarían al inicio precoz de tratamiento antifímico.
- Al no encontrarse en la literatura modelos predictivos para esta patología se sugiere deberán ser validados.

## Bibliografía

1. Palou E. TUBERCULOSIS Y SIDA: UNA CO-INFECCION EFICIENTE. REVISTA MÈDICA DE HONDURAS. 2010.
2. Cabrera DSG, Medina JC, Salaberryborda AM, Librán MJ, Gonzalez HM, Savio E. Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis. REVISTA URUGUAYA DE MEDICINA. 2007.
3. ONUSIDA. INFORME MUNDIAL SOBRE LA EPIDEMIA DE SIDA 2014. 2014.
4. OMS. Coinfección TB/VIH: GUIA CLINICA 2010. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD. 2010.
5. Ca in K P KnrNLaKFeal. The epidemiology of HIV-associated tuberculosis in rural Cambodia. Int J Tuberc. 2007.
6. Manosuthi W CSTSCASS. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006.
7. Mukadi YD MDHA. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. AIDS. 2001.
8. Cain KP ATBCea. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. Emerg Infect Dis. 2009.
9. OMS. Perfil de Tuberculosis-Ecuador. [Online].; 2012. Available from: [extranet.who.int](http://extranet.who.int).
10. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. [Online].; 2012 [cited 2014]. Available from: [www.paho.org/tuberculosis](http://www.paho.org/tuberculosis).
11. Valcárcel Pérez. Análisis de la situación epidemiológica y de la respuesta del programa nacional del control de tuberculosis Ecuador 2005-2011. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Ministerio de Salud Pública, Dirección de vigilancia Epidemiológica; 2011.
12. Gómez-Marín M, Murcia-Aranguren M, Alvarado F, Bustillo J, de Mendivelson E, Gómez B. Frequency of tuberculous and non-tuberculous mycobacteria in HIV infected patients from Bogotá, Colombia. BMC Infect Dis. 2001.
13. Sharma SK MA. Extrapulmonary tuberculosis. Indian Journal of Medicine. 2004.
14. Mangura B, Hansen N, Hopewell P, Glassroth J, Kvale P, Markowitz N. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Ann Intern Med. 1997.
15. Sharma SK MAKT. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med Res. 2005.
16. D G, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol. 1996.
17. Bernier R BBOMTM. Mycobacterium tuberculosis mannose-capped lipoarabinomannan can induce NF-kappaB-dependent activation of human

- immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat in T cells. *J Gen Virol.* 1998.
18. Juffermans NP SPVAVJJCvDSea. Patients with active tuberculosis have increased expression of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4(+) T cells. *Clin Infect Dis.* 2001.
  19. Giorgi JV , Liu Z , Hultin LE , Cumberland WG , Hennessey K , Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993.
  20. Goletti D,ea. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation.. *J. Immunol.* 1996.
  21. Seelamgari A , Maddukuri A , Berro R , de la Fuente C , Kehn K , Deng L et al.. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci.* 2004.
  22. JA L. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. *Trends Immunol.* 2001.
  23. Miyara M , Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med.* 2007.
  24. Wiercinska-Drapalo A , Flisiak R , Jaroszewicz J , Prokopowicz D. Increased plasma transforming growth factor-beta1 is associated with disease progression in HIV-1-infected patients. *Viral Immunol.* 2004.
  25. Piccirillo CA , Shevach EM. Cutting edge: control of CD8+ T cell activation by CD4+CD25+ immunoregulatory cells. *J Immunol.* 2001.
  26. Nakamura K , Kitani A , Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+) CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 2001.
  27. MA. F. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007.
  28. Manabe YC , Campbell JD , Sydnor E , Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007.
  29. Vecchiet J , Dalessandro M , Travasi F , Falasca K , Di Iorio A , Schiavone C, et al. Interleukin-4 and interferon-gamma production during HIV-1 infection and changes induced by antiretroviral therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003.
  30. Caruso AM,ea. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-gamma, yet succumb to tuberculosis. *J. Immunol.* 1999.
  31. M C, Sala M, Wain-Hobson S, Berhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS.* 2007.
  32. Law K. F , J. Jagirdar , M. D. Weiden , M. Bodkin , W. N. Rom. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996.

33. Breen RA,ea. Detection of mycobacterial antigen responses in lung but not blood in HIV-tuberculosis co-infected subjects. *AIDS*. 2006.
34. Kalsdorf B,ea. HIV-1 infection impairs the bronchoalveolar T-cell response to mycobacteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180.
35. Lawn, S. D. , L. Myer , D. Edwards , L. G. Bekker , R. Wood.. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*. 2009.
36. Geldmacher C,ea. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J. Infect. Dis*. 2008.
37. Zhang M,ea. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Invest*. 1994.
38. Mendonc, a M,ea. Deficient in vitro anti-mycobacterial immunity despite successful long-term highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients with past history of tuberculosis infection or disease. *Clin. Immunol*. 2007.
39. Hertoghe T,ea. T cell activation, apoptosis and cytokine dysregulation in the (co)pathogenesis of HIV and pulmonary tuberculosis (TB). *Clin. Exp. Immunol*. 2000.
40. Geldmacher C,ea. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J. Infect. Dis*. 2008.
41. Geldmacher C,ea. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J. Exp Med*. 2010.
42. R. C, Diedrich and JoAnne L. Flynn. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? *INFECTION AND IMMUNITY*. 2011.
43. Condos R,WNRaMW. Lung-specific immune response in tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2000.
44. Bonecini-Almeida Mda G,ea. Functional activity of alveolar and peripheral cells in patients with human acquired immunodeficiency syndrome and pulmonary tuberculosis. *Cell. Immunol*. 1998.
45. de Noronha AL, A. Bafica , L. Nogueira , A. Barral , M. Barral. Lung granulomas from Mycobacterium tuberculosis/HIV-1 co-infected patients display decreased in situ TNF production. *Pathol. Res. Pract*. 2008.
46. Bezuidenhout J, T. Roberts , L. Muller , P. van Helden , G. Walzl. Pleural tuberculosis in patients with early HIV infection is associated with increased TNF-alpha expression and necrosis in granulomas. *PLoS One*. 2009.
47. Sutherland JS,ea. Polyfunctional CD4 and CD8 T cell responses to tuberculosis antigens in HIV-1-infected patients before and after anti-retroviral treatment. *J. Immunol*. 2010.
48. Antonelli LR,ea. Elevated frequencies of highly activated CD4 T cells in HIV patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome. *Blood*. 2010.

49. Elliott JH,ea. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2009.
50. Wendland T,ea. HAART in HIV-infected patients: restoration of antigen-specific CD4 T-cell responses in vitro is correlated with CD4 memory T-cell reconstitution, whereas improvement in delayed type hypersensitivity is related to a decrease in viraemia. *AIDS.* 1999.
51. Lawn SD, L. Myer , D. Edwards , L. G. Bekker , R. Wood.. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* 2009.
52. Bourgarit A,ea. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS.* 2006.
53. Tadokera R,ea. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur. Respir. J.* doi. 2010.
54. NÚÑEZ E, STEYRBERG EW, NÚÑEZ J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.* 2011.
55. Laupacis A, Sekar N, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA.* 1997.
56. Van den Ende J, Moreira , Bisoffi Z. Cómo tomar decisiones en medicina clínica. Segunda ed. Quito; 2008.
57. Nara Kingkaew , Burachat Sangtong , Waraya Amnuaiphon , Jessada Jongpaibulpatana , Wiroj Mankatittham , Somsak Akksilp , et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *International Journal of Infectious Diseases.* 2008 noviembre.
58. Faiz M. Extrapulmonary tuberculosis in Bangladesh - A review of 47 case. *J Bangladesh Coll Phys and Surgeon.* 1990.
59. Robert W. Shafer , Dong F. Kim , Jeffrey P. Weiss , Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in pacientes with human immunodeficiency virus infection. *MEDICINE.* 1991; 70(6).
60. Terán R. Coinfección Tuberculosis – Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Enrique Garcés en el período 2004- 2010. *REVISTA DE MEDICINA DE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR.* 2011.
61. Mustafa , Fontan Bueso , et al. Various manifestations of extrapulmonary tuberculosis and its relationship with HIV-AIDS. 1980.
62. Ilgazli A , Boyci H , Basyigit I , Yildiz F. Extrapulmonary tuberculosis – Clinical and Epidemiologic Spectrum of 636 cases. *Arch. Med. Res.* 2004.
63. Hussain S F , Irfan M , Abbasi M , Anwer SS , Davidson S , Haqee R , et al. Clinical characteristics of 110 miliary tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004.
64. Barthwal , Rajan , Deoskar , Brig. Extrapulmonary Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus Infection. *MJAFI.* 2005; 61(4).

65. Jann-Yuan Wang , Po-Ren Hsueh , et al. Disseminated Tuberculosis: A 10-Year Experience in a Medical Center. *MEDICINE*. 2007 enero; 86(1).
66. Kevin P. , Cain M.D. , Kimberly D. , McCarthy M.M. , Charles M. Heilig, Ph.D , Patama Monkongdee, M.Sc. , et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2010 february.
67. Irappa Madabhavi , Swaroop Revannasiddaiah , Priyanka Das. Various manifestations of extrapulmonary tuberculosis and its relationship with HIV-AIDS. *International Journal of Public Health and Epidemiology* ISSN. 2014.
68. Subash Chandir , Hamidah Hussain , Naseem Salahuddin , Mohammad Amir , Farhien Ali , Ismat Lotia , et al. Extrapulmonary tuberculosis: A retrospective review of 194 cases at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2010 febrero; 60(2).
69. Wang JY, Hsueh PR, Wang SK, Jan IS, Lee LN, Liaw YS, et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *MEDICINE*. 2007.
70. Lozano F. *CAMPUS ESTHER WEB SITE*. [Online].; 2013 [cited 2014. Available from: [www.campus Esther.org](http://www.campus Esther.org).
71. Grimes DA SK. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet*. 2005.
72. Co DO HLKSSM. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. *Clin Immunol*. 2004.
73. Golsen MP VH. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *American Family Physician*. 2005.
74. JA. C. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. *Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias* París; 2003.
75. esther C. *campusesther web site*. [Online].; 2011 [cited 2014 Marzo. Available from: [www.campus Esther.org](http://www.campus Esther.org).
76. Grossman Z MSMPWPL. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006.
77. Gonzalez OY , Teeter LD , Thanh BT , Musser JM , Graviss EA. Extra thoracic tuberculosis lymphadenitis in adult HIV seronegative patients: A Population based analysis in Houston, Texas, USA. *Int. J. Tuberc. Lung*. 2003 Octubre; 987(93).
78. Farer LS , Lowel AM , Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *AM J Epidemiol*. 1979.
79. Min Jae Kim , Hye-Ryoun Kim , Seung Sik Hwang , et al. Prevalence and its predictors of extrapulmonary involvement in patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Korean medical science*. 2009.
80. Terán R. Coinfección Tuberculosis – Virus de la Inmunodeficiencia Humana en el Hospital Enrique Garcés en el período 2004- 2010. 2011.

## ANEXOS

### CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:

HCL:

EDAD:

SEXO:

AÑOS DE DX DE VIH		
CONTEO DE CD4		
LOCALIZACIÓN DE TB EXTRAPULMONAR		
	SI	NO
DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO		
DIAGNOSTICO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO		
FIEBRE		
SUDORA-CIÓN NOCTURNA		
PÉRDIDA DE PESO		
ADENOPATÍAS		
ASTENIA		
CEFALEA		
DOLOR ABDOMINAL		
CONFUSIÓN		
INDICE DE MASA CORPORAL MENOR A 18.5		
TOS		
DOLOR TORÁCICO		
PÉRDIDA DEL APETITO		
ESCALOFRÍOS		
DIARREA		
ALTERACIÓN DEL COMPORTAMIENTO		
PARÁLISIS DE 3ER PAR CRANEAL		
DISNEA		
PANCITOPENIA		
BICITOPENIA		
ANEMIA		
FOSFATASA ALCALINA ELEVADA		
GGT ELEVADA		
LDH ELEVADA		
ASAT ELEVADA		
ALAT ELEVADA		

<b>ANATOMIA PATOLOGICA</b>		
<b>ESTUDIOS DE MICROBIOLOGÍA (ASPIRADOS, PAAF, ETC)</b>		
<b>TIPO DE IMAGEN</b>		