

Malaria, Tuberculosis, VIH/SIDA e Influenza Aviar: ¿Asesinos de la Humanidad? *

Alfonso J. Rodríguez Morales,¹ Wendy Lorizio,² Jair Vargas,³ Livia Fernández,^{4,5}
Balbina Durán,⁵ Gabriel Husband,⁵ Alexis Rondón,⁵ Karelys Vargas,⁵
Rosa A. Barbella,⁶ Sonia M. Dickson.^{7,8}

¹Instituto Experimental José Witremundo Torrealba, Universidad de Los Andes (ULA), Trujillo, Venezuela,

²University of California at San Francisco (UCSF), San Francisco, California, Estados Unidos de América,

³Instituto Diagnóstico de San Bernardino, Caracas, Venezuela,

⁴Hospital General Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela,

⁵Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela

⁶Hospital Militar Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela,

⁷Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela,

⁸Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.

*Algunos de los aspectos revisados en el presente artículo constituyeron parte de la evaluación, a través de la revisión de tópicos infecciosos en anatomía patológica, por estudiantes de medicina de la Escuela de Medicina José María Vargas, UCV.

Resumen

La malaria, el VIH/SIDA, y la tuberculosis han sido reconocidos por los organismos internacionales de salud, como los tres grandes asesinos infecciosos de la humanidad. Pero recientemente, también pudiese agregarse, por su potencial de pandemia, la influenza aviar. En el presente artículo se revisan diversos aspectos clínico-epidemiológicos relacionados con las mencionadas entidades infecciosas.

Palabras Clave: Malaria, VIH, SIDA, tuberculosis, influenza aviar, epidemiología. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2008; 39(1):52-76. Recibido 30 Enero 2007, Aceptado 10 Enero 2008.

Introducción

Durante mucho tiempo el hombre ha estado en contacto, exposición y sobretodo coevolución con diversos seres vivos, con los cuales ha interactuado en el medio que lo rodea, y que de hecho han influido en su propia evolución desde muchos puntos de vista. Aquellos que han determinado, lógicamente, con mayor incidencia su salud y su enfermedad, han sido los diferentes microorganismos, los cuales a lo largo de la historia lo han afectado, llegando a producir incluso reducciones importantes en la densidad poblacional durante los períodos de mayor impacto en los lugares de agrupación del ser humano, como lo ocurrido durante múltiples epidemias y pandemias acaecidas, muy particularmente entre los siglos XIII y XIX.

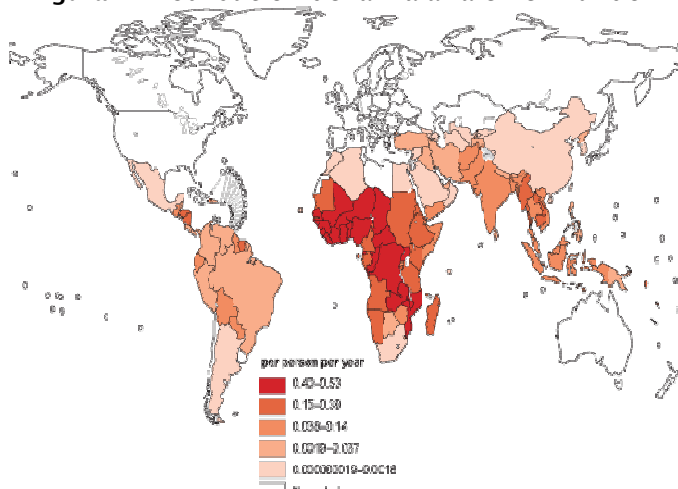
Ahora bien, desafortunadamente para las poblaciones más desprovistas de recursos de todo tipo, desde el siglo XX, tres de estos microorganismos han sido emergentes, reemergentes, persistentes y endémicos particularmente en los países más pobres. Estos, son *Plasmodium* (con sus especies *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, agentes causales de la malaria), el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH, agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA) y *Mycobacterium tuberculosis* (agente causal de la tuberculosis). A finales del siglo XX y principios de XXI, emergente un cuarto agente, a lo cual incluso algunos pudiesen asemejar con un *cuarto jinete apocalíptico*, los Virus de Influenza Aviar, particularmente el H5N1.

En el presente artículo especial, se hace una revisión de los diferentes aspectos clínicos clínico-epidemiológicos relacionados con las mencionadas entidades infecciosas que pudiesen considerarse asesinos de la humanidad.

I. La Malaria en el Mundo y América Latina

De acuerdo a cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 3.200 millones de personas viven en regiones maláricas (1). Además, cada año, 350 - 500 millones de personas adquieren la enfermedad y más de un millón de niños mueren por ella (Figura 1) (1,2).

Figura 1. Distribución de la Malaria en el Mundo.



El mapa representa incidencia estimada de episodios clínicos de malaria para el año 2004.(1,2)

En relación al continente americano, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la transmisión de la malaria se sigue reportando en 21 países de la Región y se calcula que 264 millones de personas viven en zonas con algún riesgo de transmisión.

Para el año 2004, se reportaron un total de 882.360 casos de malaria (46.244 [5,24%] correspondieron a Venezuela) (3), cifra que ha sido similar a años anteriores. En los países donde ya no hay transmisión (como Estados Unidos y Chile), aproximadamente 87 millones de personas viven en zonas donde la transmisión ocurrió anteriormente y donde en la actualidad hay un riesgo sumamente bajo de transmisión.

Los 262 millones de personas que vivían en zonas con algún riesgo potencial de transmisión representan aproximadamente 31% de los 849 millones de habitantes de la Región. Esta información proporcionada por los países contrasta con la correspondiente al año 2001 (4), según lo cual 35% de los 835 millones de habitantes de la Región vivían en zonas con algún riesgo de transmisión.

En los 21 países donde ocurre transmisión de la malaria, 15% de la población vive en zonas de transmisión alta y moderada, y 21% en zonas de bajo riesgo. El porcentaje de las poblaciones nacionales en riesgo varía desde 9% en Argentina hasta 100% en la República Dominicana y El Salvador. Honduras, México, Ecuador y Panamá informaron que más de 15% de sus poblaciones viven en zonas de alto riesgo.

Los casos notificados por los países alcanzaron su nivel más bajo en el decenio pasado, e igual sucedió con el número de frotis de sangre examinados. El índice de frotis positivos y la detección de casos en las zonas maláricas fueron mayores que en el año anterior.

De los 21 países donde ocurre la transmisión, 11 están en América del Sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam y Venezuela.

Los otros 10 países están en Mesoamérica: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Panamá, junto con la República Dominicana y Haití.

En República Dominicana ha ocurrido un resurgimiento de la enfermedad en zonas turísticas del país (como por ejemplo Punta de Cana) (5). Igualmente se han reportado casos en asociación con la crisis política ocurrida en Haití en los pasados años 2003-2005.

Hace dos años atrás estos dos últimos países eran los únicos del Caribe donde no había transmisión (3).

Si observamos las tasas de mortalidad infantil (TMI) podremos ver que la Malaria representa 0,5% de dicha proporción, fundamentalmente concentrada en la región de los países amazónicos, en los cuales la TMI

se encuentra por encima de 20 muertes por cada 1000 nacidos vivos (nv) (6).

Relevancia Epidemiológica de la Malaria y su Control

Estos datos epidemiológicos muestran la importancia de la enfermedad, la cual se ha definido ecoepidemiológicamente como un sistema complejo en salud pública (7,8), vinculado a una serie de factores múltiples, interrelacionados, multi e interdependientes, donde encontramos al hombre o ser humano susceptible en el centro del mapa ecoepidemiopatológico y nosográfico, pero considerando en su periferia diversos factores del propio hospedero así como del vector y su ambiente, así como el propio papel del hombre en la generación de condiciones favorables para la coincidencia espacial y temporal de los diversos factores que hacen posible la transmisión de la malaria (9-11).

Este patrón ha cambiado mucho en cuanto a su entendimiento y más aun a su manejo en los últimos 50 años. Entre la década de los 1940's y los 1950's ocurrieron varios hechos de importancia, en 1945 la introducción del DDT en las campañas de control de la enfermedad, en 1948 la implementación de la Cloroquina como medicamento de primera línea en el tratamiento de la enfermedad, y finalmente en 1950 la implementación de la Estrategia Global de la Erradicación (12). Lamentablemente con el tiempo, todos los países que siguieron o adoptaron esta estrategia descubrieron el fracaso de la misma, por lo cual fue abandonada. Después del abandono mundial del programa para erradicar la malaria, los países de América adoptaron la estrategia global de control de la malaria en 1992 en la denominada Conferencia Ministerial. Los principios técnicos de la Estrategia Global de Control incluyen el diagnóstico temprano y tratamiento inmediato de la enfermedad; la aplicación de medidas de protección y prevención de la enfermedad; el desarrollo de la capacidad de predecir y contener epidemias, y el fortalecimiento de la capacidad local en investigación básica y aplicada para permitir y promover la

evaluación regular de la situación de la malaria (OPS, 2002).

Nuevas Estrategias e Iniciativas en el Control de la Enfermedad

En 1998, con el objetivo principal de reducir en forma significativa la carga de la malaria en el mundo, la OMS lanzó la Iniciativa de Hacer Retroceder la Malaria (Roll Back Malaria, RBM). Es una asociación global que incluye organizaciones del sistema de las Naciones Unidas, otras instituciones, la sociedad civil y los gobiernos nacionales de los países donde la malaria es endémica (actualmente cuenta con más de 90 entes asociados). Los elementos claves de la iniciativa refuerzan los de la Estrategia Global de Control de la Malaria y enfatiza la gerencia efectiva, el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, prevención múltiple e investigaciones de tipo operacionales. Adicionalmente, promueve una buena coordinación entre distintos grupos y organismos en la lucha contra la enfermedad y una asociación mundial dinámica entre todos los involucrados (14,15).

En octubre de 1999, se inició en Latinoamérica el movimiento de RBM en los nueve países que comparten áreas de la Selva Húmeda Tropical correspondiente a la cuenca amazónica: Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana Francesa, Guyana, Perú, Surinam y Venezuela (países donde se concentra la mayor parte de los casos de las Américas). En dicha reunión, los países acordaron fortalecer actividades para controlar la enfermedad y desarrollaron planes de trabajos conjuntos y coordinados. Desde ese año, han tenido reuniones de supervisión de los planes de trabajo y se definieron áreas de investigación y se programaron actividades conjuntas en áreas de interés epidemiológico común entre países (13).

En una reunión de RBM celebrada en Bahía, Brasil en febrero de 2001, los países propusieron el establecimiento de una Red Amazónica para la Vigilancia de la Resistencia a las Drogas Antimaláricas (RAVREDA) basándose en las experiencias de la Red del Este de África para el Monitoreo del

Tratamiento Antimalárico (EANMAT), con el apoyo de la OPS y de la OMS. Además, en RAVREDA también se están invirtiendo recursos de la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos (USAID) y del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).

Durante el año 2001, la Comisión Especial de Salud de la Amazonia del Tratado de Cooperación Amazónica se enfocó en malaria y desde entonces ha promovido la Iniciativa de RBM en los países que pertenecen al mismo. Como resultado, se establecieron grupos *ad hoc* que desarrollaron propuestas para actividades conjuntas de control de la malaria y de fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica en los países (2,13).

En parte importante de los países de Centro América (Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, México, Haití y la República Dominicana), se lanzó la Iniciativa RBM en noviembre de 2000, en San Pedro de Macoris, República Dominicana. Los países realizaron un estudio de la situación actual y prepararon planes de trabajo a escala nacional y en conjunto. Como resultado, en 2001, Haití y la República Dominicana desarrollaron una propuesta para eliminar la malaria de la Isla Hispaniola, para la cual no se lograron movilizar los fondos presupuestados. Desde los primeros meses de 2001, los países de Centro América cuentan con los servicios de un punto focal de la OPS financiado por RBM, la cual brinda apoyo técnico a los 10 países. Hubo una reunión de monitoreo de RBM en Honduras, en agosto de 2001. Los países se han beneficiado de fondos de RBM para llevar a cabo actividades individuales y en conjunto. Adicionalmente, algunos de ellos en Centro América se han beneficiado de los fondos del Departamento de Desarrollo Internacional (DFID) del Reino Unido para combatir la malaria (2,13).

El objetivo explícito de RBM en Latinoamérica así como en el resto del mundo, ha sido orientar al trabajo para lograr reducir a la mitad el problema de la malaria para el año 2010. Los obstáculos en este camino, sin embargo, son muchos e

intimidantes, en tanto que la mortalidad y morbilidad por malaria continúan empeorando en muchos países (2,14).

En enero 2003 la iniciativa RBM se reestructuró después de una revisión interna y externa dirigida por el DFID. Como consecuencia de esto, se estableció una secretaría de la iniciativa de RBM y un Departamento de Control de Malaria de la OMS (MAL) como entes distintos, ambos ubicados en el Grupo de Enfermedades Comunicables (Communicable Diseases Cluster) (CDS) en las Oficinas Principales de OMS (2,14).

Actualmente de acuerdo al CDS, los países endémicos para malaria se clasifican de acuerdo a tres "estados de disposición" para Hacer Retroceder la Malaria:

Categoría I: países con una alta incidencia de malaria, con una combinación de compromisos políticos demostrables, planes nacionales estratégicos claros y mecanismos de asociación efectiva.

Categoría II: países con una alta incidencia de malaria, pero una disposición limitada para implementar y reglamentar paulatinamente planes nacionales.

Categoría III: países con una mezcla de características de las categorías anteriores, con muy bajos niveles de disposición a la implementación, debido a un complejo crónico de emergencias y situaciones post-conflictos, o países con baja incidencia de la enfermedad (15,16).

De acuerdo a estos criterios se puede afirmar que Venezuela se ha encontrado en las Categorías I y II.

Para el período 2004-2005 la OMS ha planificado en relación con malaria una serie de objetivos que incluyen principalmente estimular y apoyar la reglamentación de una acción efectiva para Hacer Retroceder la Malaria y facilitar las operaciones de la iniciativa RBM. Esto se va a evaluar a través de los siguientes indicadores: tasa de prevalencia de la malaria, tasa de muertes relacionadas a malaria en niños menores de 5 años, proporción de niños menores de 5 años en áreas de riesgo para malaria usando prevención efectiva contra la enfermedad

(primariamente mosquiteros impregnados con insecticidas), proporción de estos con acceso apropiado a tratamiento y el nivel de recursos financieros disponibles para apoyar en gran escala las estrategias de control y prevención de la malaria (15,16).

Malaria es una prioridad de la OMS. En conjunto con VIH/SIDA y TB, Malaria constituye un grupo de entidades infecciosas a las cuales se están dedicando recursos y una particular atención, razón por la cual existe el Fondo Global para la Lucha contra el VIH/SIDA, la TB y la Malaria (Global Fund against VIH/AIDS, TB and Malaria, GFATM) el cual se ocupa como ente de luchar específicamente contra estas tres epidemias mundiales (17).

En los países de Latinoamérica así como en otras partes del mundo, existe una clara necesidad de reforzar el trabajo, que en conjunto, que se viene gestando y dando frutos. En los próximos años los esfuerzos, en particular de nuestros gobiernos, deben intensificarse en áreas que han sido poco afrontadas como la educación en salud para la prevención de las enfermedades endémicas y una mejor atención y funcionamiento de los sistemas de salud, medidas que no solo beneficiaran a la población de nuestra región en reducir la malaria, sino en mejorar su salud general y su calidad de vida, permitiendo a la vez alcanzar el desarrollo económico que se requiere.

Para esto debemos volver entonces a las raíces del problema, es decir al estudio de un problema de carácter multifactorial como lo es la malaria.

Factores Asociados a la Malaria

Existen tres grandes grupos de factores relacionados actualmente con el problema de la malaria (18):

- Factores del Hospedero (inmunidad, citoquinas, genética, edad, embarazo).
- Factores del Parásito (resistencia, multiplicación, vías de invasión, citoadherencia, rosetting, polimorfismos, variación antigénica, toxinas).
- Factores Socioeconómicos y Geográficos (acceso a tratamiento, factores

culturales, económicos, intensidad de la transmisión, factores ambientales y climáticos).

El Problema de Plasmodium vivax en Latinoamérica

Aun cuando la carga impuesta por *Plasmodium falciparum* implica una significativa morbilidad, y mas aun mortalidad, actualmente mas de un 80% de los casos de malaria en la región de las Américas corresponden con *Plasmodium vivax*. Una especie que en cierta forma ha sido subestudiada en comparación con *P. falciparum*. Recientemente, diversos estudios han demostrado la importancia de evaluar los impactos epidemiológicos, clínicos y patogénicos que la infección por esta especie, que representa la mayor parte de la etiología en Latinoamérica, tiene en nuestras poblaciones. Manifestaciones de severidad, como trombocitopenia severa, anemia severa, alteraciones en el conteo de glóbulos blancos, compromiso del embarazo y su producto, complicaciones pulmonares y cerebrales, son tan solo algunas de las reportadas en los últimos años en la región (19-26).

II. Tuberculosis: antigua pandemia

La tuberculosis (TB) es una entidad casi tan antigua como el ser humano, habiéndose encontrado lesiones de posible etiología tuberculosa en huesos de momias egipcias que datan de 3.700 años A.C. (27-29). Sin embargo no puede ser considerada como una enfermedad del pasado, ya que mata actualmente a más de tres millones de personas por año en el mundo (30,31).

Antes de afectar al hombre, la TB fue una enfermedad endémica en los animales del período paleolítico. En 1908 en el alto Egipto, en una momia de 3000 años, se comprobaron alteraciones tuberculosas de la columna vertebral donde se observa que el centro de la primera vértebra lumbar y de las cuatro vértebras dorsales inferiores presentaba características típicas del mal de Pott (31-33).

La poca atención que se le dio en testimonios escritos, hace pensar que la TB humana tuvo poca importancia en algunas

culturas en la antigüedad. Es posible que el primer agente causal haya sido *Mycobacterium bovis* o una variante de esta especie, contrayendo el hombre la enfermedad al consumir carne o leche de animales enfermos. Se cree que *Mycobacterium tuberculosis* haya surgido posteriormente, como una especie que evolucionó posterior a *M. bovis* (34-35).

Cuando el hombre pasó a vivir en aldeas y a domesticar animales, era frecuente que éstos ocuparan la planta baja de las viviendas, como fuente de calor, mientras la familia habitaba la planta superior. Así se crearon las condiciones favorables para la transmisión de la enfermedad por vía aérea, aunque aun no era interhumana. Esto se ha comprobado recientemente a raíz de las investigaciones sobre brotes en aviones y submarinos, donde las condiciones del flujo aéreo de las corrientes dentro de estas naves permiten la transmisión de la TB (36-37).

Al aumentar la densidad de los poblados la transmisión de la TB se hizo interhumana. La creación de populosas ciudades y la extensa pobreza de la Europa feudal, se considera, fueron los factores que favorecieron el desarrollo de la epidemia conocida como la "gran peste blanca". Cuando los casos de TB aumentaron y la enfermedad se diseminó a toda Europa occidental, llegó a ser la causa de al menos 5% de las muertes (27,28,38).

En la América precolombina, la TB era poco frecuente o desconocida, y algunos autores afirman que la misma fue traída a las colonias por los inmigrantes europeos. Sin embargo en el período precolombino hubo algunos casos de TB, lo cual se deduce del estudio de momias encontradas en Perú y otros centros poblados de Sur América (29).

En África subsahariana a comienzos del siglo XX la TB era aun casi desconocida, y rara en regiones del norte (Marruecos, Libia, Egipto). A mediados del siglo XX la enfermedad no era aun conocida en algunas regiones de la Polinesia como Nueva Guinea, Papua e Indonesia (30).

En 1882 Robert Koch aisló el bacilo tuberculoso (por lo cual por un tiempo se

denominó en sinonimia a *Mycobacterium tuberculosis* como bacilo de Koch), demostró su patogenicidad y comunicó el hecho a la Sociedad de Fisiología de Berlín (27,31).

Aun cuando hace más de un siglo se conoce el agente causal de la tuberculosis, de que existen drogas antituberculosas y de los esfuerzos realizados para controlar la enfermedad, esta patología no ha sido posible erradicarla, y dada una serie de factores que se considerarán, es muy difícil pensar que pronto se alcance dicho objetivo (27,29).

Divisiones y tipos de Micobacterias

El género *Mycobacterium* incluye más de 100 especies que pueden clasificarse en seis grupos desde el punto de vista bacteriológico, pero con fines didácticos se pueden dividir en tres complejos:

Complejo tuberculosis: Incluye las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis* (incluida la cepa BCG) y *M. africanum*, productoras todas ellas de tuberculosis. Se incluye también *M. microti*, productor de tuberculosis en ratas.

Complejo lepra: En el cual se incluyen las especies *M. leprae*, productor de la lepra humana, y *M. lepraemurium*, que produce lepra en roedores.

Otras Micobacterias. Micobacterias no comprendidas en los dos grupos anteriores. Sólo algunas de ellas suelen ser patógenas, otras pueden ser patógenas oportunistas y finalmente otras suelen ser saprofitas. Producen las denominadas micobacteriosis.

Micobacterias Patógenas

Existen diferencias notables en la capacidad de las diversas micobacterias para producir lesiones en varias especies y huéspedes, y de acuerdo a ello pueden clasificárseles también (Tabla 1).

Desde el punto de vista ecoepidemiológico deben considerarse las diferencias en el comportamiento de las distintas especies de micobacterias.

Entre los reservorios, aparte de los humanos, se encuentra el ganado bovino, suino, aves, peces, monos, entre otros.

Tabla 1. Clasificación de las micobacterias de acuerdo a su patogenicidad.

Patogenicidad	Especies
Especies Consideradas Siempre Patógenas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. tuberculosis</i> • <i>M. leprae</i> • <i>M. bovis</i>
Especies Potencialmente Patógenas en Humanos Causas relativamente comunes de enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Complejo <i>M. avium</i> • <i>M. kansasii</i>
Causa poco comunes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. africanum</i> • <i>M. genavense</i> • <i>M. haemophilum</i> • <i>M. malmoense</i> • <i>M. marinum</i> • <i>M. scrofulaceum</i> • <i>M. simiae</i> • <i>M. szulgai</i> • <i>M. ulcerans</i> • <i>M. xenopi</i>

Aspectos histopatológicos

Tuberculosis Pulmonar Primaria

Es la forma anatómica que corresponde a la primoinfección tuberculosa pulmonar. Se llama también infantil, aunque puede producirse en el adulto. Se presenta con un aspecto anatómico muy constante.

Se compone de un complejo primario o foco de Ghon y una adenopatía regional. El foco de Ghon se presenta como un nódulo caseificado de 0,5 a 2 cm de diámetro. Puede situarse en cualquier lóbulo, pero se encuentra con mayor frecuencia en el pulmón derecho (55% derecho; 45% izquierdo) (Figura 2).

Las lesiones se localizan de preferencia en las porciones mejor ventiladas, parte baja del lóbulo superior y alta del inferior. Muy raras veces en el vértice. Cualquiera sea la localización, siempre es subpleural. En la mayoría de los casos, el foco es único, raras veces doble y aún múltiple y bilateral.

El foco de Ghon aparece como una bronconeumonía caseosa; cuando aparece la resistencia específica, se produce tejido granulomatoso con proliferación de células epitelioides que delimitan el proceso. Por fuera suelen observarse tubérculos miliares aislados.

Desde este foco primario se desarrollan abundantes tubérculos miliares a lo largo de

los vasos linfáticos, hasta llegar a los ganglios hiliares. Dichos ganglios, sufren un proceso de linfadenitis caseosa considerable, con un gran aumento de volumen, que en ocasiones llega a comprimir bronquios de mayor calibre, determinando atelectasias de consideración (Figura 3).

Figura 2. Momia Peruana Precolombina (700 DC) (Foto tomada en el Museo Regional de Ica-Perú, Dr. Acevedo, Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen).



Evolución del Complejo Primario

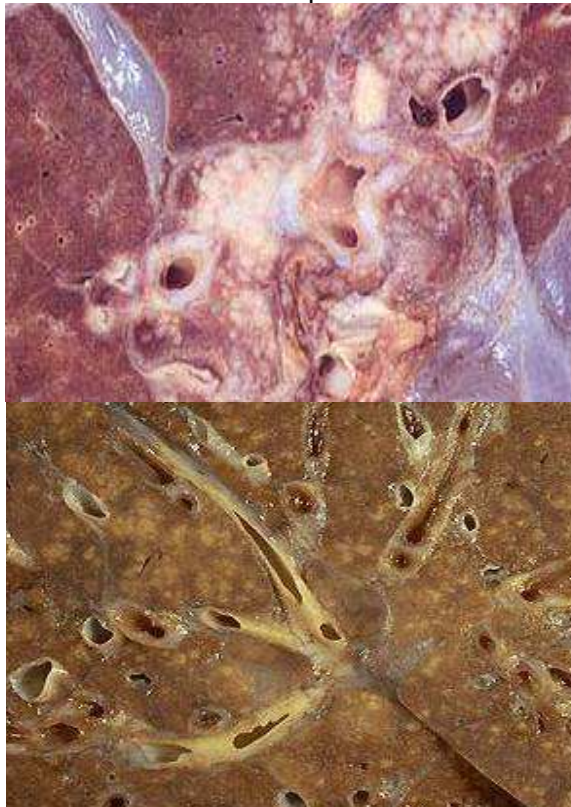
Curación

En la gran mayoría de los casos cura completamente. Alrededor del foco de Ghon se produce tejido granulomatoso específico con evolución a la fibrosis y encapsulamiento. El caseum y la cápsula de incrustan de sales calcáreas. Finalmente, puede osificar. Mientras ocurren estos procesos, el foco se retrae, disminuye progresivamente de tamaño y llega a ser tan pequeño que con frecuencia pasa inadvertido durante la autopsia, siendo necesaria una radiografía para descubrirlo.

El foco ganglionar evoluciona de manera más lenta y la inflamación es más acentuada, de manera que el foco de Ghon puede

encontrarse curado, en tanto la adenopatía está en pleno desarrollo. Los mecanismos de curación de la adenitis caseosa comprenden encapsulamiento fibroso, calcificación y cretificación. No osifica habitualmente. En algunos casos, especialmente en adultos, el ganglio sufre induración antracótica, la que posteriormente puede sufrir el llamado reblandecimiento pizarroso.

Figura 3. Espectro anatomopatológico de la tuberculosis pulmonar.



Complejo Primario Progresivo

Muy diferente es el curso en individuos sin resistencia natural efectiva o en los que han sufrido infecciones masivas. Entonces no se produce encapsulamiento del foco ni se despierta una resistencia específica eficaz. Las lesiones tienden a extenderse y causan frecuentemente la muerte (complejo primario progresivo). Esto puede presentarse de diversas formas (Figura 3):

1. El foco de Ghon puede progresar por contigüidad (tisis del foco primario). La lesión avanza por contigüidad a los alvéolos, bronquiólos y vasos linfáticos y sanguíneos.

Se determina así una caseificación masiva de un segmento pulmonar. Es la llamada diseminación pulmonar primaria. En ella falta completamente la proliferación histiocitaria propia de la resistencia. El resultado es la extensa destrucción del tejido pulmonar, y así puede destruirse un lóbulo entero. Los focos caseosos pueden reblandecerse, ulcerarse, abrirse a los bronquios y vaciar su contenido: se forma así una caverna. El material se aspira y llega a otros lóbulos y al otro pulmón, con lo que se forman nuevos y múltiples focos caseosos.

2. Otras veces se produce la llamada diseminación bronquial primaria, que da origen a una tuberculosis pulmonar progresiva, extensa, muy destructiva, en un área limitada del pulmón, mientras el foco primario se encuentra aún activo, pero en vías de curación.

Esta evolución se produce por propagación de la tuberculosis de un ganglio hiliar del complejo primario, a un bronquio vecino por perforación de su pared: se vacía el contenido bacilífero y se disemina por aspiración.

También puede producirse por vaciamiento de material caseoso reblandecido del foco de Ghon en un bronquio vecino. Cuando este proceso ocurre tardíamente, lo que es raro, puede confundirse con una reinfección. De esta manera se produce una neumonía caseosa extensa, con desarrollo de grandes cavernas. El proceso se extiende por aspiración de lobulillo en lobulillo. Tal es la típica tuberculosis infantil, progresiva y fatal (epituberculosis).

3. Generalización. Extensión a distancia de la infección. Esto puede ocurrir vía linfática o vía sanguínea y las formas dependen de la vía y de la cantidad de bacilos transportados.

a. Extensión linfo-ganglionar. El foco de Ghon suele curar antes que el foco ganglionar. A veces este último no cura, sino que progresa y se propaga rápidamente a otros ganglios linfáticos. Esta propagación es por contigüidad (peradenitis) y por los conductos linfáticos (linfangitis). Simultáneamente, se produce una pleuritis exudativa en el mediastino, de donde puede extenderse al resto de la pleura. En poco

tiempo pueden comprometerse los ganglios mediastínicos y cervicales hacia arriba y los lumbo-aórticos, ilíacos, mesentéricos, inguinales, etc., hacia abajo.

Los grupos ganglionares crecen enormemente y están tumefactos y completamente caseificados. En el cuello, los ganglios caseificados, dan a la cabeza una forma de cabeza de cerdo (scrophia) de donde procede el nombre de escrofulosis. La tuberculosis ganglionar caseosa cura con frecuencia con cretificación calcárea de las masas y por encapsulamiento fibroso. Pero también puede sufrir reblandecimiento y dar origen a fístulas (absceso frío).

b. Diseminación hematógena. La extensión a distancia determina formas de tuberculosis, que desde el punto de vista morfológico son distintas, pero relacionadas patogénicamente. Las formas de tuberculosis por diseminación hematógena son:

- Tuberculosis metastásica
- Tuberculosis miliar aguda
- Diseminación pulmonar abortiva
- Tuberculosis miliar crónica
- Sepsis tuberculosa gravísima

Tuberculosis Cavitada

Las cavernas son cavidades formadas por reblandecimiento y vaciamiento del tejido caseificado. La caverna reciente se presenta recubierta interiormente por masas caseosas; dicha superficie es irregular, grumosa y con colgajos de tejido; sus límites son imprecisos. A medida que transcurre el tiempo, la caverna adquiere clara delimitación y la superficie interna se hace lisa y brillante.

El estudio microscópico demuestra en la caverna reciente masas caseosas, bacilos y escaso tejido epitelioideo en los bordes de la cavidad.

Estas masas se eliminan paulatinamente y la pared queda formada por una membrana granulomatosa que reviste la cavidad.

Luego se organiza el tejido conjuntivo y la caverna antigua, presenta una pared formada por una lámina de tejido fibroso, más o menos densa, revestida por epitelio de tipo bronquiolar.

Complicaciones

Dentro de las complicaciones de la tuberculosis la caverna es una de las más importantes. La presencia de una caverna es una fuente continua de eliminación de gérmenes; el resto del pulmón puede recibir nuevas siembras, los bacilos expulsados pueden deglutirse y originar una tuberculosis intestinal y también es posible el contagio de las personas sanas que rodean al paciente. La caverna puede romperse y perforarse a la pleura y originar así un neumotórax caseoso, generalmente grave. La caverna es fuente de hemorragias: al reblandecerse el tejido se rompen vasos sanguíneos y determinan hemoptisis copiosas. En las cavernas antiguas es más frecuente encontrar alteraciones en las paredes de los vasos perifocales, los llamados microaneurismas de Rasmussen, que fácilmente se rompen y dan origen a sangrados crónicos recidivantes. Una hemorragia pulmonar puede producir la muerte por asfixia por aspiración sanguínea masiva.

Epidemiología de La TBC en Latinoamérica

Hasta hace aproximadamente 20 años se creía que la tuberculosis se convertiría en una enfermedad histórica de la que se hablaba en las guerras de independencia, sin embargo, se ha convertido actualmente en un grave problema de salud pública¹, es la segunda enfermedad infecciosa emergente causante de muertes después del VIH-2, ocurriendo la mayoría de estas muertes en países en vías de desarrollo y países subdesarrollados, donde la pobreza y los bajos ingresos socioeconómicos impiden el acceso a muchas de estas personas a los centros de salud.

Para el año 2003, según la OPS y la OMS, hubo 8,8 millones de casos nuevos de TBC en el mundo, de los cuales casi 4 millones eran bacilíferos y 674.000 estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que murieron 1,7 millones de personas. Las edades comprendidas de los pacientes con TBC están comprendidas entre los 15-49 años. Se presenta 200 veces más en pacientes con VIH que en pacientes seronegativos. En Estados Unidos, los

indigentes, inmigrantes, drogadictos endovenosos y principalmente pacientes extranjeros (hispanoamericanos y asiáticos) son los que tienen mayor incidencia.

Latinoamérica no escapa de las estadísticas mundiales, pero se han hecho propuestas interesantes en programas de control de la TBC, siendo Perú un modelo a seguir según la OPS. Los programas de vigilancia directa del paciente y tratamiento han resultado efectivos en la disminución de la incidencia de esta enfermedad. Ciento ochenta y dos países aplicaron la estrategia DOTS en 2003 y el 77% de la población mundial vivía en países o regiones que disponen de cobertura de DOTS. La tasa promedio de éxito del tratamiento DOTS en 2002 fue 82%, significativamente mayor que la tasa de curación que se obtiene en pacientes que no tienen cobertura DOTS.

El problema latinoamericano no solo afecta a Latinoamérica, por ejemplo, Estados Unidos está sufriendo las consecuencias de la globalización de la enfermedad, donde el desplazamiento de personas a los países donde se puede obtener una "mejor calidad de vida" condiciona a la distribución masiva de la misma. En un estudio realizado en USA, observaron la relación entre la morbimortalidad y costos de tratamiento de personas inmigrantes ilegales, refugiados, inmigrantes legales y turistas provenientes de México, República Dominicana y Haití. Los estudios que realizaron, fueron: screening radiográficos, test de tuberculina y una variante de observación directa de curso corto (DOTS), en un período de 20 años se ahorraron más de 108 millones de dólares en costos de tratamiento.

Para 1985, en Honduras, como en muchos países latinoamericanos, se reconoce esta enfermedad como altamente contagiosa, tanto por el personal de salud, pacientes y familiares de los mismos, por lo cual la persona es excluida del entorno familiar o social en muchas ocasiones. Estos pacientes tenían sentimientos de culpa por estar enfermos y expresaban dudas sobre la cura total de la enfermedad a través del tratamiento. Estos mismos problemas se

presentan actualmente, el tratamiento prolongado, los efectos colaterales que se presentan en los pacientes, la falta de asesoramiento médico y soporte psicológico impiden el cumplimiento a cabalidad del tratamiento. En el salvador, la tasa de TBC ha disminuido sustancialmente de un 45,7/100.000 hab a 20,8, desde 1990 hasta 2004, siendo la incidencia mayor en pacientes jóvenes entre 15 y 34 años y otro repunte en mayores de 65 años, para el 2004. Tanto El Salvador, Perú y Paraguay han sido modelos para la OPS de control de esta enfermedad al utilizar la estrategia DOTS. La OPS estima que para el año 2015 se estima haber detenido los casos bacilíferos y comenzado a reducir la incidencia³ de TBC.

Actualmente, Cuba es reconocida como el país de Latinoamérica que posee la menor incidencia de la enfermedad. Los programas de control de TBC han sido realmente efectivos, para el año 2004, solo el 0,3% de los nuevos casos son multiresistentes a las drogas anti-TBC, en este caso reflejan la gran efectividad del programa de control de TBC con alta posibilidad de erradicar la enfermedad. Colombia se ha visto afectada por la Ley 100 de la Reforma del Sector Salud, se ha encontrado un deterioro en el control de la TB, por disminución de la aplicación de la BCG en los niños recién nacidos, en la identificación de casos y de los contactos.

Brasil, es uno de los países con mayores estudios sobre TB, la aplicación de la BCG así como en Venezuela se realiza en el recién nacido, logrando un gran porcentaje de protección, sobre todas las formas de TBC incluso hasta 20 años después de la aplicación. Los esfuerzos a nivel mundial para la tipificación de los diferentes genomas de las micobacterias y la caracterización molecular de las mismas, no impide que sigan apareciendo nuevos casos.

Siendo esta enfermedad tan milenaria, a pesar de los esfuerzos que se han hecho para lograr erradicarla, que algunos países de Latinoamérica estén cerca de lograrlo, las campañas de prevención deben ser más energéticas, sobretodo por la coinfección con VIH. Es recomendable seguir los pasos de

aquellos que han logrado un programa de control con resultados altamente satisfactorios, ganándole la batalla al *Mycobacterium*. Nuestros países continuarán por un tiempo no definido padeciendo de los problemas de nutrición, pobreza, escasez de recursos financieros para las campañas, adicionalmente la multiresistencia a las drogas que actualmente se utilizan se convierten en las barreras principales en la lucha contra esta enfermedad. En todos los países deberían emplearse métodos de despistaje de TB con la aplicación de test como PPD, ubicación de contactos, realización de *screening* con radiografías. A largo plazo, la utilización de estos métodos, que pueden ser sencillos y que el paciente pudiese tener acceso a los mismos, les ahorraría al Estado, millones de dólares que se pueden seguir reinvertiendo en el Sector Salud para mejorar las medidas de prevención. Así mismo, enfatizar en campañas constantes que un tratamiento completo logra la curación del paciente y su incorporación a la sociedad productiva.

III. VIH/SIDA: el nuevo asesino

Esta enfermedad denominada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es debida a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Aún no conseguimos una cura pero con los tratamientos nuestros pacientes pueden llevar una vida mas larga. Muchos hemos visto desde sus inicios qué ha sucedido en el orbe en cuanto a conocimiento, modos de transmisión y de prevención. Hemos tropezado con un virus que tiene alta capacidad de replicación y de mutación, por ello lo difícil de enfrentarse a la mas creciente resistencia viral que nos llevara si no hacemos algo a hacer mas intratable esta infección. Cada minuto diez personas se infectan con el VIH en el mundo, lo que supone que al año se contagian cinco millones de personas, de las cuales 700.000 son niños.(39)

Todo comenzó hace 25 años, al reportar en la página 2 del Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) del 5 de Junio de 1981,(40) cuando investigadores del Center

of Diseases Control and Prevention (CDC) de Atlanta informaron sobre un repentino aumento en el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis carinni* (que ahora se denomina *P. jirovecii*), y de Sarcoma de Kaposi en 5 hombres jóvenes que tuvieron sexo con hombres, en EEUU. Estas enfermedades no se habían relacionado jamás con ningún cuadro clínico severo en sujetos sin problemas inmunológicos. El 3 de Julio de 1981 el New York Times publicó la noticia,(41) y en Diciembre del mismo año se presenta en New England Journal of Medicine el primer trabajo científico.(42) La historia del SIDA había empezado, siendo hasta ahora la que mas dinero ha recibido para investigación en los últimos años y sin embargo nos queda mucho por saber.

Años después (1983 y 1984) surgen varias controversias en cuanto al descubrimiento del agente causal entre los profesores Luc Montagnier de Francia,(43,44) y Robert Gallo de EEUU,(45-48) que avivaron mas la búsqueda de conocimientos, y que al final pareciera resolverse.(49) Apenas en 1987 se desarrolla la primera droga involucrada en el tratamiento, la Zidovudina (también llamada AZT), mientras esta epidemia avanzaba y no se hablaba mucho de prevención. Se usa como monoterapia,(50) con dificultad para su cumplimiento por el paciente debido al tamaño de las cápsulas y la cantidad al día, luego se introdujeron mas fármacos de varias familias de antiretrovirales (ARV) hasta la llegada de los Inhibidores de Proteasa aprobados en 1996 luego de varios estudios (51-53) la historia del VIH cambió ya que se comienza la triple terapia (en inglés HAART) y la mortalidad por SIDA desciende, asimismo aumenta la esperanza de vida en ellos.

Desde 1993 se utiliza la clasificación clínica de CDC (54). Se basa fundamentalmente en el recuento de linfocitos CD4. Añade nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad de 1986.(55) Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas.

El diagnóstico se realiza con pruebas serológicas, la mas frecuente es la de ELISA

(enzima-linked immunosorbent assay), Una prueba ELISA positiva siempre va seguida de una prueba confirmatoria llamada Western blot, que de ser positivo es generalmente considerada como concluyente para una infección del VIH; mientras que el negativo no necesariamente la descarta, debido a que existe un intervalo entre la infección del VIH y la aparición de anticuerpos anti-VIH medibles (conocido como "período de ventana inmunológica"). Por lo tanto, si se sospecha que una persona tenga la infección aguda o la infección primaria por VIH y que por ende esté en el período de ventana inmunológica, un ELISA y un Western blot negativos no descartan este diagnóstico. Es necesario entonces realizar otras pruebas adicionales con carga viral de VIH o la prueba de antígeno p24. Más recientemente se han desarrollado métodos de diagnóstico rápido que usan una muestra de sangre del sujeto con sospecha de infección y proporcionan el diagnóstico en pocas horas. La fiabilidad de este nuevo método es similar al convencional (ELISA y confirmación con Western blot).(56) En este estudio de Archives of Internal Medicine identificaron un total de 103 casos de los que 48 (47%) habían sido diagnosticados mediante el test rápido en el servicio de urgencias (siempre confirmado posteriormente por el análisis clásico) y el resto (53%) a través del método convencional durante los días que duró el ingreso hospitalario. La estancia hospitalaria se redujo, fue de casi siete días menos en los diagnosticados en urgencias. Se acortó el tiempo que tardaron en ser vistos en consulta de VIH tras el alta, desde los 50 días de media en el grupo de diagnóstico convencional a 22 días los del test rápido. Es más, nueve sujetos (16%) del grupo convencional abandonaron el hospital sin conocer el resultado positivo de su prueba algo que no ocurrió en ninguno de los sometidos al análisis en urgencias

A pesar de los grandes esfuerzos realizados por las ONG a nivel internacional y a algunos gobiernos para permitir el fácil acceso a los ARV, permanecen millones de personas sin tomarlos, además se han incrementado el número de campañas

preventivas que involucran gente de todas las religiones, sexos, y la esperanza es disminuir la cantidad de casos futuros. Sigue siendo una amenaza global en muchos aspectos que revisaremos, como disminuir esperanzas de vida, pérdida de masa laborable, sostenibilidad del desarrollo, incremento de rechazo de sociedad y de niños huérfanos.

La prevención es importante, ya que se ha estudiado en modelos matemáticos que proporcionar ARV a pacientes con síntomas de SIDA y/o aquellos en etapas tempranas de la enfermedad probablemente no prevenga muchas nuevas infecciones. Podría incluso aumentar la transmisión del virus, ya que los pacientes viven más tiempo y con más salud. Por lo tanto, el realizar campañas preventivas a pacientes y al resto de la sociedad para promocionar prácticas de sexo seguro debe constituir una parte esencial de cualquier estrategia para contener e invertir el curso de la epidemia del SIDA.(57)

En África, la población muere antes de poder transmitir sus conocimientos y experiencia a la siguiente generación. En el Ministerio de Agricultura de Kenya, el 58 por ciento de muertes del personal es por SIDA, y en el Ministerio de Agricultura e Irrigación de Malawi, por lo menos el 16 por ciento del personal padece esta enfermedad. En los primeros diez meses de 1998, murieron de sida 1 300 maestros en Zambia, equivalente a dos tercios del total de profesores formados al año.(58)

El SIDA ha matado a unos siete millones de trabajadores agrícolas desde 1985 en los 25 países más afectados de África. Podría cobrar otros 16 millones de vidas antes de 2020. A diferencia de otras enfermedades, el sida devasta sobre todo a la población en edad productiva, de entre 15 y 50 años de edad. Para el año 2020 podría perderse hasta el 25 por ciento de la mano de obra agrícola en países del África subsahariana. La región, además, tiene sistemas sanitarios ineficaces, faltan médicos y enfermeros y los recursos financieros son escasos.(59)

Según ONUSIDA (AIDS Epidemic Update, December 2005)(39) el número estimado de personas que viven con VIH está alrededor de

40 millones de personas (Gráfico 1), pero ha disminuido en años recientes, debido a la disponibilidad de mejores datos y en algunos países por la efectividad en la prevención,1 incluyendo en Africa subsahariana donde aún persisten niveles alarmantemente altos. Por ejemplo en Sudáfrica las nuevas infecciones al final de los 90 eran de 1.5 millones por año, pero en los 3 últimos ya es de 1.1 millones.

Aunque África sigue siendo el continente más afectado, con 25,8 millones de personas infectadas, los lugares donde más creció la enfermedad fueron Asia oriental -como consecuencia de su rápida expansión en China-, Europa oriental y Asia central. Las mujeres y niñas ya constituyen casi la mitad de todos los que viven con el VIH en el mundo. La epidemia duplica con estos datos los pronósticos que ONUSIDA elaboró a mediados de la década de 1990 y pone de manifiesto la relación existente entre sida y pobreza, ya que 95 por ciento de los infectados viven en países en desarrollo.(39)

Además es muy difícil tener cifras reales ya que dependen de muchas circunstancias, la mayoría de personas no conocen su status de portadores de virus VIH, y evitar el estigma y discriminación los lleva a renegarlos y hacer un gigantesco sub-registro.

En Latinoamérica, se estiman sean 1.8 millones. En 2005, aproximadamente 66000 murieron de SIDA, y 200 000 fueron reciente diagnóstico. En los jóvenes entre 15-24 años se cree que 0.4% de mujeres y 0.6% de hombres viven con VIH en 2005.(60)

Debido a su gran cantidad de población, Brasil, Argentina y Colombia tienen la mayor cantidad de pacientes en nuestra región. Brasil solo tiene más de un tercio del estimado mencionado anteriormente. La más alta prevalencia es hallada en países pequeños como Belice, Guatemala y Honduras donde aproximadamente 1% de sus adultos estaban infectados con VIH al final de 2003.

En casi todos nuestros países, los más altos niveles de infección por VIH están en el grupo de riesgo de hombres que tienen sexo con hombres. Luego están las trabajadoras sexuales mujeres. Prevalencia en el primer grupo es de 2% a 28% en diferentes áreas,

mientras en el segundo esta entre 0% y 6.3%. Sexo entre hombres ha sido estimado entre 25-35% de casos SIDA reportados en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Guatemala y Perú.(60)

En un estudio de población general en 24 ciudades peruanas, 44% de hombres entre 18 a 29 años decían pagar por sexo (45% de ellos no usan condones con trabajadoras sexuales) y 12% dice haber tenido sexo con otros hombres (68% no usaban condones en estos encuentros).(61)

Una de las cuestiones que más preocupa es el caso de las embarazadas portadoras del virus. Las organizaciones de la ONU están trabajando para prevenir la transmisión del VIH de la madre al niño intentando elevar el acceso a los tratamientos. No obstante, el acceso y, por tanto, la prevención de un contagio al bebé sigue siendo bajo. Entre 2003 y 2005, menos del 10% de las embarazadas infectadas recibieron profilaxis ARV antes o durante el parto. El resultado es que cada día nacieron 1.800 niños con VIH. Cada año mueren de sida más de 570.000 menores de 15 años, la mayoría infectados por sus madres. Nueve de cada diez niños que necesitan tratamiento viven en el África subsahariana. En Venezuela se realizó un estudio reciente con 80 embarazadas.(62)

El acceso a la terapia ARV ha mejorado en los últimos años, pero lo que hace Brasil es sencillamente único. Bajo la política brasileña de suministrar ARV a toda la población necesitada, la obtienen a través de su sistema nacional de salud. El número va en aumento, siendo aproximadamente 170 000 en Septiembre 2005.

En Estados Unidos, tras la introducción de la terapia ARV altamente eficaz en 1995-1996 las muertes relacionadas con el sida descendieron considerablemente hasta finales de 1990 y luego lo hicieron más gradualmente.(39)

En 2003, OMS y ONUSIDA lanzaron una campaña para dispensar tratamiento ARV a tres millones de personas con SIDA en países en desarrollo para fines de 2005 (La estrategia "Tres millones para 2005"), con vista a iniciar el camino de acceso universal a

todos los necesitados, que son más del doble. Pero problemas en el suministro de medicamentos, falta de recursos humanos y debilidad de los sistemas sanitarios de los países más afectados por la epidemia, impidieron, entre otros factores, lograr la meta planteada. A ello se suman las dificultades de los pacientes para acceder a los centros de salud, la no adherencia al tratamiento y el alto costo de los fármacos, inaccesible para la mayoría de los contagiados que habitan en naciones desfavorecidas. El último informe realizado por ambas organizaciones señala que tan sólo han podido alcanzar a 1,3 millones de pacientes. Reconocido el fracaso, llega el momento de hacer examen de conciencia y de aprender de los errores con un nuevo reto en mente: el tratamiento universal en 2010.

La Tasa de Adherencia a tratamiento ARV se estima en 75%.²⁰ Cobertura en ARV es alta también en Argentina, Chile, Cuba, México, Uruguay y Venezuela. Ser joven, vivir solo, tener un número más elevado de regímenes previos de terapia antirretroviral, y recibir un régimen con inhibidor de la proteasa potenciado tuvieron significativamente más probabilidades de no adhesión a la terapia en los cuatro meses previos.⁽⁶³⁾

En Costa Rica y Panamá, donde el acceso a ARV ha mejorado, la mortalidad por SIDA se está reduciendo. En contraste hay países con pocos progresos (En Ecuador menos de 1000 personas recibían ARV en 2004) o retrasos (El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Paraguay).⁽⁶⁰⁾

Según el último reporte del Ministerio de Salud peruano, para el 31 de Enero de 2006 24 hay notificados 18.059 casos SIDA y 24.449 casos VIH. La mayoría: hombres, jóvenes, residenciados en Lima, y la principal vía de transmisión la sexual.⁽⁶³⁾

Hay nuevas alternativas en tratamiento. El uso de Enfuvirtide (T-20) como inhibidor de fusión del VIH-1 con células CD4 25-27 o el Trimeris, T-1249. El desarrollo de inhibidores de los correceptores CCR5 y CXCR4 aún en fases de investigación, son fármacos que impiden que el virus del VIH entre a la célula, son el futuro del tratamiento del SIDA.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾

Existen pocas esperanzas de que pueda haber en unos años una vacuna para prevenir la transmisión del VIH.

IV. Influenza aviar: la zoonosis del siglo XXI

“La Influenza aviar” o también conocida como “gripe aviar” ha recibido recientemente muchísima atención, principalmente porque es una enfermedad zoonótica o veterinaria contagiosa provocada por un virus que normalmente solo afectan las aves y en menor frecuencia a los cerdos.⁽⁶⁷⁾ Axial mismo, por el miedo de que una nueva especie de la influenza aviar pudiera resultar en una pandemia de influenza en humanos.⁽⁶⁸⁾

La pandemia de influenza que sucedió en 1918 (H1N1), conllevó a la muerte de alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo y elevó la tasa de mortalidad en Estados Unidos de América a un promedio del 2%.⁽⁶⁹⁾ Aun cuando este índice no parezca tan alto, esto significó un elevado número de personas enfermas, muchos de ellos fueron hospitalizados, y otros murieron al cabo de 48 horas; además la morbilidad se incrementó significativamente en un periodo de tiempo muy corto. En 1918 muchas de las personas murieron a causa de la neumonía viral aguda. Esta pandemia afectó fundamentalmente a personas jóvenes de entre unos 20 y 35 años de edad.⁽⁷⁰⁾ Una de las hipótesis es que probablemente las personas mayores habían estado expuestas cuando jóvenes a una especie similar del virus de la influenza y habrían desarrollado un tipo de inmunidad residual. Mientras que las personas jóvenes eran más susceptibles. Actualmente no se conocen aun los mecanismos reales por los cuales ocurrió esto, y solo lo se sabe que las personas jóvenes fueron quienes más murieron, y que ello fue en una forma muy rápida.⁽⁷¹⁾ Durante otras pandemias, como por ejemplo en 1957 (H2N2) y en 1968 (H3N2), las tasas de ataque fueron de entre el 25% al 35% de la población total.⁶ De acuerdo a proyecciones (de futuras pandemias, basadas en las tasas de mortalidad de 1957), podrían presentarse unos 2-7,5 millones de muertes en todo el mundo, suponiéndose que

el nuevo virus fuese una forma benigna de la enfermedad.(68,72)

La Influenza aviar fue detectada por primera vez en 1997.(73) La influenza aviar A también conocida como H5N1, es un subtipo de virus de influenza que ocurre principalmente en aves. Esta particular especie de influenza en aves es muy contagiosa y es usualmente fatal en ellas. En las aves domesticas el virus provoca dos formas de la enfermedad de acuerdo a su grado de virulencia. La forma "hipopatógena" que solo provoca síntomas benignos como disminución de la producción de huevos y problemas en las plumas, pasando usualmente desapercibida; y la segunda, la cual tiene consecuencias mas graves, es la denominada forma "hiperpatógena", la cual se propaga rápidamente entre las aves domesticas, afecta los órganos internos y puede provocar la muerte hasta en el 100% de la población avícola en tan solo 48 horas.(74) Según los conocimientos actuales, solo los virus de la "gripe A" junto con los virus de la "gripe B" están relacionados con los humanos, y únicamente son los del "grupo A" los que podrían provocar pandemias. Dentro de los virus de la "gripe A" encontramos hasta 16 subtipos H y 9 subtipos N. Sin embargo, solo los virus H5 y H7 son capaces de provocar la forma hiperpatógena después de mutar al cabo de unos meses dentro de las aves domesticas o de corral.(68)

La aparición de subtipos completamente nuevos, que se presenta a intervalos irregulares y solo en los virus de tipo A, es consecuencia de variaciones antigénicas mayores (cambio antigénico) en el antígeno HA, o de la recombinación impredecible de antígenos humanos y porcinos o aviarios, y ocasiona pandemias. Las variaciones antigénicas menores (desviación antigénica) en los virus A y B que causan las epidemias frecuentes y los brotes regionales surgen constantemente y obligan a la reformulación anual de la vacuna antigripal.(75)

Hoy en día, las aves migratorias y las aves acuáticas juegan un importante papel en la propagación de la gripe aviar. Las aves acuáticas están consideradas como el

reservorio natural de los virus de la "gripe A" y además transportan los subtipos H5 y H7 pero en su forma hipopatógena. Algunos eventos recientes sugieren que las aves migratorias podrían estar relacionadas con la propagación de la influenza aviar hiperpatógena; sin embargo, aun no esta muy claro el rol de estas aves.(76,77)

La gripe aviar se comenzó a observar por primera vez en humanos en el sureste de Hong Kong en 1997, lo cual fue algo completamente nuevo para todos.(78-80) A pesar de esto, ya en 1995 se había sugerido la posibilidad de que esto sucediera, dado que habían evidencias de mutaciones del virus de influenza aviar en México durante el verano de 1994.(81) Las autoridades de salud pública en Hong Kong exitosamente eliminaron esta especie seleccionando y sacrificando a millones de aves.(78-80) En el mismo año (1997), Australia y otros países reportaron casos de influenza aviar en aves correspondiendo al serotipo H7.(82) Incluso unos meses después, en 1998, la epizootia llegó a Irlanda, donde se sacrificaron 35.000 pavos donde se sospecha del virus de influenza aviar, encontrándose que correspondía al serotipo H7N7.(83) Un año después, en el propio Hong Kong una nueva cepa del virus de influenza A (H9N2) fue descubierta en 2 pacientes. En esta oportunidad fue la primera vez que el serotipo H9N2 se aislaba de seres humanos.(84) Ahora bien, no fue sino recientemente, durante los años 2003 y 2004 cuando se volvieron a observar nuevos casos de influenza aviar en humanos y en aves de corral en Asia.(80,85) Aun cuando dichos casos fueron descritos como influenza aviar del tipo H5N1, los científicos comenzaron a preocuparse porque nuevos casos de influenza aviar en humanos ocurrieron simultáneamente en diferentes países y empezaba a vislumbrarse una pandemia, siendo quizá los casos ocurridos en Vietnam los que llamaron mas profundamente la atención en la época.(86-88)

Entre los meses de diciembre de 2003 y febrero de 2004, ocho países reportaron brotes del virus con el subtipo H5N1 (forma

hiperpatógena): Corea, Vietnam, Japón, Tailandia, Camboya, Lao, Indonesia y China. En Agosto de 2004, Malasia declaró el primer brote en el país. Desde Mayo de 2005, otro país en notificar su primer brote en aves de corral fue Rusia y casi al mismo tiempo, países vecinos como Kazajstán, Mongolia, Turquía, Rumania y Ucrania notificaron brotes en aves silvestres, migratorias y de corral.(89)

En Enero del 2006, Hong Kong reportó el primer caso de muerte en un ave salvaje.(90) Desde Febrero de 2006, los primeros casos de H5N1 en aves de corral y en aves salvajes se han venido reportando en los siguientes países, Irak (H5), Nigeria, Azerbaijón, Bulgaria, Grecia, Italia, Eslovenia, Irán, Austria, Alemania, Egipto, India, Francia, Bosnia y Herzegovina (H5), Eslovaquia, Suiza, Niger, Hungría, Serbia y Montenegro (H5), Pakistán (H5), Albania, Polonia, Georgia, Camerún, y Burma respectivamente.(89)

Algunos países han tenido éxito en el control de la enfermedad, como Japón, Corea y Malasia, entre otros.(68,89)

Más de 150 millones de aves han sido afectadas y se considera que actualmente (hasta Marzo del 2006) existe una epidemia en aves de corral en países como Indonesia, Vietnam, Camboya, China, Tailandia y Laos, entre otros.(89)

Desde Enero del 2004, la OMS ha reportado casos de gripe aviar en humanos en diversos países. Desde el año 2003 hasta Marzo del 2006 el total en la incidencia en humanos de casos y el total de muertes, respectivamente, es el siguiente (casos/muertes): Camboya (5/5), China (16/11), Indonesia (29/22), Tailandia (22/14), Vietnam (93/42), Turquía (12/4), Irak (2/2) y Azerbaijón (7/5).25 De acuerdo a estos datos en estos 4 años se ha reportado un total de 184 casos confirmados de influenza aviar tipo A (H5N1) en humanos, de los cuales 103 han fallecido (Tabla 2).

Estas cifras, aunadas a la actual distribución geográfica del serotipo H5N1 en aves de cría y salvajes (Figura 4), indican la importancia que está teniendo actualmente la pandemia de influenza aviar.

Figura 4. Áreas que ha reportado la ocurrencia confirmada de influenza aviar H5N1 en aves de cría y salvajes desde el año 2003.(68).

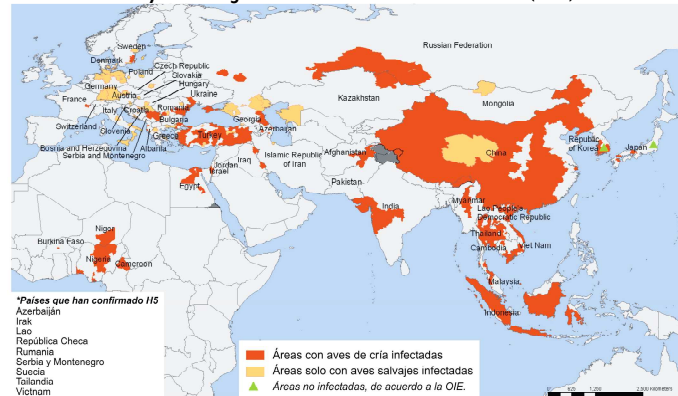


Tabla 2. Número Acumulado de Casos Confirmados de Influenza Aviar tipo A/(H5N1) reportados a la OMS (al 21 Marzo de 2006).(25).

País	2003		2004		2005		2006		Total	
	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes	casos	muertes
Azerbaijón	0	0	0	0	0	0	7	5	7	5
Camboya	0	0	0	0	4	4	0	0	4	4
China	0	0	0	0	8	5	7	5	15	10
Indonesia	0	0	0	0	17	11	12	11	29	22
Irak	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Tailandia	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Turquía	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Total	3	3	46	32	95	41	40	27	184	103

El número total de casos incluye el número de muertes. En esta tabla de OMS solo se reportan casos confirmados.

La mayoría de los casos en humanos han comenzado con síntomas respiratorios y han ocurrido principalmente en personas jóvenes entre 5 y 35 años de edad. Sin embargo, ha habido casos atípicos y fatales de encefalitis, como se ha sido diagnosticado en el sur de Vietnam durante el año 2004.(89,91) En dicho país, la identificación del virus H5N1 se realizó retrospectivamente analizando líquido cerebroespinal, muestras fecales, de garganta y suero.

Sin embargo, una gran preocupación para los funcionarios de los sistemas de salud publica a nivel mundial es si el virus de la influenza llegara a mutar lo suficientemente como para transmitirse directamente de humano a humano. Esto podría suceder hipotéticamente si un humano es infectado con los dos tipos de influenza, la humana y la aviar al mismo tiempo, facilitando de esta

manera la oportunidad para que los dos virus mutaran a una nueva forma de transmisión, bien sea a través de una "redistribución genética", o a través de un proceso mas gradual de "mutación adaptativa".(68,92) En cualquiera de estos eventos, tendríamos una nueva cepa del virus con un alto índice de mortalidad y que además seria transmitido de persona a persona.

En caso de una pandemia, los humanos no poseeríamos una inmunidad natural contra este virus, y por consiguiente nuestros organismos no podrían defenderse inmunológicamente. Es por esta razón que muchos expertos han comenzado a desarrollar diversos mecanismos de protección, como por ejemplo, vacunas y medicamentos antivirales como inhibidores de la neuraminidasa, Oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir (Relenza®), en caso de la presencia de una pandemia a nivel mundial.(93,94)

Ahora bien, una interrogante que se genera después de analizar este aterrador panorama epidemiológico, es sobre el origen de esta susceptibilidad humana al virus. En tal sentido, notables descubrimientos en investigaciones epidemiológicas realizadas a los casos en humanos con gripe aviar durante el año 2005, sugirieron que el virus H5N1 fue transmitido por lo menos a dos personas a través del consumo de sangre de patos no cocidos apropiadamente.(89,95)

Desafortunadamente cada día nuestra capacidad de pasar de un lugar a otro nos permite movilizarnos fácilmente, pero también a los agentes patógenos que podemos conllevar con nosotros y con nuestros equipajes.(96) Mas aun el comercio internacional juega un papel fundamental, cuando en alimentos y animales se trata, pudiendo también ser elementos de riesgo en la diseminación de enfermedades. Así como la gripe aviar se disemina alrededor del mundo y continua afectando las aves, los humanos continuamos interactuando con aves infectadas en diversas formas, por ende, creando mayores oportunidades para que ocurran nuevos casos de influenza aviar en seres humanos.

Actualmente las aves domesticas están siendo afectadas por una pandemia de gripe aviar, y lo ultimo que podríamos desear es experimentar lo que estas aves están sufriendo. Por esta razón, la OMS en un esfuerzo conjunto con algunas industrias farmacéuticas tendrá para principios del año 2006 la disposición de una reserva de medicamentos antivirales suficientes como para 3 millones de tratamientos completos, los cuales a su vez pudieran ser utilizados de manera profiláctica.(68) Recientemente, en países como Estados Unidos de América o el Reino Unido, los gobiernos han recomendado a sus ciudadanos el uso de medicamentos profilácticos al viajar a zonas donde hay transmisión activa y casos en humanos de la influenza aviar.(97) En Octubre de 2005 la OMS remitió un documento con todas las medidas y guías necesarias para controlar y reducir las oportunidades de aparición de un virus pandémico, así como para mejorar el sistema de alerta, retrasar la propagación y acelerar el desarrollo de una vacuna en países afectados con gripe aviar.(98,99)

A pesar de todas estas medidas de alerta y previsión, el mundo no esta preparado para defenderse en caso de un pandemia. Aun tomando en consideración todas las enseñanzas aprendidas con la también epidemia del llamado Síndrome Respiratorio Agudo Grave (conocido mundialmente por sus siglas en inglés SARS, Severe Acute Respiratory Síndrome),(100-102) la cual demostró, que guardar y ocultar información importante impide una eficaz respuesta de control. Por consiguiente, debido a que muchos países hoy en día no cuentan con un sistema de salud publica y con infraestructura adecuada, sobretodo en lo referente a la debida vigilancia epidemiológica y al reporte oportuno de casos no solo dentro de sus propios sistemas sino a organismos internacionales, se ha puesto de manifiesto la deficiencia de información, falla en la identificación de casos, así como en el seguimiento y monitoreo de los mismos; adicionalmente se han evidenciado deficiencias en los análisis de laboratorio y en la selección y sacrificio de las aves afectadas.

De igual manera ocurrió para el SARS, detectar y responder a tiempo a una pandemia de influenza requerirá de la colaboración, cooperación, coordinación y esfuerzo internacional para evitar un desastre mayor para la humanidad por parte de un agente infeccioso que puede tener la capacidad "asesinar" a la humanidad.

V. La Tuberculosis en Pacientes con SIDA

La Tuberculosis es considerada un grave problema de salud pública. Sin embargo es en los países subdesarrollados en los que se concentra la mayor proporción de personas infectadas. La pandemia del VIH y los flujos migratorios desde países con mayor prevalencia a aquellos de menor prevalencia parecen haber contribuido con el incremento.(103) Por mucho tiempo ha sido reconocida como una enfermedad oportunista asociada a alteraciones de la inmunidad celular; por lo cual los pacientes inmunosuprimidos tienen mayor riesgo de contraer TBC, en especial los pacientes infectados con VIH.(103-110)

La coinfección de TBC/VIH tiende a presentarse en poblaciones con elevada prevalencia de infección por TBC preexistente, incluyendo los usuarios de drogas endovenosas, inmigrantes de zonas subdesarrolladas, lo que sugiere que la mayoría de los casos de TBC en pacientes con VIH son producto de la reactivación endógena de un foco antiguo. Aunque en algunos estudios predomina la tuberculosis primaria, en general se acepta mayormente la reactivación secundaria.(111-113)

El VIH incrementa la prevalencia y resistencia de formas diseminadas de TBC. La multiresistencia ha sido asociada con regímenes de tratamientos inadecuados, pobre mantenimiento de los programas de control de TBC así como a la infección por VIH. Esta última influencia la historia natural de la TBC incrementándose las formas extrapulmonares, meníngeas, signos y síntomas clínicos atípicos.(113,114)

Desde 1985 se registró un brote de tuberculosis en los EEUU que coincidió con la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia

Adquirida (SIDA).(115) Sin embargo este resurgimiento parece haber declinado en EEUU, pero no para el resto del mundo reportándose una prevalencia global de la infección de 3,2%. Para fines del año 2002 se estimó, un total de 42 millones de personas infectadas con VIH, con un promedio de 13600 infecciones nuevas por día, de las cuales el 95% se presentan en países subdesarrollados. Se han estimado once millones de adultos con coinfección VIH/ TBC en el mundo. Durante el año 2004 se reportaron 14517 personas con TBC en EEUU, considerándose un descenso del 2,3% con respecto al 2003, 54% en personas extranjeras. Los países con mayor incidencia de TB en el mundo entre el 2000 y 2004 fueron México, Filipinas, Viet-nam, India y China.(116-124)

En España como en otros países la infección por VIH y la inmigración han afectado la epidemiología de la enfermedad, problema agravado además por la diseminación de cepas multiresistentes.(117)

En Perú es considerada un enfermedad altamente endémica, con una incidencia anual de TBC pulmonar de 364 por 100000 habitantes, a pesar de la implementación de programas de control comunitarios.(115) En Venezuela afecta fundamentalmente pacientes entre los 15 y 24 años.

En Venezuela y Perú como en otros sitios de latinoamérica ha habido una mayor diseminación de la enfermedad vía heterosexual, por otra parte el sexo comercial es común en contraposición con el uso de drogas endovenosas.(124)

Desde el punto de vista clínico, se describen manifestaciones pulmonares y extrapulmonares de la enfermedad, las cuales tienden a variar ante la presencia de la coinfección TBC/VIH, así como en relación al conteo de linfocitos CD4. La TBC extrapulmonar se ha hecho más común desde el advenimiento del VIH, observándose en más del 50% de los pacientes con la coinfección.(123-126)

Entre las características clínicas únicas de la coinfección se mencionan las formas diseminadas con rápida progresión, con

linfadenopatías generalizadas, visceromegalia, abscesos necrotizantes en órganos internos acompañados de prueba de tuberculina y esputo seriado negativos.¹⁶ Sin embargo con algunas excepciones la respuesta a la terapia antituberculosa es favorable y similar que en pacientes inmunocompetentes, aunque las reacciones adversas a los medicamentos son mayores en el primer grupo. La forma más común de tuberculosis extrapulmonar es la linfadenitis tuberculosa cervical, aunque también pueden afectarse los ganglios inguinales, axilares, mesentéricos, mediastinales e intramarios inclusive. Se observa con mayor frecuencia entre los 20-40 años y en los EEUU con predilección por mujeres inmigrantes.⁽¹²⁷⁻¹³¹⁾

Los pacientes suelen presentar fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso que acompañan a un incremento del volumen nodal, firme a la palpación hasta que los ganglios linfáticos se hacen visibles y es posible realizar una biopsia excisional como procedimiento diagnóstico de elección. En pacientes con poca sintomatología, debe sospecharse el diagnóstico de TBC extrapulmonar cuando exista ascitis con predominio linfocitario y cultivos bacterianos negativos, linfadenopatías cervicales crónicas, efusiones pleurales con predominio linfocítico y cultivos bacterianos negativos, inflamación monoarticular con cultivos negativos, piuria estéril persistente, migración u origen de zona endémica de TBC, efusiones pericárdicas inexplicables, pericarditis constrictivas, osteomielitis vertebral, entre otros.⁽¹³¹⁻¹³⁶⁾

Todo paciente con tuberculosis debe practicársele un examen para descartar infección por VIH.

En el SIDA la característica principal es una profunda inmunosupresión resultado de una deficiencia cualitativa y cuantitativa de linfocitos T CD4. La molécula de superficie CD4 sirve de receptor primario al VIH, sin embargo existen coreceptores para la fusión y entrada del virus, los cuales además tienen propiedades quimioatrativas "quimocinas". El CCR4 o fusina fue el primer coreceptor descrito para el VIH-1, el cual es utilizado por

cepas T-trópicas. Las cepas trópicas para macrófagos utilizan el CCR5.^(133,134)

La diseminación del virus a los órganos linfoides aunado a los mecanismos de evasión de los CD8 es en particular un mecanismo en el establecimiento de la infección crónica y persistente. La activación aberrante del sistema inmunológico es crítica en la patogénesis del VIH, evidenciada por la hiperactivación de las células B con hipergammaglobulinemia, proliferación espontánea de linfocitos, activación de monocitos, hiperplasia linfoide reactiva entre otros, especialmente en las fases tempranas. Cuando el número de células TCD4 disminuye el paciente incrementa su riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista.⁽¹³⁰⁻¹³⁵⁾

Las citoquinas proinflamatorias han sido implicadas en la inmunopatología del VIH y TBC, con disminución de la secreción de FNT. Investigaciones recientes han encontrado incremento en los niveles de FNT y proteína-1 inducidos por la coinfección con incremento en la replicación y diversidad del VIH, encontrándose alta heterogeneidad en VIH aislados de pacientes con coinfección.⁽¹³⁰⁻¹³⁵⁾

La coinfección VIH-TBC produce una regulación en alta en la replicación viral así como también contribuye a la inducción en la expresión del virus. La estimulación de la replicación mediada por el *M. tuberculosis* está relacionada con la activación de terminales de replicación largos (TRL).⁽¹³⁰⁻¹³⁵⁾

El estudio de las causas de mortalidad ha servido para generar hipótesis acerca de la etiología de las enfermedades, describir los patrones de cambio a lo largo del tiempo y también para estimar la prevalencia de enfermedad entre grupos de personas o áreas geográficas.⁽¹³⁴⁻¹³⁷⁾ La autopsia tiene un papel importante en la comprensión de la fisiología, fisiopatología humana, diagnóstico de enfermedades; constituye un medidor de la calidad de la práctica médica así como gran partícipe en el entendimiento de la historia natural de la enfermedad.⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾ En el SIDA continúa siendo uno de los procedimientos

médicos utilizados para establecer el consenso de que se trata de una enfermedad multisistémica con complicaciones intercurrentes infecciosas. Contrario a lo esperado el número de autopsias en Venezuela y en el mundo ha ido en descenso, debido al incremento de las técnicas diagnósticas modernas, las limitaciones en la relación médico-paciente, desinterés del médico tratante de no ser juzgado, reticencia de los familiares por razones personales o religiosas. Estas últimas causales han motivado que en algunos países como Tanzania las autopsias forenses representen más del 90%.(138,139)

A través de la necropsia se ha podido determinar el cambio de patrón de las enfermedades y causas de muerte.(139,139) En nuestro país el oportunista asociado con mayor frecuencia a la infección pulmonar en coinfección con VIH es el *Histoplasma capsulatum*.(140-143)

En el material de autopsias de Venezuela como en otros países subdesarrollados a pesar de contar con estudios de microscopía electrónica no es posible precisar por este método, tampoco con el uso de coloraciones especiales para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) si se trata del complejo *Mycobacterium avium intracelulare* o *tuberculosis*, por otra parte existe la limitante de no existir políticas dirigidas a la microbiología de las autopsias y por tal motivo existen pocas investigaciones al respecto.(140-144)

El estudio histológico de las infecciones por *Mycobacterium sp* y VIH demuestra abscesos necrotizantes la mayoría, sin la formación de granulomas o células epitelioides con numerosos neutrófilos y macrófagos diseminadas en forma difusa en todo el parénquima pulmonar.(111-113) Las lesiones hepáticas, esplénicas y ganglionares muestran características similares a las descritas en la esfera pulmonar, órganos en los cuales destaca como denominador común la necrosis extensa y confluyente, a veces nodular.

La TBC ósea se encuentra asociada a inmunosupresión y al uso de drogas

endovenosas con afectación multifocal en pacientes con SIDA, con la posibilidad de quedar confinada al hueso, horadar la corteza o formar masas o abscesos paraóseos.

La artritis tuberculosa ocurre como resultado de la infección metafisaria que se disemina al platillo epifisario y de éste a la articulación, conocida como diseminación transepifisaria característica de la TBC, otros mecanismos comprenden la vía hematogena a través de los vasos sanguíneos subsinoviales.(140-144)

Las formas musculoesqueléticas extra-espinales son las menos comunes con una frecuencia de 1-2%, relacionada con diseminación hematogena o linfática de un foco primario reactivado. Evidenciándose las micobacterias con las coloraciones especiales de Ziehl - Neelsen.(144)

La afectación del SNC se presenta como meningitis tuberculosa, sus formas localizadas son descritas ocasionalmente como tuberculomas y abscesos producto de la reactivación local de un foco latente, aunque se discuten otros mecanismos patogénéticos. Esta presentación es poco frecuente en países desarrollados.(141-144)

En los casos en los que la TBC se manifiesta en fases tempranas de la infección por VIH, usualmente antes del diagnóstico de SIDA ya que a menudo representa la primera manifestación de infección; pueden observarse granulomas, y el curso clínico es por lo general típico, en virtud de que la inmunidad celular está parcialmente conservada.(113)

La ausencia de granulomas caracteriza la histopatología de la coinfección VIH/TBC, sin embargo no es patognomónico de este binomio.

Esta forma de presentación puede observarse ante la infección por otros gérmenes oportunistas como el *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* en conjunto con el VIH;(140-144) por lo cual es menester la realización de coloraciones especiales básicas tipo Ziehl-Neelsen, Grocott y Gram; inmunohistoquímica, microscopía electrónica y PCR inclusive de ser necesario.

Conclusiones

Los agentes revisados en el presente artículo amenazan con persistir en los próximos años. Por estas razones es importante el considerar que debe tener un mejor conocimiento de los aspectos revisados en relación con estas enfermedades infecciosas, así como llamar a la reflexión sobre el papel que las autoridades sanitarias, pero sobretodo los organismos internacionales tienen y deben ejercer en el control y en el mejoramiento del diagnóstico, tratamiento y prevención de estas enfermedades, para contener su impacto, particularmente en las poblaciones más susceptibles y en aquellas en las cuales hay por sus condiciones socioeconómicas una mayor vulnerabilidad.

Referencias

1. OMS. World Malaria Report 2005. OMS, Ginebra, 2005.
2. RBM. Malaria. Disponible en: URL: <http://www.rbm.who.int/> Fecha de Acceso: 13/03/2004.
3. OPS. Informe de la Situación de los Programas de la Malaria en las Américas. OPS, Washington, 2005.
4. OPS. Informe de la Situación de los Programas de la Malaria en las Américas. OPS, Washington, 2004.
5. Richter J, Sagir A, Schoneberg I, Alpers K, Haussinger D. Malaria and tourism: retrospective analysis of German malaria cases imported from the Dominican Republic. *Euro Surveill* 2001;6:65-6.
6. AIEPI. Situación de la Salud Materno-Infantil en las Américas. AIEPI-OPS, Washington, 2001. CD15/INF/2.
7. Delgado L, Córdova K, Rodríguez AJ. Epidemiological Impact of Climatic Variation on Malaria Dynamics in a Northeastern Region of Venezuela. *International Journal of Infectious Diseases* 2004; 8(Suppl 1):S23-S24.
8. Rodríguez Morales AJ. Ecoepidemiología y Epidemiología Satelital: Nuevas Herramientas en el Manejo de Problemas en Salud Pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2005;22:54-63.
9. Rubio-Palis Y. Variation of the vectorial capacity of some anophelines in western Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:420-4.
10. Rubio-Palis Y, Zimmerman RH. Ecoregional classification of malaria vectors in the neotropics. *J Med Entomol* 1997;34:499-510.
11. Grillet ME. Factors associated with distribution of *Anopheles aquasalis* and *Anopheles oswaldoi* (Diptera: Culicidae) in a malarious area, northeastern Venezuela. *J Med Entomol* 2000;37:231-8.
12. Sachs J, Malaney P. Malaria. *Nature* 2002;415:680-688.
13. OPS. Informe de la Situación de los Programas de Malaria en las Américas (Basado en datos de 2001). Organización Panamericana de la Salud, Washington, 2002.
14. OMS. Communicable Diseases 2002. Global defence against the infectious disease threat. World Health Organization, Geneva, 2003. WHO/CDS/2003.15
15. OMS. Communicable Diseases (CDS) Cluster. World Health Organization, Geneva, 2003.
16. OMS. WHO Proposed Programme Budget 2004-2005. World Health Organization, Geneva, 2003. PB/2004-2005.
17. GFATM. Global Fund against VIH/AIDS, TB and Malaria. URL: <http://www.globalfundatm.org> Fecha de Acceso: 01/09/2003.
18. Miller E. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002; 415: 673-679.
19. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C. Occurrence of thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Infect Dis* 2005;41:130-1.
20. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M. Anemia and thrombocytopenia in children with *Plasmodium vivax* malaria. *J Trop Pediatr* 2006;52:49-51.
21. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Arria M, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Franco-Paredes C. White blood cell counts in *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Dis* 2005;192:1675-6.
22. Rodríguez-Morales AJ, Delgado L, Martínez N, Franco-Paredes C. Impact of imported malaria on the burden of disease in northeastern Venezuela. *J Travel Med* 2006;13:15-20.
23. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C. Pregnancy outcomes associated with *Plasmodium vivax* malaria in northeastern Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:755-7.
24. Rodríguez-Morales AJ, Benitez JA, Franco-Paredes C. Acute respiratory distress syndrome in *Plasmodium vivax* malaria in traveler returning from Venezuela. *J Travel Med* 2006;13:325-6.
25. Rodríguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M, Franco-Paredes C. Is anemia in *Plasmodium vivax* malaria more frequent and severe than in *Plasmodium falciparum*? *Am J Med* 2006;119:e9-10.
26. Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI. Problem pathogens: prevention of malaria in travellers. *Lancet Infect Dis* 2006;6:139-49.
27. Enarson DA. The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease model national tuberculosis programme. *Int J Tuberc Lung Dis* 1995;76:95-99
28. United States Public Health Service Cooperative Investigation of Antimicrobial Therapy of Tuberculosis. Report on thirty-two week observations on combinations of isoniazid,

- streptomycin and PAS. *Am Rev Tuberc* 1954;70:521-526
29. Peña M, Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud, VIII Curso Internacional de Tuberculosis Lima, Perú. 13 al 24 de junio de 2005
 30. Rajesh Gupta, M.P.H., Marcos A. Espinal, M.D., Ph.D., M.P.H., and Mario C. Raviglione, M.D., World Health Organization, Geneva, Switzerland. Tuberculosis as a Major Global Health Problem in the 21st Century: A WHO Perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 25(3):245-253, 2004.
 31. Leonard M, Jr., Blumberg H., Tuberculosis: Epidemiology, Infectious Disease. *ACP Medicine Online*. 2002
 32. Schwartzman K, Oxlade O, Barr G, Grimard F, Acosta I, Baez J, et al. Domestic Returns from Investment in the Control of Tuberculosis in Other Countries. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):1008-20
 33. Mata JL. Integrating the client's perspective in planning a tuberculosis education and treatment program in Honduras, *Med Anthropol*. 1985 Winter;9(1):57-64.
 34. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Situación Epidemiológica año 1990-2004, El Salvador. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, San Salvador - El Salvador. 2004.
 35. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Armas L, Gonzalez-Ochoa E, Llanes MJ, Valdivia JA. Drug-resistant tuberculosis in Cuba. Results of the three global projects. *Tuberculosis (Edinb)*. 2006 Mar 26. completar la referencia.
 36. Arbelaez MP, Gaviria MB, Franco A, Restrepo R, Hincapie D, Blas E., Tuberculosis control and managed competition in Colombia. *Int J Health Plann Manage*. 2004 Oct-Dec;19 Suppl 1:S25-43.
 37. Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Yury Ichihara M, de Brito SC, Dourado I, Cruz A, Santa'Ana C, Rodrigues LC. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Oct;9(10):1171-3.
 38. Borsuk S, Dellagostin MM, Madeira Sde G, Lima C, Boffo M, Mattos I, Almeida da Silva PE, Dellagostin OA. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in a region of Brazil with a high incidence of tuberculosis. *Microbes Infect*. 2005 Oct;7(13):1338-44. Epub 2005 Jul 1.
 39. AIDS Situation. http://data.unaids.org/pub/PressStatement/2006/20060410_PS_EPI_Estimates_en.pdf
 40. CDC. Pneumocystis pneumonia — Los Angeles. *MMWR* 1981;30:250-2.
 41. Rare Cancer Seen in 41 Homosexuals. Lawrence K. Altman. July 3, 1981. *New York Times*.
 42. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. Gottlieb et al. *NEJM* 1981, 305 (24):1425-1431.
 43. Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. Chermann JC, Barre-Sinoussi F, Dauguet C, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. *Antibiot Chemother*. 1983;32:48-53.
 44. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.
 45. *Science*. 1983 May 20; 220(4599):868-71
 46. Gelmann, E., Popovic, M, Blayney, D, Masur, H, Sidhu, G, Stahl, R., Gallo, R. (1983). Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. *Science* 220: 862-865.
 47. Gallo, R., Sarin, P., Gelmann, E., Robert-Guroff, M, Richardson, E, Kalyanaraman, V., Mann, D, Sidhu, G., Stahl, R., Zolla-Pazner, S, Leibowitch, J, Popovic, M (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 865-867.
 48. Gallo, R., Salahuddin, S., Popovic, M, Shearer, G., Kaplan, M, Haynes, B., Palker, T., Redfield, R, Oleske, J, Safai, B, et al. (1984). Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224: 500-503
 49. The Discovery of VIH as the Cause of AIDS. Robert C. Gallo, M.D., and Luc Montagnier, M.D. *NEJM* 2003, 349(24): 2283-2285.
 50. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:8333-8337.
 51. Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF, et al. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:2484-2488
 52. Vacca JP, Dorsey BD, Schleif WA, et al. L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4096-4100
 53. Kim EE, Baker CT, Dwyer MD, et al. Crystal structure of VIH-1 protease in complex with VX-478, a potent and orally bioavailable inhibitor of the enzyme. *J Am Chem Soc* 1995;117:1181-1182.
 54. CDC. 1993 revised classification system for VIH infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(No. RR-17):1-17
 55. CDC. Classification System for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1986;35:334-9.
 56. The Role of Rapid vs Conventional Human Immunodeficiency Virus Testing for Inpatients. Effects on Quality of Care. Ronald Lubelchek, MD et al. *Arch Intern Med*. 2005;165:1956-1960.

57. Baggaley RF et al. Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings. *PloS Medicine* 3 (4): e124, 2006
58. <http://www.fao.org/FOCUS/S/aids/aids1-s.htm>
59. http://www.unaids.org/en/Regions_Countries/Regions/LatinAmerica.asp
60. www.upch.edu.pe/faspa/preven/abstracts/2.ETS_y_%20VIH_en_Poblacion_General.ppt -
61. Profilaxis Antirretroviral en 80 embarazadas infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Carvajal Ana; Morillo M.; Garrido E.; López M. J.; Ache A.; Silva M.; Guevara N.; Carballo M.; Figueredo A.; Redondo M. C.; Landaeta M. E.; Nuñez M. J. Amando M.; Guerra M. Presentado en Congreso Asociación Panamericana de Infectología, 2005.
62. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in VIH-Infected Patients: The Swiss VIH Cohort Study", Glass, T et al. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 41(3):385-392, March 2006.
63. <http://www.oge.sld.pe/>
64. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, et al. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:691-698
65. Lalezari J, Drucker J, Demasi R, Hopkins S, Salgo M. A controlled phase II trial assessing three doses of T-20 in combination with abacavir, amprenavir, low dose ritonavir, and efavirenz in non-nucleoside naive, protease inhibitor-experienced, VIH-1-infected adults: In: Programs and abstracts of the Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001. Alexandria, Va.: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2001:277. abstract
66. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an VIH-1 fusion inhibitor, for drug-resistant VIH infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-2185.
67. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1533-79.
68. World Health Organization [Página de Internet]. Avian influenza: assessing the pandemic threat. January 2005. [Fecha de Acceso: abril de 2006]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CD_S_2005_29/en/index.html
69. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (1):15-22.
70. Centers for Disease Control and Prevention [Página de Internet]. Researchers Reconstruct 1918 Pandemic Influenza Virus; Effort Designed to Advance Preparedness. [Fecha de Acceso: abril de 2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r051005.htm>
71. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432 (7019):904-6.
72. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 9-14.
73. Communicable Disease Control and Prevention San Francisco Department of Public Health [Página de Internet]. Avian Influenza (Bird Flu) report. [Fecha de Acceso: abril de 2006]. Disponible en: <http://www.sfcddp.com/index.cfm?id=87>
74. Tang X, Tian G, Zhao J, Zhou KY. Isolation and characterization of prevalent strains of avian influenza viruses in China. *Chin J Anim Poult Infect Dis* 1998; 20:1-5. (Abstract)
75. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56(1):152-79.
76. Heymann DL. Influenza. En: Heymann DL. *El Control de las Enfermedades Transmisibles*. 18ª Ed. Organización Panamericana de la Salud, Washington, 2005:379-386.
77. Chen H, Smith GJD, Zhang SY, Qin K, Wang J, Li KS, et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005;436:191-2.
78. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 3-8.
79. Jong JC, Claas EC, Osterhaus AD, Webster RG, Lim WL. A pandemic warning? *Nature* 1997; 389(6651):554.
80. Sims LD, Ellis TM, Liu KK, Dyrting K, Wong H, Peiris M, et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. *Avian Dis* 2003; 47:832-8.
81. Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1374-85.
82. ProMED-mail. Flu killing birds - humans next? ProMED-mail 1995; 10 Feb: 19950210.0054. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 04 April 2006.
83. ProMED-mail. Influenza, avian, H7 serotype - Australia. ProMED-mail 1997; 07 Dec: 19971207.2444. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 04 April 2006.
84. ProMED-mail. Influenza, avian - Ireland. ProMED-mail 1998; 06 Abr: 19980406.0640. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 04 April 2006.
85. ProMED-mail. Influenza A (H9N2), bird-to-human - China (Hong Kong). ProMED-mail 1999; 07 Abr: 19990407.0566. <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 04 April 2006.
86. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Rehg JE, et al. Re-emerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol* 2004; 78(9):4892-901
87. ProMED-mail. Avian influenza, human - East Asia. ProMED-mail 2004; 24 Jan: 20040124.0283.

- <<http://www.promedmail.org>>. Accessed 04 April 2006.
88. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1179-88.
 89. Peiris JSM, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363(9409): 617-9.
 90. Centers for Disease Control and Prevention [Página de Internet]. Avian Influenza: Current situation. [Fecha de Acceso: abril de 2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/avian/outbreaks/current.htm>
 91. World Health Organization [Página de Internet]. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; [Fecha de Acceso: abril de 2006]. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_21/en/index.html
 92. Govorkova EA, Rehg JE, Krauss S, Yen HL, Guan Y, Peiris M, et al. Lethality to ferrets of H5N1 influenza viruses isolated from humans and poultry in 2004. *J Virol* 2005; 79(4): 2191-8.
 93. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang X, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science* 2005; 309(5738): 1206.
 94. Monto AS. Vaccines and antiviral drugs in pandemic preparedness. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 55-60.
 95. Palese P. Making better influenza virus vaccines? *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 61-5.
 96. Sturm-Ramirez KM, Hulse-Post DJ, Govorkova EA, Humberd J, Seiler P, Puthavathana P, et al. Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *J Virol* 2005; 79(17): 11269-79.
 97. Krilov LR. Emerging infectious disease issues in international adoptions: severe acute respiratory syndrome (SARS), avian influenza and measles. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(5): 391-5.
 98. US Department of State. Avian Flu Fact Sheet. March 21, 2006. Available at URL: http://travel.state.gov/travel/tips/health/health_1181.html. Fecha de Acceso: 4 de Abril de 2006.
 99. World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(10): 1515-21.
 100. Bell DM, World Health Organization Writing Group. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 81-7.
 101. World Health Organization. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). World Health Organization, Ginebra, 2003. (WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11)
 102. Snacken R, Kendal AP, Haaheim LR, Wood JM. The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong, 1997. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(2): 195-203.
 103. Ramos JM, Masia M, Rodriguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutierrez F. Tuberculosis in immigrants: clinical and epidemiological differences as compared to the native population (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22(6):315-8.
 104. Al-Jahdali H, Memish ZA, Menzies D. Tuberculosis in association with travel. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21(2):125-30.
 105. Sanchez MA, Lemp GF, Magis-Rodriguez C, Bravo-Garcia E, Carter S, Ruiz JD.
 106. The epidemiology of VIH among Mexican migrants and recent immigrants in California and Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37 Suppl 4:204-14.
 107. Bock N, Reichman LB. Tuberculosis and VIH/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective). *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(3):337-44.
 108. Gupta UD, Katoch VM. Animal models of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2005;85(5-6):277-93.
 109. Ulrichs T, Kosmiadi GA, Jorg S, Pradl L, Titukhina M, Mishenko V, Gushina N, Kaufmann SH. Differential organization of the local immune response in patients with active cavitary tuberculosis or with nonprogressive tuberculoma. *J Infect Dis*. 2005;192(1):89-97.
 110. Day JH, Grant AD, Fielding KL, Morris L, Moloji V, Charalambous S, Puren AJ, Chaisson RE, De Cock KM, Hayes RJ, Churchyard GJ. Does tuberculosis increase VIH load? *J Infect Dis*. 2004;190(9):1677-84.
 111. Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Chest Med*. 1988; 9 (3):425-41.
 112. Hopewell PC. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Infect*. 1989 ; 4(2):111-22.
 113. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA*. 1986.18;256(3):362-6.
 114. Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E, Nolan CM, Hooton TM, Holmes KK. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in VIH-infected persons, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(12):1571-8.
 115. Willingham FF, Schmitz TL, Contreras M, Kalangi SE, Vivar AM, Cavedes L, Schiantarelli E, Neumann PM, Bern C, Gilman RH; Working Group on TB in Peru. Hospital control and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in female patients, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(1):123-127
 116. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005 ;72(9):1761-8.
 117. Aznar E, Domingo D, Abanades S, Garcia-Penuela E, Lopez-Brea M. Resistance of

- Mycobacterium tuberculosis in a four-year period in a Madrid hospital. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18(3):222-5.
118. CDC. Reported Tuberculosis in the United States, 2004. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2005.
 119. VIH Prevalence Trends in Selected Populations in the United States. Results from National Serosurveillance, 1993-1997
 120. Cases of VIH Infection and AIDS in the United States, 2004
 121. VIH/AIDS Surveillance Report, Volume 16, from the Division of VIH/AIDS Prevention of the National Center for VIH/AIDS, STD, and TB Prevention
 122. <http://www.cdc.gov/VIH/stats/2004SurveillanceReport.pdf>
 123. Drobniowski F, Balabanova Y, Coker R. Clinical features, diagnosis, and management of multiple drug-resistant tuberculosis since 2002. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(3):211-7
 124. Alarcon JO, Johnson KM, Courtois B, Rodriguez C, Sanchez J, Watts DM, Holmes KK. Determinants and prevalence of VIH infection in pregnant Peruvian women. *AIDS.* 2003;17(4):613-8.
 125. Angeloni A, Galvez D, Cardozo M, Cruz E, Burgos A. Quilotorax secundario a tuberculosis ganglionar. *Arch. Argent. pediatr.* 2000; 98 (5): 325-328.
 126. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med.* 1990;113(2):89-91.
 127. Lourenco MC, Grinsztejn B, Fandinho-Montes FC, da Silva MG, Saad MH, Fonseca LS. Genotypic patterns of multiple isolates of *M. tuberculosis* from tuberculous VIH patients. *Trop Med Int Health.* 2000;5(7):488-94.
 128. Nambuya A, Sewankambo N, Mugerwa J, Goodgame R, Lucas S. Tuberculous lymphadenitis associated with human immunodeficiency virus (VIH) in Uganda. *J Clin Pathol.* 1988;41(1):93-6.
 129. Cherian G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J.* 2004;80(943):262-6.
 130. Bal AM, Lakhashe SK, Thakar MR, Tripathy SP, Paranjape RS. Dysregulation of proinflammatory and regulatory cytokines in VIH infected persons with active tuberculosis. *Cytokine.* 2005;30(5):275-81. Epub 2005 Mar 25.
 131. Tassinari P, Deibis L, Blanca I, Bianco NE, Echeverria de Perez G. Decreased T-cell proliferative response to common environmental antigens could be an indicator of early human immunodeficiency virus-mediated lymphocyte lesions. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2(4):404-7.
 132. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. VIH-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science.* 1996;272(5263):872-7.
 133. Martin MP, Dean M, Smith MW, Winkler C, Gerrard B, Michael NL, Lee B, Doms RW, Margolick J, Buchbinder S, Goedert JJ, O'Brien TR, Hilgartner MW, Vlahov D, O'Brien SJ, Carrington M. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science.* 1998;282(5395):1907-11.
 134. Bal AM, Lakhashe SK, Thakar MR, Tripathy SP, Paranjape RS. Dysregulation of proinflammatory and regulatory cytokines in VIH infected persons with active tuberculosis. *Cytokine.* 2005 ;30(5):275-81.
 135. Ordoñas M, Gandarillas A, Fernández de la Hoz K, Fernández Rodríguez S. Mortality and tuberculosis: analysis of multiple causes in the Community of Madrid (1991-1998). *Rev Esp Salud Publica.* 2003;77(2):189-200.
 136. Bernicker EH, Atmar RL, Schaffner DL, Greenberg SB. Unanticipated diagnoses found at autopsy in an urban public teaching hospital. *Am J Med Sci.* 1996;311(5):215-220
 137. Lundberg GD. Medicine without the autopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(6):449-54.
 138. McPhee SJ. The autopsy. An antidote to misdiagnosis. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(1):41-3.
 139. Ng'walali PM, Kibayashi K, Mbonde MP, Harada S, Mwakagile D, Kitinya JN, Tsunenari S. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection: a forensic autopsy study in Dar Es Salaam, Tanzania. *Forensic Sci Int.* 2005;151(2-3):133-8.
 140. De Backer AI, Mortelet KJ, Vanhoenacker FM, Parizel PM. Imaging of extraspinal musculoskeletal tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2006;57(1):119-30.
 141. Hugosson C, Nyman RS, Brismar J, Larsson SG, Lindahl S, Lundstedt C. Imaging of tuberculosis. V. Peripheral osteoarticular and soft-tissue tuberculosis. *Acta Radiol.* 1996;37(4):512-6.
 142. García Tamayo J., Merheb JC. La Anatomía patológica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio Anatomopatológico de 50 casos. *Rev Soc Ven Alerg Inmunol.* 1989;2:23-29.
 143. García Tamayo J, Merheb JC. La Patología del SIDA en Venezuela. Estudio de 40 casos. *Patología (Mex).* 1988; 26: 141-147.
 144. Vidal JE, Hernandez AV, Oliveira AC, Souza A, Madalosso G, Silva PR, Dauar R. Cerebral tuberculomas in AIDS patients: a forgotten diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:793-6.

Autor Corresponsal: Alfonso J. Rodríguez Morales. E-mail: ajrodriguezmd@hotmail.com.

Conflictos de Interés: No declarados.