

Martes 18 de noviembre

09:00 h. Mesa 5

Año SEPAR y pensando en el futuro

Moderadores: **Julio Ancochea,**
Rafael Blanquer

Ponentes: **Mario Braier, Juan Ruiz**
Manzano, José M^a García García,
Fernando Ruiz, José A. Iribarren

MESA 5

Difusión, promoción y concienciación sobre la tuberculosis y la solidaridad

Mario Braier

Director de la Secretaría Técnica de la Plataforma SEPAR contra la Tuberculosis y por la Solidaridad (Alternativa Group)

Cuando encaramos la difusión de temas relacionados con la salud tenemos, obligatoriamente, que preguntarnos cuál es el fin de la misma, porque resulta muy distinto, por ejemplo, encarar una campaña de vacunación que es prevención en un tiempo y espacio definido y otra campaña de esclarecimiento en la que debemos de apelar a la comprensión del tema con resultados a mediano y largo plazo. En esta última es necesario lograr la concienciación del ciudadano, mientras la primera prima la inmediatez de resultados y resulta similar a la publicidad. En una sociedad tan mediatizada como la nuestra resulta bastante difícil cumplir los objetivos de informar y educar mediante el mensaje. Las administraciones públicas pueden destinar fondos a la educación, pero en última instancia será el ciudadano el que los incorpore en su conocimiento y simbólicamente apague el televisor. Y no resulta contradictorio hablar de difusión y al mismo tiempo pedir que se apague uno de los principales medios para llegar a la ciudadanía; hoy por hoy la palabra concienciación se asocia poco a la televisión y esta realidad a veces es perversa con el mensaje que termina diluyéndose en el marasmo de la tanda publicitaria, aunque no se esté vendiendo un producto en el sentido estricto del término.

Estamos convencidos de que hay medios más directos para llevar a cabo las tareas de comunicación y acción sanitaria, y es la acción directa: conferencias en centros educativos, participación adjunta a grandes eventos públicos, comunicación a través de artículos o ruedas de prensa... El trabajo resulta más lento y de gestión complicada, no obstante sus resultados son más eficientes. Lo importante en mensajes sociales es la coherencia entre forma y contenido y a ello apelamos en la campaña que realizamos dirigida a la población, que contribuya al conocimiento sobre esta enfermedad y ello ayude a su erradicación, o al menos al control del rebrote de casos que se está registrando en nuestro entorno, con el fin de poder prevenirlos.

La tuberculosis se asocia tópicamente a la pobreza pero, como recuerda la Organización Mundial de la Salud (OMS), se da en todas partes: sin ir más lejos, España

es uno de los países occidentales con más afectados. Es paradójico, porque la enfermedad podría ser erradicada tanto aquí como en todo el mundo si se adoptasen las medidas adecuadas: existen mecanismos que permiten controlar la progresión de la enfermedad e incluso frenarla, pero es necesario un esfuerzo común y la inversión económica imprescindible para poder llevar a cabo diagnósticos y tratamientos más rápidos y efectivos. No obstante hablar de *tuberculosis* era hablar de una enfermedad estigmatizada, y la pregunta que nos hacíamos era cómo sería posible sensibilizar ahora a la población ante un problema que desde hace 50 años tiene cura y al que nadie presta excesiva atención. Y la respuesta la encontramos asociando la palabra *solidaridad* a la propuesta; a *viejos males nuevas propuestas*.

En primer lugar se constituyó desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) un Comité Organizador y se incorporó una Secretaría Técnica que se ocuparía de la creatividad, logística y financiación del proyecto y que es la que había formulado la línea comunicativa. Se buscaron los apoyos institucionales que sumaran su seriedad y prestigio al proyecto y se les incorporó como acompañantes del proceso, pues también son parte implicada en el objetivo: la campaña se denominó en primera instancia como *Año SEPAR de la Tuberculosis y la Solidaridad*. El Comité Organizador se constituyó con los doctores José Caminero, médico adjunto al Servicio de Neumología del Hospital Dr. Negrín de Gran Canaria y responsable de los programas nacionales de control de tuberculosis de América Latina de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); Joan A. Caylà, director del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis de SEPAR y jefe del Servicio de Epidemiología de la *Agència de Salut Pública* de Barcelona y también Julio Ancochea, presidente de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Fundación Respira. Y se invitó a incorporarse a los doctores Mario Raviglione, director del *Stop TB Department* de la Organización Mundial de la Salud (OMS); Marcos Espinal, secretario ejecutivo del *Stop TB Partnership Secretariat*; Nils E. Billo, director ejecutivo de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), y Kenneth G. Castro, director de la *Division of Tuberculosis Elimination* de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, entre otros destacados científicos. También se hizo partícipes al Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) y a las Consejerías de Sanidad de todas las Comunidades Autónomas, a través de sus Direcciones de Salud Pública.

Para trabajar en la actuación global e integradora que habíamos previsto como necesaria para abordar un tema de estas características en la situación actual, las actividades se orientaron a todos los ámbitos: becas para investigación y ejecución de proyectos, edición de un Libro Blanco sobre la TB, conferencias-debate, con un nexo que permita interrelacionar todas las actividades entre sí, a la vez que lograr esa síntesis de coherencia entre forma y contenido del mensaje: una exposición itinerante ubicada dentro una carpa hinchable diseñada con forma de planeta Tierra, pretendiendo con esta forma de estructura darle el contenido de universalidad del problema. Dentro de ella se exhiben diferentes aspectos relacionados con la patología,

sus causas y consecuencias, la situación actual y futura de la tuberculosis y las medidas necesarias para hacerle frente. Para ello se han realizado vídeos divulgativos, además de facilitar al visitante otros materiales gráficos que refuerzan la difusión, con el aspecto solidario como mensaje diferenciador.

La exposición es un punto de encuentro entre población, profesionales, medios de comunicación, autoridades socio sanitarias, patrocinadores y representantes de los diversos colectivos sociales, generando el intercambio de contactos que una presencia de esta envergadura promueve, teniendo en cuenta, además, que la visita de la exposición a cada ciudad va acompañado de una "feria solidaria" con la presencia de sus oenegés más significativas. Representa un valor añadido la realización de debates y acciones directas con colectivos que pueden estar interesados/relacionados (inmigrantes, cooperantes...).

La buena acogida y difusión que generan iniciativas de este tipo ya se ha logrado en experiencias anteriores: el 2005 Año del Cáncer de Pulmón, una carpa hinchable con forma de cigarrillo gigante en la que el visitante podía informarse de los perjuicios del tabaquismo y su implicación directa en esta letal neoplasia y en otras enfermedades respiratorias; y 2006 Año de la Apnea del Sueño, esta vez con forma de colchón gigante en cuyo interior se podía recabar toda la información sobre este trastorno respiratorio del sueño. Estas exposiciones fueron instaladas también en numerosas ciudades de España y en ambas campañas la gran afluencia de visitantes y la repercusión mediática fue importante. Consideramos que una manera de ampliar considerablemente la difusión desde el centro local de la exposición a toda España era implicar a los medios de comunicación. La población recibía información en el lugar de cada exposición y a su vez la repercusión en los medios permitía ampliar el conocimiento (por medio de la prensa gráfica, radial, televisiva y medios digitales) al resto de la población. Y la manera que encontramos para involucrar a los medios ha sido justamente la forma del contenido: un cigarro gigante para una campaña y un colchón inmenso para la otra. La población podía informarse de manera directa y personal acercándose a la exposición y el atractivo visual facilitaba la difusión en medios, multiplicando su repercusión de manera exponencial.

El *Año SEPAR de la Tuberculosis y la Solidaridad* se programó a lo largo del año 2007 cuidando las especiales características que comentábamos anteriormente, pero teniendo en cuenta la experiencia acumulada en campañas de divulgación y concienciación realizadas anteriormente, bajo el perfil, contenidos y objetivos del los *Años SEPAR de...* Proyectamos el *Año SEPAR de la Tuberculosis y la Solidaridad* en función de su repercusión, tanto social como mediática, y teniendo como un objetivo importante el fortalecimiento de las posibilidades que la campaña brindaría a la SEPAR en cuanto a investigación. Pese a las dificultades para la financiación, producidas principalmente por la situación económica mundial, confiamos en nuestra experiencia para llevar a cabo esta campaña. Con esta nueva realidad económica-social y a razón del éxito que nos acompañó en las primeras exhibiciones públicas realizadas en Catalunya y Galicia, hemos visto como el interés despertado en la población y en los medios de comunicación iba más allá

del tiempo anual previsto de campaña y el compromiso social y sanitario que habíamos asumido se tornaba demasiado grande. En suma, el avance logrado en la promoción de la *Tuberculosis y la Solidaridad* es significativo a nivel población, funcionarios públicos, investigadores, medios de comunicación y empresas. Estamos convencidos de que la continuidad en el tiempo de este concepto que aún la lucha contra la enfermedad con las mejoras sociales permitirá una evolución en la integración en tareas de proyección pública. En razón de ello el *Año SEPAR de la Tuberculosis y la Solidaridad* se transformó, con aprobación de la Junta Directiva de la SEPAR, en la *Plataforma SEPAR contra la Tuberculosis y por la Solidaridad*; un organismo con continuidad en la propuesta, compromiso con la acción, y eficaz herramienta de comunicación social.

La creación de esta *Plataforma SEPAR contra la Tuberculosis y por la Solidaridad* permitiría aprovechar más profundamente los trabajos ya comenzados y en activo, dándole un nuevo empuje al concepto emprendido y generando una sinergia de colaboraciones estables que promovieran, ahora y en el futuro, la posibilidad de llevar a cabo investigaciones científicas coordinadas siempre con el Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la SEPAR, actividades de concienciación a todos los niveles, planes de actuación concretos en zonas y para colectivos definidos, etcétera. Su puesta en marcha y correcto funcionamiento incidiría sin duda positivamente en una proyección simultánea de *SEPAR Solidaria*, con la cual la *Plataforma SEPAR contra la Tuberculosis y por la Solidaridad* interrelacionaría de manera que aquélla pudiera también beneficiarse de ello.

Se trata, en definitiva, de dotar de una estructura estable a un tema con una situación propia que requiere de una actuación continuada, precisa e intensa; una estructura que tenga planes definidos y trazados pero que esté atenta a la evolución constante de una sociedad que exige de motivación extra para reflexionar ante un motivo de comunicación cualquiera, dada la posibilidad de saturación informativa –incluso en el ámbito solidario– en que vivimos hoy día.

Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis

Juan Ruiz Manzano

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

En el presente documento presentamos un esquema de los apartados de la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. La versión completa se haya disponible en la www.separ.es y en Archivos de Bronconeumología 2008.

Desde la publicación de las últimas normativas SEPAR sobre el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis han pa-

sado bastantes años. Durante este período de tiempo no sólo se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en el campo del diagnóstico, sino que además hemos asistido a un importante cambio demográfico en España motivado por el incremento de la inmigración. En la actualidad el 10% del total de la población española no ha nacido en el país y el 30% de los casos de tuberculosis corresponden a pacientes inmigrantes.

Por todo ello, hemos considerado oportuno y necesario revisar nuestras guías para actualizarlas y adaptarlas a la presente configuración social española. Para la elaboración de la presente guía, hemos tenido en cuenta la evidencia científica disponible. El grado de recomendación se clasifica como A, B, C y D. El grado A significa que la evidencia científica en que se basa es buena o muy buena (estudios de nivel 1), el B que es razonablemente buena (estudios de nivel 2), el C que es escasa (series y casos) y el D que asienta en opiniones de expertos y consensos.

Diagnóstico de la infección tuberculosa

- Prueba de la tuberculina (PT).
- Técnicas in vitro de Interferón- gamma (INF-g) (Figura 1).

Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

- Factores de riesgo de infección y de enfermedad.
- Manifestaciones clínicas.
- Radiología.
- Diagnóstico microbiológico convencional: baciloscopia directa, cultivo de las micobacterias, identificación de especie, pruebas de susceptibilidad a fármacos.
- Nuevas técnicas diagnósticas microbiológicas.
- Otros métodos de diagnóstico: histología, laboratorio.

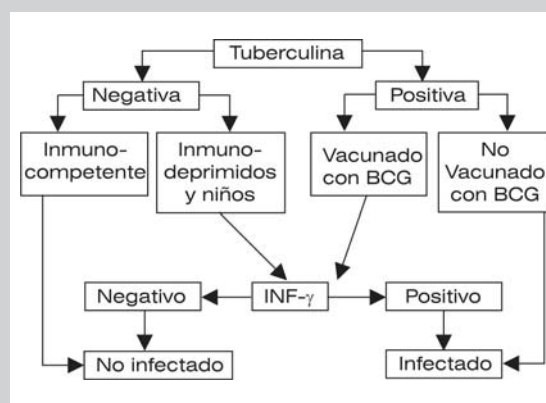


Figura 1. Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de la tuberculina y las técnicas in vitro del INF-gamma en el diagnóstico de la infección tuberculosa

Tabla 1. Tratamiento de la tuberculosis con preparados en combinación fija. Número de pastillas, según el peso del paciente y el preparado

Peso	Rifater® (R 120 + H 50 + Z 300) Envase de 100 comp.	Peso	Rimcure® (R 150 + H 75 + Z 400) Envase de 100 comp.	Rimstar® (R 150 + H 75 + Z 400 + E 275) Envase de 60 comp.
< 40 Kg	3	38-54 Kg	3	3
40-49 Kg	4	55-70 Kg	4	4
50-64 Kg	5	> 70 Kg	5	5
> 64 Kg	6			

Fase de continuación, 4 meses			
Peso	Rifinah® (R 300 + H 150) Envase de 60 comp.	Rimactazid® (R300 + H 150) Envase de 60 comp.	Tisobrif® (R 600 + H 300) Envase de 30 sobres
50-90 Kg	2	2	1

Tratamiento

- Tratamiento de la tuberculosis (Tabla 1).
- Tratamiento de la infección tuberculosa (TIT).

Bibliografía

1. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146:340-54.
2. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes.* Third Edition 2003. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-227.
4. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2002;38:441-51.

Motivando a los nuevos residentes en el control y la investigación en tuberculosis (TB)

José M^o García García

Sección de Neumología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

Implicar a los médicos jóvenes para el trabajo y la investigación en el ámbito de la TB, en particular a los que están en el periodo de Residencia, es complejo al igual que lo son las relaciones humanas. Esta etapa es fundamental en la formación del médico e incluso diría que en la formación personal e individual del residente; es clave en la vida de la persona por la década en que se suele desarrollar (inicio de la vida laboral con una nueva perspectiva profesional y vital) y en un momento en el que la persona es muy influenciado por todo lo que provenga del exterior. En el mundo cargado de exigencias en que

vivimos, durante esta etapa el residente también se le ponen una serie de cargas o aprendizajes muy amplios: ser profesional sanitario con todo lo que ello implica (saber desarrollar la práctica asistencial, principal objetivo a alcanzar, además de formación científica e investigadora) lo que conlleva la necesidad de emplear una importante dedicación en tiempo. La pregunta es ¿en este periodo se ha de investigar y qué se ha de investigar? Evidentemente en la labor profesional del médico u otro titulado sanitario la investigación es una parte importante, pero se ha de compaginar con el resto de tareas, fundamentalmente la asistencia. El residente se ha de iniciar en la investigación: planteamiento de cuestiones importantes y cómo resolverlas. No es tiempo de realizar grandes estudios ni tesis doctorales, ya que éstas exigen una gran dedicación y madurez, ambas difíciles de encontrar en este periodo.

Partiendo de la premisa de que el residente se ha de iniciar en la investigación y que ésta durante la vida profesional del individuo va a ser, en general, una parte importante de la vida del profesional, la siguiente pregunta es ¿qué investigar? En principio se han de resolver cuestiones derivadas de la práctica clínica habitual, aunque posteriormente cada persona se dedica a una patología en particular. En el mundo actual con la existencia de una gran cantidad de información es deseable que cada persona se dedique a investigar una determinada enfermedad.

¿Y por qué investigar en TB? Esta enfermedad tiene varios aspectos que la hacen de especial interés: la primera de ellas es que es muy frecuente y que causa gran morbilidad y mortalidad, siendo sin embargo en la mayoría de los casos fácil de tratar, por lo cual la responsabilidad de los sistemas sanitarios y del personal sanitario con respecto a la TB es muy importante. En segundo lugar se puede prevenir, lo cual hace aún mayor nuestra responsabilidad; es necesario estudiar casos y contactos por lo que tiene una gran relevancia en la comunidad en la que el residente puede contribuir a la mejora de la salud pública. En definitiva es una enfermedad muy antigua con estudios limitados en el pasado lo que en el momento actual permite un amplio abanico de posibilidades.

¿Y qué investigar en TB? Esta patología compete a numerosas especialidades y especialistas por lo que tiene numerosos aspectos subsidiarios de investigación; incluso temas básicos tales como transmisión, contagiosidad, diagnóstico y tratamiento de enfermedad e infección, tienen aún numerosos aspectos que no se conocen. Existe la posibilidad de cooperación internacional especialmente con los países que nos aportan más inmigrantes. Esto es más real a día de hoy con una globalización y desaparición de fronteras progresivas y en un mundo en que es necesaria la solidaridad entre todos. Por último, la existencia de casos difíciles de tratar con TB multirresistente a fármacos (MDR) y la extremadamente resistente (XDR) hacen que la lucha contra la enfermedad, incluida la investigación, haya de ser más intensa.

El residente ha de ser estimulado por las personas encargadas de su formación por lo que éstas son las que van a dirigir en muchas ocasiones las líneas de interés de los que se inician. Por ello es importante que las personas con experiencia en la investigación en TB incorporen a los residentes en sus estudios.

Se les ha de facilitar su tarea investigadora, se les ha de incorporar en las publicaciones de sus resultados, de modo que el esfuerzo del residente se vea compensado, pues evidentemente el esfuerzo investigador influye de manera importante en el currículo profesional. De esta forma los residentes continuarán posteriormente introduciendo nuevas personas con lo que se asegura la continuidad de la investigación. Por lo tanto las personas que nos interesa la enfermedad debemos transmitir estos valores a las generaciones futuras.

Por otro lado para estimular a los jóvenes, éstos han de ver un ejemplo en los mayores, ejemplo en todos los sentidos. Por eso ha de influir en las personas jóvenes que los profesionales ya formados y que lideran investigaciones tengan un prestigio personal y profesional (asistencial, docente, investigador).

En definitiva a las personas dedicadas a la TB nos incumbe transmitir a las generaciones jóvenes nuestra inquietud por la enfermedad, intentando ser ejemplo profesional para ellos e iniciarlos y estimularlos a mantener su interés por esta apasionante enfermedad.

Documento de consenso de tuberculosis en instituciones penitenciarias

Fernando Ruiz

Centro Penitenciario de Albolote. Granada

Surge como un proyecto para dar a los sanitarios que trabajamos en prisiones un instrumento de unificación de criterios diagnósticos, terapéuticos, preventivos y de actuación en las relaciones con el sistema sanitario extrapenitenciario ante la necesidad de dinamizar el programa de detección y control de la tuberculosis (TB) que se sigue en las prisiones españolas desde el año 1991 que, desde el punto de vista de nuestra sociedad, se estaba anquilosando.

Para elaborarlo, desde la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP), se organizó un panel de profesionales, tanto del medio penitenciario como extrapenitenciario, especialmente sensibilizados y expertos en tuberculosis; para ello se recurrió a contactar a dos sociedades científicas con experiencia en el tema y con documento de consenso en TB: la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) y Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), se invitó también a las dos administraciones con competencias en materia penitenciaria: Subdirección General de Sanidad Penitenciaria del Ministerio del Interior y a la Subdirección General de Serveis Penitenciaris de la Generalitat de Catalunya; se contó con seis expertos con experiencia clínica, docente y epidemiológica invitados directamente por la SESP y nueve facultativos de Sanidad Penitenciaria además de los dos coordinadores del proyecto; en total el panel se constituyó por veinticuatro profesionales.

El documento² está dividido en siete partes: diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tratamiento de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento de la infección, estudio de contactos, estrategias de cribado y búsqueda de casos, estrategias de promoción de la salud en el medio penitenciario en relación con la tuberculosis y la coordinación intra-extrapenitenciaria en el control de la TB.

Como singularidad de este documento, en relación con otros documentos similares³⁻⁷, cabe destacar:

En el diagnóstico de la enfermedad se hace especial hincapié en la sospecha diagnóstica ("pensar en tuberculosis"), así como en la importancia de abreviar lo máximo posible la realización de las pruebas diagnósticas oportunas con la finalidad de reducir al máximo la demora diagnóstica, recalcando la importancia de mantener consultas programadas específicas.

En el apartado del tratamiento de la enfermedad, se establece como tratamiento estándar en las prisiones la utilización de 4 fármacos en las fase de inducción en todos los casos dada la gran movilidad de la población interna y el elevado número de internos procedentes de áreas de elevadas tasas de resistencias; la fase de mantenimiento se recomienda prolongarla a 7 meses en casos con grandes cavernas, en caso de permanecer el cultivo + a los 2 meses y los VIH + con menos de 200 CD4/ml; se insta a administrar los antibióticos en presentaciones conformuladas para favorecer la adherencia y siempre en TDO y se conmina a consultar con expertos en casos de efectos adversos graves, recidiva o fracaso y si se detectan resistencias.

En cuanto al diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa se mantiene la necesidad de continuar el screening con la prueba de la tuberculina (PT) a todos los ingresos en las prisiones que no tengan documentada una PT + previa. Se establece como pauta de TIT preferente la pauta corta con 3 meses con rifampicina (R) e isoniazida (H) (3RH) en TDO forma en que se recomienda administrar cualquier pauta corta o intermitente, exhortándose a priorizar la indicación del TIT, así siempre debe prescribirse en pacientes de muy alto riesgo: contactos íntimos con enfermos TB bacilíferos, contactos frecuentes con estos enfermos y presencia de algún otro factor de riesgo, VIH+, convertidores recientes (menos de dos años) y casos con radiología de tórax con lesiones fibróticas compatibles con TB antigua no tratada y sin signos de actividad; es razonable ofertárselo a personas con riesgo medio: internos con procesos médicos que aumentan el riesgo de TB y contactos de bajo riesgo sin PT previa.

El estudio de contactos (EC) se establece que, en la prisión, debe realizarse en un plazo máximo de 15 días tras conocer el caso índice recomendándose seguir el esquema de "círculos concéntricos": en el 1er círculo se incluyen las personas con contacto íntimo, definido este como convivencia personal con el caso índice durante más de 6 h/día y/o en espacios físicos reducidos; en el 2º las personas con contacto frecuente, por convivencia de más de 6 h/día y/o en espacios físicos más abiertos y en 3º los contactos esporádicos. En el EC se considera + la PT > 5 mm o cualquier incremento de 5 mm. independientemente de la situación vacunal y de los factores de riesgo. Se recalca la importancia de comunicar a

los servicios de salud de la comunidad los contactos censados que no estén en prisión.

En las estrategias de cribado se vuelve a realzar la importancia del diagnóstico de la enfermedad al ingreso en prisión y su búsqueda activa mediante la consulta específica de programa, se recomienda que sea mensual para los infectados por el VIH, bimensual para los que presenten factores de riesgo diferentes al VIH y semestral para los que no presenten ningún factor de riesgo. Se insiste en el screening mediante la PT en los que no haya constancia de PT+ previa dentro del primer mes de su ingreso, repitiéndola, cuando sea negativa, semestralmente a los VIH y anualmente a los no VIH.

Las estrategias de promoción de la salud en relación con la TB se enfocan a que los internos interioricen mensajes de salud para que la controlen y mejoren, lo que sin duda tendrá un impacto beneficioso en la comunidad, para ello se insta a los profesionales sanitarios de las prisiones, médico y enfermeros, a realizar labores de educación para la salud de forma individualizada en las respectivas consultas para mejorar los hábitos de salud y conocimientos básicos de TB de los internos transmitiéndoles mensajes con el significado de la TB, forma de transmisión, síntomas, prevención y tratamiento. Se recomienda la utilización de técnicas de marketing sanitario para difundir mensajes de prevención y control de la TB, así como a fomentar la creación de espacios saludables dentro de las prisiones con el fin de mejorar las condiciones higiénicas, sanitarias y el entorno social. Insta a la formación de agentes de salud entre los propios internos para que ayuden a la sensibilización de sus iguales con el problema de la TB y colaboren con los sanitarios en el mantenimiento de la adherencia al TIT.

Respecto a la coordinación intra-extrapenitenciaria en el control de la TB se exhorta a establecer un buen sistema de comunicación entre ambos ámbitos de actuación para comunicar, de forma urgente, todas las excarcelaciones de pacientes en tratamiento de la TB, asegurar la accesibilidad a los servicios sanitarios a los excarcelados, especialmente a los programas de TDO en los casos en que estuviera indicada. En el documento se invita a los sistemas de salud extrapenitenciarios a potenciar la figura de los agentes de salud en sus programas de control de la TB para mejorar el seguimiento de los enfermos excarcelados.

Bibliografía

1. *Programa de Detección y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario*. Madrid: Ministerio del Interior y Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
2. S.E.S.P. *Documento de Consenso para el Control de la Tuberculosis en las Prisiones Españolas*. En imprenta.
3. Ruiz Manzano J, Blanquer R, et al. *Normativa SEPAR sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis*. Barcelona: Editorial Elsevier 2008.
4. Domínguez A, del Arco A, Canueto J, et al. (SAE). Documento de Consenso sobre el manejo de la Tuberculosis. *Avances en Enfermedades Infecciosas* 2007;7(supl. 2):S1-S60.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of tuberculosis in correctional and detention facilities: recommendations from CDC. *MMWR*. 2006;55(No. RR-9).
6. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999;113:710-5.
7. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-4.

Documento de consenso de GESIDA

José Antonio Iribarren

Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián

La tuberculosis y la infección por VIH son dos de las principales causas de mortalidad en los países en desarrollo. Actúan de una forma peligrosamente sinérgica desde la patogenia a la presentación clínica, el tratamiento y la prevención, con graves consecuencias clínicas, sociales, económicas y políticas¹. También en países desarrollados, como el nuestro, la tuberculosis ha sido, históricamente, la enfermedad oportunista más frecuente. De hecho, en la cohorte española prospectiva CoRIS, que ha recogido, entre enero de 2004 y octubre de 2005, 1591 pacientes seroprevalentes cabe destacar: a) 27% de los pacientes son inmigrantes, la mayoría de ellos (16% Latinoamérica; 5% África subsahariana) de países con alta prevalencia de tuberculosis; b) la epidemiología de la infección por VIH está cambiando, y la adquisición de la infección a través de drogadicción intravenosa (grupo de mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis) es de 21%; c) a pesar de ello, la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades indicativas de Sida más frecuentes: el 18% de los pacientes eran "Sida" a la entrada en la cohorte, y, de ellos, en el 32% la tuberculosis fue la enfermedad indicativa de Sida². Aunque es lógico pensar que la recuperación inmune obtenida tras la instauración del TAR conlleve una disminución de la incidencia de tuberculosis, la misma sigue siendo elevada. Así, en nuestro país, en un estudio retrospectivo multicéntrico en que se incluyen 4269 pacientes infectados por VIH, 16.455 personas/año de seguimiento, en los que 222 desarrollan tuberculosis, la incidencia de TB ha ido disminuyendo: 2,3% personas/año de seguimiento en 1997-8; 1,5% pas en 1999-2000 y 0,86% pas 2000-2003³. A pesar de ello, incluso la mejor cifra de 0,86% supone una incidencia 30 veces superior a la de la población general en nuestro país.

Una de las misiones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) es promover la mejora en la calidad asistencial. Uno de los instrumentos básicos para ello es la publicación de documentos de consenso, mucho de ellos en colaboración con el Plan Nacional sobre el Sida (PNS), referentes a distintos problemas clínicos, periódicamente actualizados. En este sentido, este mismo año se han actualizado los documentos "Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida" (en prensa, accesible en <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>) y "Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida"⁴, en que se abordan, entre otros, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis. En esta presentación, sintetizamos estas recomendaciones.

Prevención

La infección por VIH es el factor de riesgo más importante para la progresión de infección tuberculosa latente a tuberculosis activa y además favorece la progresión a enfermedad tuberculosa tras la infección de reciente adquisición^{5,6}. Por este motivo, la notificación de casos de tuberculosis aumentó significativamente en los países de gran prevalencia de infección por VIH. Afortunadamente, tras la introducción del TARGA (Tratamiento antirretroviral de gran actividad), se ha constatado una disminución de los casos⁷, aunque, como ya comentábamos, la incidencia sigue siendo muy superior a la de la población no infectada por VIH^{3,8}.

Entre las primeras medidas para prevenir la tuberculosis en pacientes infectados por VIH está el informar a los pacientes sobre cómo se transmite la tuberculosis, del riesgo que tienen de desarrollarla y del significado de la prueba de tuberculina, además de explicar los síntomas sugestivos de tuberculosis para que conozcan cuando consultar al respecto.

Tras la primera visita al paciente infectado por VIH, es obligado realizar la prueba de la tuberculina. Aunque entre los métodos de determinación de gammainterferón el ELISPOT parece más sensible que el QuantiFERON en los pacientes inmunodeprimidos^{9,10}, en estos momentos aún no se puede recomendar para su uso sistemático en esta población como sustituto de la prueba de la tuberculina. Por su escasa consistencia y fiabilidad, no se recomiendan las pruebas de anergia cutánea. El tratamiento de la infección tuberculosa latente está indicada para todos los pacientes infectados por VIH que tienen una prueba de tuberculina positiva (5 o más mm) y para los que, independientemente del resultado de la prueba de la tuberculina, han tenido contacto estrecho con una persona bacilífera.

Las pautas recomendadas son isoniácida 300 mg, diaria durante 9 meses; o la combinación de isoniácida (a las mismas dosis) y rifampicina 600 mg/día durante 3 meses. Aunque un ensayo clínico demostraba la utilidad de la combinación de isoniácida y piracinamida durante 2 meses¹¹, la descripción de casos de toxicidad hepática severa, incluso mortal, hace que no se pueda aconsejar esta pauta¹². En la actualidad, el Tuberculosis Trial Consortium (TBTC) del CDC está evaluando la eficacia y seguridad de la combinación de isoniácida y rifapentina semanal durante tres meses comparado con isoniácida diaria durante 9 meses (estudio 26) en un ensayo clínico de no inferioridad en el que se han aleatorizado 8000 pacientes, incluyendo pacientes infectados por VIH, que puede cambiar en un futuro la pauta de elección¹³. En casos de infección por *M. tuberculosis* resistente a isoniácida o en pacientes con intolerancia o toxicidad a la isoniácida, puede utilizarse rifampicina sola durante 4 meses¹⁴. Para contactos con pacientes con tuberculosis multirresistente, no existen pautas firmemente establecidas, aunque se sugiere una combinación de pirazinamida con etambutol u ofloxacino durante 12 meses.

Es importante considerar el riesgo de interacciones entre tuberculostáticos y antirretrovirales. Así, aunque isoniácida puede administrarse con cualquier combinación de antirretrovirales, rifampicina no debe administrarse simultáneamente con nin-

gún inhibidor de proteasa (excepto ritonavir). Aunque para las situaciones en que sea imprescindible la utilización de un IP se ha aconsejado, para el tratamiento de la tuberculosis, sustituir rifampicina por rifabutina (ver más adelante); dada la ausencia de estudios con rifabutina en profilaxis, se desaconseja el tratamiento de la infección tuberculosa con rifabutina. Otra interacción que debe ser tenida en cuenta es la de rifampicina con metadona, que puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes en programa de deshabituación con este opiáceo, por lo que es importante informar al paciente y al centro dispensador sobre este efecto indeseable e incrementar la dosis de metadona hasta donde sea necesario.

Tratamiento

Las bases del tratamiento de la tuberculosis en pacientes coinfectados son, en esencia, similares a las de la población general utilizándose las mismas combinaciones de fármacos con el propósito de erradicar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de resistencias secundarias¹⁵. Es obligado además recalcar la importancia del adecuado cumplimiento del tratamiento y ofrecer tratamiento supervisado a todos aquellos grupos de pacientes con predictores, a priori, de mal cumplimiento (UDVP activos, indigentes, presos, antecedentes de abandonos previos o de pérdidas de seguimiento previas en consultas externas, entre otros)¹⁶. Nuestra intención en esta revisión, breve por motivos de espacio, es centrarnos en los aspectos más controvertidos del tratamiento de la tuberculosis en pacientes coinfectados en la actualidad: número de fármacos, duración del tratamiento, momento de inicio del tratamiento antirretroviral y pautas recomendadas de TAR y el síndrome de reconstitución inmune. En otras ponencias de este taller se discute el tema de la reemergencia de la tuberculosis con resistencia extensa.

Número de fármacos. Al igual que en pacientes no coinfectados, la decisión de iniciar el tratamiento con 3 (RFM + INH + PZA) o 4 (añadiendo ETM) se basa en las tasas de resistencia primaria a INH. Así, si ésta es >4 % o desconocida (raro en nuestro país, pero frecuente en varios países en desarrollo –origen de 1 de cada 4 nuevos pacientes infectados por VIH–), debe añadirse un cuarto fármaco (ETM o estreptomina) hasta conocer el antibiograma de la cepa en cuestión.

Duración del tratamiento. Los ensayos clásicos demostraron que 6 meses de tratamiento eran el estándar de tratamiento, siempre que el mismo incluyera rifampicina, e INH durante los 6 meses, complementado con PZA los dos primeros meses. Incluso en pacientes no inmunodeprimidos sí, por la razón que sea, no se puede utilizar alguno de estos fármacos básicos, y es necesario sustituir alguno de ellos por otro de primera o segunda línea, es imprescindible prolongar el tratamiento para disminuir el riesgo de recurrencia¹⁵.

En pacientes infectados por VIH, se ha descrito un mayor riesgo de recurrencias de tuberculosis que en pacientes no infectados (9,3%/año vs 0,97%/año). En este mismo estudio (un estudio de cohortes retrospectivo), en el subgrupo de pacientes con TB e infección por VIH (264 pacientes), aquellos que fueron

tratados durante 6 meses (y que, a priori, tenían factores predictores de "buena respuesta") tuvieron una mayor probabilidad de recurrencia que los tratados durante 9 meses (23,4% vs 7%/año)¹⁷. Una de las principales limitaciones de este estudio es que recoge todos los casos de tuberculosis desde 1990 hasta 2001, de forma que sólo hay 32 pacientes en TARGA (de los que ninguno recurrió). Una revisión analítica que incluye 47 estudios prospectivos de pacientes reclutados entre 1970-1999 (de los que²¹ incluyen pacientes infectados por VIH) concluye también que el riesgo de recidiva es mayor en casos de tuberculosis en pacientes coinfectados por VIH (4,5 vs 1,9%/año) y que el otro factor que influye en el riesgo de recurrencia es la duración del tratamiento con rifampicina¹⁸. Una revisión que analiza específicamente aquellos estudios que incluyen tratamiento con rifampicina durante seis meses (6 estudios, 4 de ellos aleatorizados), concluye que el riesgo de recurrencia para la pauta de seis meses es de 0-10%¹⁹. Además, el tratamiento intermitente comporta un mayor riesgo de fracaso de tratamiento y recidivas con desarrollo de resistencia a rifampicina, aunque, todo esto sucede en pacientes severamente inmunodeprimidos (con menos de 100 CD₄/μL)²⁰. La gran limitación de todos estos estudios es que muy pocos pacientes han recibido TARGA, por lo que la aplicabilidad de los mismos a nuestra práctica clínica es discutible. En cualquier caso, y, mientras no dispongamos de datos con TARGA, teniendo en cuenta también la trascendencia de la TB como problema de salud pública, parece prudente plantear que, como norma general, el tratamiento debe durar 9 meses. Aquellos pacientes que tienen una aceptable situación inmunitaria (p. el >200 CD₄/μL), buena respuesta clínica y microbiológica (es importante, en aquellos pacientes con TB pulmonar disponer de controles microbiológicos mensuales hasta la negativización de los cultivos) al tratamiento de TB y buena recuperación inmune con TARGA, podría acortarse el tratamiento a seis meses. En pacientes VIH severamente inmunodeprimidos no es aconsejable el tratamiento intermitente. En el caso de no poder administrar INH o RFM, la duración es incierta, pero probablemente se deba continuar 12-18 meses²¹. Es fundamental disponer, siempre que sea posible, de controles microbiológicos periódicos durante el tratamiento: la presencia de un cultivo positivo al cuarto mes de tratamiento implica un fracaso de tratamiento y un manejo específico del caso.

Momento de inicio de TAR y fármacos elegibles. Las guías actuales de tratamiento antirretroviral recomiendan iniciar el tratamiento con dos análogos de nucleósidos (o nucleótidos) y, como tercer fármaco, un no análogo o un inhibidor de proteasa potenciado²². El problema estriba en que las rifamicinas (rifampicina>rifabutina>rifapentina) son inductores potentes de la familia enzimática del citocromo CYP3A, incluyendo CYP3A4 (la rifabutina es además un sustrato). Dado que los INNTI y los IP se metabolizan en este sistema enzimático, las interacciones se convierten en un problema relevante. La rifabutina constituye una alternativa, aunque precisa ajuste de dosis. Debido a esta interacción, las opciones de TAR en pacientes coinfectados son dos: a) TAR basado en no nucleósidos (NN, más estudiado efavirenz), en que el único ajuste necesario sería aumentar la dosis de EFV a 800 mg/día para aquellos pacientes de más de

60 kgs²³ (algunos autores prefieren ajustar la dosis en función de los niveles plasmáticos); o b) Utilizar rifabutina en lugar de rifampicina, dado que este último fármaco está contraindicado con todos los IPs (a excepción de ritonavir a dosis plenas). La utilización de rifabutina presenta varios problemas: a) requiere ajuste de dosis de la propia RFB, siendo la dosis más habitual de 150 mg cada dos días para la mayoría de los fármacos 2) en algunos IPs hay que aumentar la dosis o están contraindicados (LPV/r); c) incluso los IPs que se pueden utilizar, sus niveles son muy "sensibles" a la no toma de RFB por parte del paciente, por lo que se requiere tratamiento supervisado y d) como ya hemos comentado, en pacientes con <100 linfocitos CD₄/μL, se ha descrito desarrollo de resistencias en pacientes tratados con rifamicinas en pautas intermitentes. Por todo ello, es preferible mantener la pauta estándar de TB y basar el TAR en NN. Si, por la razón que sea (resistencias, toxicidad,..) no se pueden utilizar ITINN, es importante conocer que no hay interacciones relevantes entre rifampicina e ITIN (t), o enfuvirtide, por lo que se puede intentar construir, caso de necesidad, un régimen alternativo de TAR. Otro problema importante es definir el momento idóneo del tratamiento antirretroviral. Está claro que, tras el diagnóstico de tuberculosis, la prioridad es el tratamiento de la propia tuberculosis. El tratamiento concomitante de la infección por VIH implica, por un lado un aumento del riesgo de toxicidad con la dificultad añadida de identificar el fármaco causal y, en segundo lugar, un riesgo de síndrome de reconstitución inmune²⁴, más elevado cuanto mayor es el grado de inmunosupresión, de forma que, prácticamente todos los pacientes presentarían este síndrome con CD₄<50/μL²⁵. Por otro lado, está demostrado que un inicio tardío en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor mortalidad en los primeros seis meses²⁶, y que, si no se inicia TAR en pacientes inmunodeprimidos, el número de eventos en los dos primeros meses no es nada despreciable²⁷. De hecho, en un análisis de decisiones en cohortes hipotéticas de 1000 pacientes, sustentan la indicación de un inicio de TAR precoz²⁸. A falta de los resultados de al menos 4 ensayos que tratan de responder a esta cuestión²⁹, los expertos sugieren demorar unas semanas el inicio del TAR³⁰. En este sentido, una aproximación práctica podría ser esperar en torno dos semanas tras el inicio del tratamiento de la TB antes de introducir los antirretrovirales en pacientes con CD₄<100/μL. Para pacientes en situación inmunológica menos comprometida (por ej. entre 100 y 200 CD₄/μL), probablemente se puede esperar a la fase de mantenimiento (aunque introduciendo desde el principio la profilaxis primaria de otras infecciones oportunistas) antes de iniciar TAR. Para pacientes con CD₄ por encima de 200/μL, probablemente se puede iniciar el tratamiento en la fase de mantenimiento, pudiendo esperar a acabar el tratamiento de la TB antes de iniciar el TAR en pacientes con CD₄ superiores a 350/μL.

La toxicidad causada por los antituberculosos es también más frecuente en pacientes infectados por el VIH, aunque el manejo de la misma no se diferencia de la de los pacientes no coinfectados^{17,31}.

Por último, se han descrito recientemente casos de TBC multirresistente. La TBC con resistencia extensa (XRD-TB) se define como aquella TBC que, además de ser resistente a

isoniacida y rifampicina, lo es también a al menos 3 de las seis principales familias de fármacos de segunda línea (aminoglicósidos, polipéptidos, fluorquinolonas, tioamidas, cicloserina y ácido paraaminosalicílico)³². Se trata de un escenario extremadamente preocupante por el riesgo de extensión y transmisión de cepas con muy difícil tratamiento, que es abordado en otras ponencias de este Taller.

Bibliografía

- Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV coinfection: current state of knowledge and research priorities. *J. Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S1-S3.
- Caro-Murillo AM, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007;25:23-31.
- Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Viciano P, Parra J, Gomez-Sirvent JL, Lopez-Aldeguer JL, Gutierrez F, Blanco JL, del Amo J, and Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS). *Impact of HAART on the incidence of TB among HIV-infected patients*. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Los Angeles, Ca, US, February 25-28, 2007 Abstract 847.
- Treatment of opportunistic infections in adolescent and adult patients infected with the human immunodeficiency virus during the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan Expert Committee. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:356-79.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1989;320:545-50.
- Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Jr., Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-5.
- Brinkhof MW, Egger M, Boule A, May M, Hosseinipour M, Sprinz E, et al. Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. *Clin Infect Dis* 2007;45:1518-21.
- Muga R, Ferreros I, Langohr K, de Olalla PG, del Romero J, Quintana M, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007;21:2521-7.
- Dominguez J, Ruiz-Manzano J, Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008;15:168-71.
- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes GM, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *Jama* 2000;283:1445-50.
- Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003;52:735-9.
- Burman WJ. Short-course regimens for latent tuberculosis: what is ready for prime time? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007;25:297-9.
- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents - June 18, 2008. <http://aidsinfo.nih.gov/>. 2008.
- Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm. Rep* 2003;52:1-77.
- Consensus statement on directly observed therapies for tuberculosis. *Med Clin (Barc.)* 2000;115:749-57.
- Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, de Jong BC, Unger A, Kawamura LM, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1199-206.
- Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12.
- El Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin. Infect Dis* 2001;32:623-32.
- Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 2006;173:350-6.
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, van Dyke R, Wilfert C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep* 2004;53:1-92.
- Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2007). *Enferm. Infecc. Microbiol Clin* 2007;25:32-53.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, Leon E, de Campos AV, Marin-Niebla A, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;58:1017-23.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
- Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-41.
- Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2006;43:42-6.
- Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J. Infect Dis* 2004;190:1670-6.
- Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:229-34.
- Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC, Thim S, Goldfeld AE, Delfraissy JF. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *J. Infect Dis* 2007;196(Suppl 1):S46-S51.
- Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Antiretroviral therapy in AIDS patients with tuberculosis. *AIDS Rev* 2006;8:115-24.
- Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, Ballinger J, Swaden L, Johnson MA, Cropley I, Lipman MC. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2006;61:791-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:1176.