



Tuberculosis en la infección por VIH: patogenia, clínica y diagnóstico

R. Vidal Plá, X. de Gracia Roldán y A. Juan Arribas

Servei de Pneumologia. Hospital General Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción

La inmunodepresión provocada por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) favorece la aparición de enfermedades infecciosas diversas, algunas de las cuales contribuyen a configurar el diagnóstico del SIDA. Durante los primeros años de aparición de esta enfermedad, llamó especialmente la atención que muchas de las infecciones de estos enfermos eran producidas por gérmenes habitualmente no patógenos, eran los gérmenes oportunistas; uno de los más frecuentes en las primeras series norteamericanas eran las micobacterias ambientales, sobre todo el complejo MAI (*Mycobacterium avium-M. intracellulare*) que se veía con frecuencia en la fase terminal de la enfermedad¹.

A mediados de la década de los 80, se empezó a observar en algunos países europeos y en especial en España², una alta frecuencia de tuberculosis entre los enfermos de SIDA. De forma simultánea, en EE.UU se registró un aumento de la incidencia de nuevos casos de tuberculosis en el país y un incremento de la enfermedad entre algunos subgrupos especiales de enfermos de SIDA: haitianos y otras minorías raciales, usuarios de drogas por vía parenteral y residentes en zonas geográficas concretas como en la ciudad de New York, o en Florida³.

Posteriormente se ha podido comprobar el espectacular incremento del riesgo de tuberculosis y, por lo tanto, la gran incidencia de esta enfermedad en los portadores de VIH y en los enfermos de SIDA⁴. Inicialmente se relacionó de forma exclusiva con el incremento notable de la reactivación endógena en aquellos colectivos con alta prevalencia de infección tuberculosa, no obstante, en la actualidad también se ha podido comprobar un aumento del riesgo de contagio exógeno en personas no infectadas⁵, y probablemente también en forma de superinfección en los tuberculopositivos.

La tuberculosis se ha convertido en los países en donde hay una alta prevalencia de infección, en la más frecuente patología asociada al SIDA. En España,

la tuberculosis la padecen en algún momento de su evolución entre el 30 y el 60 % de todos los pacientes con SIDA y su frecuencia es aún más alta que entre los que además, son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), especialmente cuando se hallan en comunidades cerradas y en ambientes hacinados como en las cárceles^{6,7}.

Esta desafortunada coexistencia del bacilo tuberculoso (BK) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la llamada pareja maldita⁸, produce una potenciación de ambas enfermedades y un control sanitario más complejo de las mismas. Esto se puede explicar por los siguientes hechos: a) la tuberculosis es una enfermedad de transmisión casi exclusiva por vía aérea y con alta capacidad de contagio, lo cual puede dar lugar a que mientras existan numerosos enfermos tuberculosos, aunque estén localizados en grupos marginales y se intenten aislar y tratar rápidamente, sea muy difícil conseguir un declive más rápido de la prevalencia de infección tuberculosa en la población general de la zona; b) los portadores de VIH que padecen tuberculosis evolucionan más rápidamente a SIDA; c) las características epidemiológicas y socioeconómicas de estas enfermedades, así como el comportamiento social y el especial psiquismo de los pacientes, hacen que se planteen importantes problemas logísticos para establecer programas eficaces de control sanitario; d) la mayor frecuencia de tuberculosis extrapulmonar y diseminada y la frecuente asociación con otras infecciones hacen más complejo el diagnóstico y el tratamiento; e) La necesidad de aislamiento aéreo provoca dificultades en los hospitales y f) la necesidad de administrar numerosos fármacos para tratamiento y profilaxis, hacen más difícil el cumplimiento y la tolerancia de las pautas antituberculosas y requieren mayor control⁹⁻¹¹.

Mecanismos etiopatogénicos del contagio de la tuberculosis

Los mecanismos etiopatogénicos por los cuales se puede desarrollar en el hombre la enfermedad tuberculosa son varios:



– En las personas que nunca han estado en contacto con el bacilo de Koch (BK), la convivencia o contacto ocasional con un enfermo bacilífero produce un viraje tuberculínico, que en un 10 % de ocasiones se sigue de la aparición de una tuberculosis precoz o tardía.

– Las personas infectadas que no tienen inicialmente la enfermedad, a lo largo de su vida tienen el riesgo de desarrollar la tuberculosis a partir de la reactivación endógena procedente de los escasos bacilos que permanecen en letargo en el organismo desde el momento del viraje tuberculínico¹².

– Los infectados tienen una protección inmunitaria frente a los contagios exógenos, pero si el foco emisor de bacilos es muy abundante y virulento y/o la inmunidad está alterada, se puede producir una superinfección exógena con aparición de la enfermedad. Ello ocurre porque los bacilos externos superan la barrera inmunitaria o porque por mecanismos desconocidos, se genera un efecto potenciador que reactiva los bacilos endógenos latentes.

– Los pacientes inmunodeprimidos constituyen una población de alto riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa bien sea por contagio exógeno primario, reactivación endógena o superinfección exógena. Se han registrado microepidemias de tuberculosis entre infectados por VIH en centros hospitalarios, incluso con bacilos con resistencias que tienen una menor virulencia y que son difícilmente contagiosos entre población sana^{5,13}.

Defensa del organismo frente al bacilo de Koch

El contagio de la tuberculosis se produce casi siempre por vía aérea, al pasar las gotículas con bacilos procedentes de un caso índice a los bronquiolos y alveolos de la persona contagiada. A partir de este momento, la influencia de la situación inmunitaria de la persona infectada será uno de los determinantes más importantes sobre el curso que seguirá la infección tuberculosa:

– En las personas sin contactos previos con el BK, los gérmenes progresan a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios hiliares y mediastínicos a partir de los cuales suelen producirse diseminaciones hematógenas con microfocos pulmonares y extrapulmonares y casi siempre son subclínicos. Estos microfocos son neutralizados a las 4-8 semanas de producirse la infección, por el desarrollo de la respuesta inmunitaria de tipo celular; sin embargo, la erradicación de los BK no suele ser completa ya que persisten algunos bacilos durmientes, que quedan con la capacidad potencial de desencadenar la enfermedad a lo largo de toda la vida del infectado.

– En personas previamente infectadas y por lo tanto con inmunidad celular desarrollada, la tuberculosis se produce por reactivación endógena de los gérmenes latentes o por superinfección exógena cuando concurren las situaciones antes reseñadas. No obstante, la acción del sistema inmunitario va a hacer que los bacilos tengan una menor capacidad de multiplica-

ción y que ésta se produzca con preferencia en los lóbulos superiores, quizás por ser las zonas más oxigenadas o por producirse una estasis linfática; además, se formarán granulomas, necrosis caseosa, cavernas, fibrosis, etc.

Los mecanismos celulares de defensa frente al BK son muy complejos, pero en esquema se desarrollan de la siguiente manera: a) los bacilos son fagocitados por los macrófagos; b) los macrófagos presentan los antígenos bacilares a los linfocitos T y c) los linfocitos T se multiplican y segregan linfoquinas, que dan lugar a la activación y proliferación de macrófagos con respuesta fagocítica específica dirigida contra el BK y pueden controlar la progresión de la enfermedad¹⁴⁻¹⁶.

Inmunodepresión y tuberculosis

Además de los factores genéticos y epidemiológicos, ciertas enfermedades y terapéuticas, que provocan un grado más o menos importante de inmunodepresión, incrementan el riesgo de enfermar de tuberculosis, sobre todo en países con una prevalencia elevada de infección tuberculosa y de enfermos contagiantes.

Es conocido el incremento en la incidencia de tuberculosis en pacientes en los que concurren determinadas circunstancias como la presencia de silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemodiálisis, gastrectomía, cortocircuitos intestinales, neoplasias, alcoholismo, bajo peso y adicción a drogas parenterales; así como en pacientes sometidos a tratamientos con corticoesteroides, citostáticos y otros fármacos inmunodepresores. En todas estas circunstancias, se produce una alteración más o menos importante de la inmunidad celular que provoca un aumento en la incidencia de la enfermedad tuberculosa que se ha estimado entre dos y 63 veces superior a la de la población normal y cuyas características clínicas y radiológicas, en ocasiones, son diferentes a las halladas en la población no inmunodeprimida¹⁷.

VIH y tuberculosis

Incidencia de ambas infecciones

Entre los pacientes inmunodeprimidos, aquellos que son portadores del VIH o los que ya padecen SIDA establecido, tienen un riesgo de padecer tuberculosis que se ha estimado en un 8 % anual⁹, mucho mayor que los grupos antes reseñados; en concreto, se calcula un incremento 100 veces superior para los portadores del VIH y 1.000 veces superior para los pacientes con SIDA respecto a la población general de su zona geográfica^{10,18} (tabla I).

Esto ha provocado que en países con alta incidencia de SIDA como en EE.UU, y de manera especial en aquellas zonas geográficas donde coincide una elevada prevalencia, tanto de la infección por VIH como de la tuberculosa (New York, Barcelona, Caribe, Brasil, África Subsahariana), se produzca entre los pacientes con coinfección, un incremento, en ocasiones muy importante, en el número de nuevos casos anuales de enfermedad tuberculosa, que podría repercutir direc-



TABLA I
Aumento de riesgo de tuberculosis en diversas situaciones clínicas*

SIDA	1.000
VIH+	50-100
Cortocircuito yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Carcinoma de cabeza y cuello	16
Hemodiálisis	10-15
Neoplasias hematológicas	4-15
Lesiones fibróticas	2-14
Tratamiento inmunosupresor	2-12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2-4
Diabetes	2-4
Grandes fumadores	2
Población normal	1

Modificado de Rieder⁷.

tamente sobre la incidencia de la enfermedad en la población general^{19,20}. En varios países subsaharianos, en donde la incidencia de seropositivos para el VIH en la población urbana es del 5 al 15 %, y en algunas zonas de EE.UU, se ha comprobado que los anticuerpos anti-VIH están presentes entre el 17 y el 55 % de los tuberculosos^{18,21-23}.

Si bien desconocemos el número de infectados por el VIH en la población española, sabemos que según el registro de enfermos con SIDA en España, en el mes de junio de 1991 había 8.199 casos de SIDA, con una tasa de 200 por millón de habitantes, con un incremento de más de 3.000 nuevos casos anuales. De estos enfermos, entre el 30 y el 60 % tienen o han tenido tuberculosis; así, en el Hospital General Vall d'Hebrón de Barcelona en el 37 % y en el registro del Ayuntamiento de Barcelona un 41 % de los pacientes con SIDA padecen tuberculosis, cifra que se ve incrementada hasta más de un 60 % cuando se trata de pacientes afectados de SIDA que viven en comunidades cerradas como la cárcel y son además UDVP⁷. Por otra parte, la seroprevalencia entre los tuberculosos varía mucho según los países y los hospitales y en EE.UU se registra un 3 %, pero con variaciones desde un 0 a un 46 % según las zonas¹⁸. Nosotros encontramos que 60 (5 %) de 1.209 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de tuberculosis en nuestro Centro, eran portadores del VIH, cifra que se incrementa anualmente y entre los diagnosticados en 1991 ya es de un 11,7 %. (figs. 1 y 2).

Aalteraciones inmunológicas por el VIH

El VIH interfiere en los mecanismos inmunitarios que controlan la infección tuberculosa, mediante las alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas que provoca en los linfocitos CD4 y en los macrófagos.

Tanto los macrófagos como los linfocitos T son células esenciales para el desarrollo de la respuesta

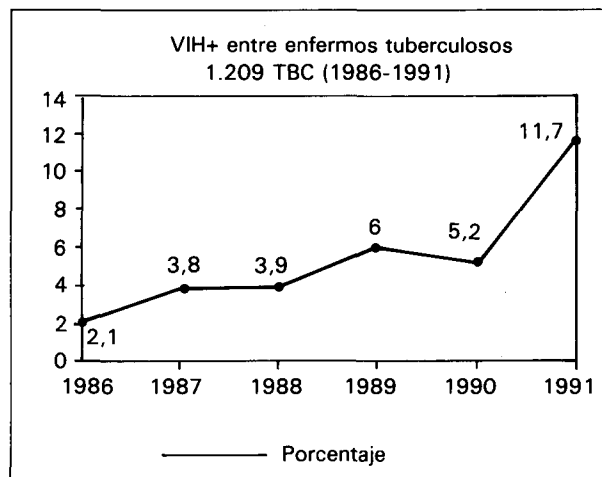


Fig. 1. Incremento de la proporción de portadores de anticuerpos antiVIH entre las tuberculosis pulmonares y pleurales diagnosticadas entre 1986 y 1991. Hospital General Vall d'Hebrón.

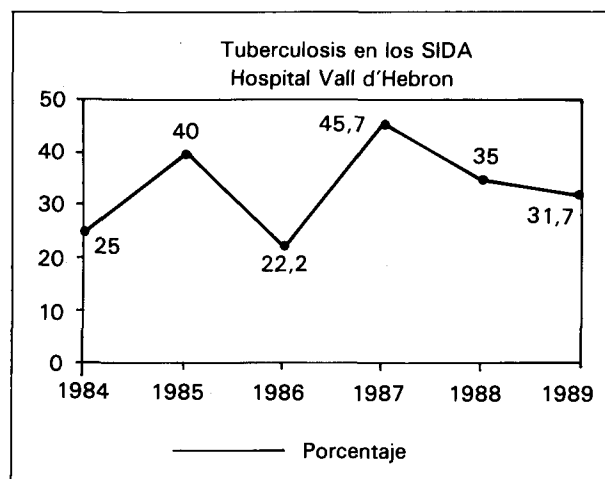
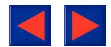


Fig. 2. Pacientes con tuberculosis y SIDA en relación con el total de enfermos de SIDA diagnosticados entre 1984 y 1989. Hospital General Vall d'Hebrón.

inmunitaria de tipo celular frente a la infección por BK, por lo que la infección por el VIH, en relación directa con el estadio inmunológico, va a dar lugar a: 1) una desprotección inmunológica frente al BK que conlleva un incremento en la incidencia de la enfermedad; 2) una anergia tuberculínica y 3) el desarrollo de una enfermedad tuberculosa que puede adquirir formas similares a las de la tuberculosis primaria, pero sin la defensa inmunológica que aparece precozmente en ésta; por lo tanto, en los enfermos con SIDA se producirá una tuberculosis con localizaciones atípicas, afectación ganglionar, gran incidencia de formas extrapulmonares, escasa producción de granulomas y necrosis caseosas, ausencia de cavernas y predominio de las formas diseminadas²⁴⁻²⁶.



Formas clínico-radiológicas

Tuberculosis y portadores de VIH

El BK es un germen más virulento que los oportunistas que infectan a los enfermos con VIH+, por lo que en los países con alta prevalencia de infección tuberculosa, la tuberculosis suele ser la primera enfermedad infecciosa de estos pacientes e incide cuando todavía no hay mucha inmunodepresión, ya que todavía no ha aparecido la candidiasis oral, hay reactividad a las pruebas cutáneas de inmunidad retardada y la cifra de la subpoblación de CD4 está poco deprimida (> 400-500 por mm³)²⁷⁻²⁹ (fig. 3). Por ello, la forma clínica de presentación de la tuberculosis es casi indistinguible de la habitual en la población general: tos, hemoptisis, fiebre etc. En estos pacientes, el patrón radiológico suele ser el clásico, con infiltrados apicales con o sin cavitación y no es infrecuente el derrame pleural³⁰. Todavía conservan bastante la capacidad de ser reactivos a la tuberculina y en nuestro hospital hemos observado anergia tuberculínica en el 28,2 % de 35 portadores de VIH sin SIDA con tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis y SIDA

Cuando el individuo está más inmunodeprimido, con menos de 200 CD4 por mm³, ya sea por tener SIDA y en algunas ocasiones quizás también por estar infectado por el VIH desde hace más tiempo o por la asociación de otras infecciones: hepatitis, infecciones venéreas, etc, la tuberculosis se presenta como si fuera una forma primaria sin la protección inmunológica. La inmunidad celular está muy deprimida y la proporción de anérgicos es elevada (78% de anergia en nuestros 90 pacientes). En estos casos, la tuberculosis se presenta con predominio de síntomas generales: fiebre, adenomegalias, hepatomegalia, síndrome tóxico, etc; en cambio, son menos frecuentes los síntomas respiratorios. Las localizaciones extrapulmonares y las formas pulmonares atípicas suelen ser habituales. En la radiografía de tórax pueden observarse adenopatías hiliares y mediastínicas, derrame pleural, formas difusas miliares finas o gruesas y patrones alveolares o mixtos^{4,31}. En nuestro hospital, de 90 pacientes con SIDA diagnosticados de tuberculosis, en el 16,6 % de los casos la tuberculosis fue de localización pulmonar exclusiva, en el 12,2 % fue sólo extrapulmonar y en el 71,2 % de los casos fue de localización mixta, casi siempre con afectación pulmonar difusa. Las formas extrapulmonares más frecuentes son las adenomegalias en localizaciones submaxilar, laterocervical, supraclavicular, axilar e inguinal y la forma con diseminación hematógena (tabla II).

Otro factor que aumenta la confusión y contribuye a la inespecificidad de las características clínico-radiológicas, es la presencia simultánea de otras infecciones oportunistas que pueden dar idénticos síntomas y signos, así como patrones radiológicos similares. Las adenopatías, el derrame pleural y la cavitación son los datos radiológicos más sugestivos de tuberculosis, ya que son raros en las neumonías por pneumocistis o citomegalovirus, aunque las adenome-

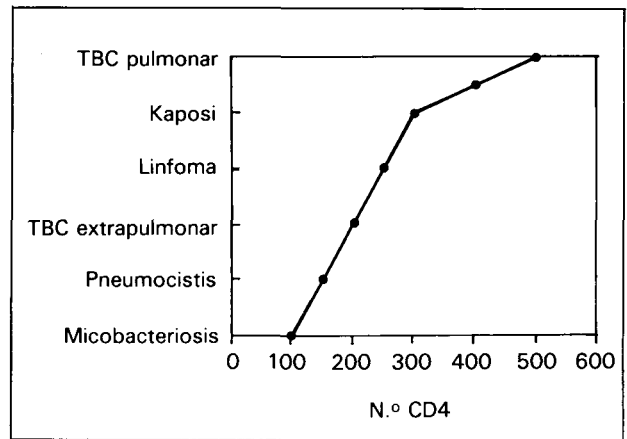


Fig. 3. Orden en que suelen aparecer las enfermedades oportunistas en relación al número de CD4.

TABLA II

Diferencias en la tuberculosis entre portadores VIH y SIDA

	VIH+	SIDA
Síntomas	pulmonares	generales
Rx tórax	infiltrados, cavernas	miliar, adenopatías
TBC extrapulmonar	no	muy frecuente
Micobacteriosis	no	rara en España
PPD	+ en el 70 %	+ en el 20 %
CD4 x mm ³	> 500	< 200
Oportunistas	no	si
Diagnóstico	Espuito	hemos, broncoscopia heces, biopsias
Eficacia tratamiento	bueno	bueno
Supervivencia	años	meses

galias y el derrame pleural pueden darse en el linfoma y en el sarcoma de Kaposi¹⁸.

En nuestra experiencia, en un 10 % de los casos de tuberculosis y SIDA hubo asociación simultánea con otros gérmenes oportunistas y esta cifra aumenta mucho si solo se tiene en cuenta a los que se les efectuó broncoscopia diagnóstica.

Diagnóstico

La investigación de BK (baciloscopia y cultivo) en esputo espontáneo o inducido o aspirado gástrico en pacientes con sospecha clínica, VIH+ y radiografía de tórax patológica, es de una rentabilidad similar a la de los pacientes inmunocompetentes con tuberculosis pulmonar; únicamente en los enfermos muy inmunodeprimidos con un patrón radiológico miliar se obtiene una menor frecuencia de positividad de la baciloscopia. Incluso en enfermos con TBC extrapulmonar y radiografía de tórax normal, pueden obtenerse baciloscopias y cultivos de esputo positivos, en mayor proporción que en la población VIH-, probablemente por la mayor frecuencia de tuberculosis endobronquial. En nuestra experiencia, en un 78,8 % de los SIDA y en un 80 % de los portadores de VIH con tuberculosis, se obtuvieron la baciloscopia y/o el cultivo positivos³².



Cuando las baciloscopias son negativas y cuando hay sospecha de la asociación de otro oportunista, debe realizarse una fibrobronscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y esputos postbroncoscopia, que han demostrado una mayor rentabilidad que el esputo espontáneo o inducido en el diagnóstico de tuberculosis y de otras enfermedades oportunistas respiratorias, sobre todo pneumocistis y citomegalovirus que son potencialmente tratables.

En la sospecha de tuberculosis extrapulmonar deben obtenerse muestras de exudado: pleural, meníngeo, articular, peritoneal, pericárdico para baciloscopia, cultivo, citología y determinación de adenosindesaminasa (ADA); en caso de negatividad o duda, lesiones óseas, escrófula, etc., hay que hacer biopsia con estudio histológico y bacteriológico. En los estudios histológicos de las lesiones podemos tener dificultades, ya que los granulomas no están bien formados y no suele haber necrosis caseosa.

En los casos de fiebre de origen desconocido sin una localización clara, aparte de la investigación del BK en esputo, muestras obtenidas por broncoscopia, hemocultivos, heces, orina etc., puede ser rentable la realización de una biopsia hepática y una punción de cresta ilíaca. Para el diagnóstico de los tuberculomas cerebrales es preciso practicar una tomografía computarizada que mostrará lesiones en anillo o masas hipodensas, aunque en algunos casos puede confundirse con otras lesiones: toxoplasma etc, por lo que se deberá estudiar el LCR o hacer biopsia cerebral¹⁸.

El diagnóstico de la tuberculosis puede permitir la detección precoz de los portadores del VIH, en los que podremos iniciar el tratamiento antiviral y les aconsejaremos para evitar que transmitan el virus³³. Por lo tanto, se deben determinar los anticuerpos anti-VIH por lo menos a los que: pertenecen a los grupos de riesgo de SIDA, proceden de países con gran prevalencia de VIH+, tienen una edad entre 15 y 45 años o presentan formas clínicas y radiológicas atípicas o tuberculosis extrapulmonares o combinadas pulmonar-extrapulmonar. En estos casos con fuerte sospecha, en caso de negatividad de la determinación de anticuerpos, hay que considerar la posibilidad de que el enfermo esté en el período "ventana" en que todavía no se han positivizado, por lo que deberá solicitarse de nuevo su determinación unos meses más tarde, antes de la retirada de la medicación antituberculosa.

Por otra parte, en todos los VIH+ debe practicarse una prueba tuberculínica y una radiografía de tórax y cuando hay sospecha clínico-radiológica de tuberculosis, se harán baciloscopias y cultivo de muestras bronquiales: esputos, broncoscoaspirado, LBA, etc y si es necesario de orina, heces, sangre, etc. Cuando hay sospecha de afectación extrapulmonar, debe hacerse biopsia con cultivo de los órganos afectados.

Pronóstico

A pesar de la eficacia del tratamiento antituberculoso, la aparición de esta enfermedad acelera el paso a SIDA de los portadores de VIH, tanto porque se accele-

ra la replicación del virus por el propio efecto de la tuberculosis, como porque esta aparece cuando la inmunidad ya está deteriorándose con rapidez¹¹.

Entre los SIDA con tuberculosis, existe una alta incidencia de mortalidad que llega a ser del 60 % a los 10 meses; sin embargo, si el tratamiento es correcto, la causa de muerte no suele tener una relación directa con esta enfermedad. En cambio, el retraso importante en el diagnóstico y por lo tanto, en el tratamiento de estos pacientes, incrementa de forma notable la mortalidad³⁴.

Micobacteriosis

La micobacteriosis por micobacterias ambientales ocurre entre los 7 y 15 meses del diagnóstico de SIDA²⁹ y cuando ya hay una profunda inmunodepresión, con cifras de CD4 generalmente inferiores a 100/mm³ y es más frecuente en los países con menos casos de tuberculosis. En numerosas ocasiones es un hallazgo necrópsico.

En EE.UU., la prevalencia de tuberculosis en el SIDA es del 2 al 20 % y la de la micobacteriosis por MAI del 7,6 al 24 % con tendencia a aumentar²⁹. En Gran Bretaña, la tuberculosis aparece entre un 30-60 % y la infección por micobacterias ambientales del 2 al 3,6 %^{7,36}. Las especies más frecuentemente encontradas en nuestro país son: *M. avium*, *M. kansasii* y *M. xenopi*.

Los signos clínicos son inespecíficos: fiebre y síntomas generales, totalmente indistinguibles de otros oportunistas y de la evolución final del SIDA. El dolor abdominal y la diarrea son bastante frecuentes y el MAI se aísla con frecuencia en heces, lo que sugiere que la puerta de entrada podría ser la vía digestiva^{14,18}.

Los hallazgos radiológicos también son inespecíficos. En la radiografía de tórax se observan infiltrados difusos nodulillares o alveolares, con o sin adenomegalias. En la tomografía axial computarizada abdominal, es frecuente observar la presencia de adenopatías, aunque también pueden ser debidas a tuberculosis, linfoma o sarcoma de Kaposi^{14,18}.

El diagnóstico de MAI sólo se puede hacer en laboratorios bien equipados y con personal experto, por lo que no es posible su determinación en muchos países del tercer mundo y se ignora si en las diferencias de prevalencia influyen, además de la ocupación del nicho ecológico por el *M. tuberculosis complex*, las posibilidades técnicas de aislamiento.

El diagnóstico de MAI se puede hacer por esputo espontáneo o inducido, pero más frecuentemente por cultivo de BAS y LBA de la broncoscopia, hemocultivo y cultivo de líquidos orgánicos, heces o biopsias de medula ósea, ganglio o hígado y es muy frecuente su diagnóstico en la necropsia.

La media de supervivencia cuando aparece el *M. avium* es de 5 meses, frente a 12 meses ante el pneumocistis y 16 meses en la tuberculosis^{35,37}. El peor pronóstico del MAI puede ser debido a su aparición en pacientes más inmunodeprimidos y quizás influye



algo la imposibilidad de curación, ya que casi todos los pacientes mueren con esta micobacteria a pesar de los tratamientos aplicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci AS. Acquired immunodeficiency syndrome: Epidemiologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1984; 110: 92-106.
2. Cosin J, Martín-Scapa C, Menarquez J, Bouza E, Grupo de trabajo sobre SIDA. SIDA y tuberculosis. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1987; 5: 74-80.
3. Centers for Disease Control. Tuberculosis-United States, 1986; *MMWR* 1987; 36: 817-820.
4. Sathe SS, Reichman LB. Mycobacterial disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med* 1989; 10: 445-463.
5. Di Perri G, Cruciani M, Danzi M Ch et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2: 1.502-1.504.
6. Caylà JA. Tuberculosis a la ciutat de Barcelona (1986-1988). Factors predictors de la SIDA en malalts tuberculosos i del incompliment del tractament antituberculos. Tesis Doctoral. Barcelona: Universitat Central, 1990.
7. Institut Municipal de la Salut. Sida a Barcelona: Vigilància epidemiològica, 1991; 12: 6.
8. Chretien J. El dúo maldito. *Bol UICTER* 1990; 65: 27-30.
9. Selwyn PA, Harter D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-550.
10. Vidal R, de Gracia J. Tuberculosis y SIDA. *Medicine (Madrid)* 1989; 5: 1.265-1.270.
11. OMS/UICTER. Declaración sobre el SIDA y la tuberculosis. *Bol UICTER* 1989; 64: 7-11.
12. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-735.
13. CDC. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital-Florida. *MMWR* 1990; 39: 718-722.
14. Pitchenik AE, Fertil D, Bloch AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Chest Med* 1988; 9: 425-441.
15. Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 25-30.
16. Moulding T. Pathogenesis, pathophysiology and immunology. En Schlossberg D. *Tuberculosis*. New York: Springer-Verlag ed. 1988; 13-22.
17. Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidem Rev* 1989; 11: 79-98.
18. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New Eng J Med* 1991; 324: 1.644-1.650.
19. Advisory Committee for the elimination of Tuberculosis/Centers for Diseases Control. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *MMWR* 1989; 38: 236-250.
20. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome. New York City. *JAMA* 1988; 259: 338-345.
21. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. (Part 1). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.356-1.372.
22. Centers for Disease Control. First 100.000 cases of acquired immunodeficiency syndrome -United States. *MMWR* 1989; 38: 561-563.
23. Styblo K. Aspectos sobre la tuberculosis y la infección VIH a nivel mundial. *Bol UICTER* 1990; 65: 30-35.
24. Valencia ME, Gil A, Díaz MA et al. Estudio clínico de la tuberculosis en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 352-356.
25. Ocaña I, Ruiz I, Vidal R et al. Micobacteriosis y tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1988; 6: 291-297.
26. Mayo Suárez J, Salinas Solano C, Uribe Ibañez M. Aguirregomoscorta Urquijo JI, Capelastegui Saiz A. Tuberculosis e infección por VIH. Análisis de 36 casos. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 197-201.
27. Teirstein AS, Rosen MJ. Conceptos inmunopatogénicos del SIDA. *Drugs of Today* 1990; 26 (supl 3): 9-13.
28. Chaisson RE, Slutkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159: 96-100.
29. Horsburgh CR. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *New Eng J Med* 1991; 324: 1.332-1.338.
30. Theuer CP, Hoppewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8-12.
31. Helbert M, Robinson D, Buchanan D et al. Mycobacterial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax* 1990; 45: 45-48.
32. Miravittles M, Vidal R, Juan A et al. Clínica y diagnóstico de la tuberculosis en una población de enfermos VIH+. *Arch Bronconeumol* 1991; 27: 45.
33. Centers for Disease Control. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1989; 38: 236-250.
34. Kramer F, Modilevsky T, Waliyany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89: 451-456.
35. Helbert M, Robinson D, Buchanan D et al. Mycobacterial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax* 1990; 45: 45-48.
36. De March Ayuela P. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 815-820.
37. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Eng J Med* 1991; 324: 289-294.