

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"**  
**SUBDIRECCION DE ATENCION MÉDICA**  
**DEPARTAMENTO DE HOSPITALIZACIÓN**

**TUBERCULOSIS Y SIDA EN CUBA:  
ASPECTOS CLINICOS MÁS RELEVANTES**

Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias Médicas

Autor : Dr. Andrés Reyes Corcho, MSc.

Tutor : Prof. Virginia Capó de Paz, Dr.C.

*Asesores : Prof. Manuel Díaz Jidy.*

*Prof. Jorge Pérez Avila, MSc.*

**La Habana, 2007**

## ***AGRADECIMIENTOS***

A los enfermos que participaron en el estudio, pues aún desde la angustia de su enfermedad, pensaron más que en ellos, en la humanidad.

A la profesora Virginia Capó, ser humano extraordinario, profesional ejemplar; por tener siempre las puertas abiertas a la ciencia, al trabajo por la verdad. Le agradezco eternamente su apoyo, sus sabias sugerencias y la certidumbre al emprender este proyecto.

Al profesor Díaz Jidy, por no reparar en compartir su experiencia en el tema y tantos años dedicados al seguimiento de los enfermos de SIDA y tuberculosis. Gracias por sus oportunos señalamientos y por la confianza en la culminación de este trabajo.

Al profesor Jorge Pérez, por permitirme continuar, por no escatimar un detalle para el satisfactorio desenlace de la investigación, por aceptarme como uno más de su equipo, mi agradecimiento.

A Maribel, entrañable amiga, siempre incondicional ante mis exigencias, toda mi gratitud.

A mis colegas y amigos del IPK, particularmente a Olga Castaño, Aroldo Ruiz, Edilberto González Ochoa, Antonio Pérez, Juan C Millán, María E Rodríguez, por su apoyo científico y espiritual, por ser ejemplos a seguir.

A los amigos de la Subdirección Docente del IPK, de manera especial a la Profesora Nereida Cantelar, Beatriz, Niurka, Armando, a todos gracias por su oportuna ayuda.

A las amigas del Departamento de Registros Médicos del IPK, Tania, Cristina, Marilyn, mi gratitud sin límite.

Agradezco a todas las personas que de un modo u otro han colaborado con la impresión y encuadernación del documento, particularmente a mis amigos de siempre, Norma, Oscarito, Martica, Calderón y Elvis.

También, expreso mi agradecimiento a tantos coterráneos que me han ayudado con la transportación, realmente han sido como hermanos.

A mis colegas del Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, todos los que me han rodeado con buena voluntad, permitiendo el espacio para dedicarme a este trabajo. Gracias amigos.

A Grisel y Ricardo, por darme un espacio en sus vidas y en su casa desde los inicios. Sin ustedes todo hubiese sido una quimera, les agradezco de todo corazón.

A mis padres y hermana, fomento de mi vida. Gracias por estar en los momentos más importantes, por ustedes existo y existiré.

A Manolo, cuando empecé este trabajo estabas entre nosotros, hoy te multiplicas en nuestra fe. Por tu vigencia que es vida, Gracias.

A mi suegra Maricela, por toda tu ayuda, por el lugar tan importante que ocupas en nuestras vidas.

A mi esposa, por tu pureza e incondicionalidad, por seguir a pesar de las adversidades, por ser sin dudas, la mujer con más talento que he conocido.

A mi máspreciado tesoro, mis hijas, por entender la ausencia o el escaso tiempo mientras enfrentaba este trabajo. Sepan que en esos largos instantes sólo cultivaba mi amor por ustedes.

*El entendimiento alumbra como las velas, derramando lágrimas.*

*Santiago Ramón y Cajal.*

## DEDICATORIA

*Para mis princesas Ana Bárbara y Ana María, con todo mi amor*

*En el momento de nuestra muerte no se nos juzgará por el trabajo realizado, sino por el*

*peso del amor puesto en él.*

*Teresa de Calcuta.*

*Desgraciados los hombres que tienen todas las ideas claras.*

*Louis Pasteur.*

## **SINTESIS**

Se estudiaron los aspectos clínicos de los pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con tuberculosis (TB) en Cuba, entre enero de 1997 y mayo del 2005. Cuatro diseños respondieron a los objetivos de la investigación: casos y controles, descriptivo de dos series de casos, longitudinal y estudio de supervivencia. Se demostró que los síntomas y signos clínicos clásicos de la TB son adecuados predictores de la enfermedad en estos enfermos. La TB se asoció con la inmunodeficiencia severa y el antecedente de candidiasis oroesofágica. Luego del advenimiento de la terapia para el VIH (TARVAE) se produjeron cambios positivos en la clínica, la radiología y la suficiencia inmunológica de los casos. Se evidenció que es posible la curación de la TB, el control de la viremia y la restauración inmunológica, con los esquemas terapéuticos cubanos para ambas enfermedades. La TARVAE mejoró la supervivencia, mientras que la inmunodeficiencia avanzada y las infecciones oportunistas se asociaron con la mortalidad. Por primera vez en Cuba se demostró, que la TB asociada al SIDA difiere en aspectos clínicos, epidemiológicos y de respuesta terapéutica, de la diagnosticada en otras regiones en desarrollo, de modo más visible luego de la TARVAE.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

ABC- abacavir

a. C.- antes de Cristo

APC- célula presentadora de antígeno

ARC- complejo relacionado con el SIDA (enfermedad sintomática precoz / ESP)

ATS- Sociedad Americana del Tórax

AZT- zidovudina

BAAR- bacilo ácido-alcohol resistente

BCG- bacilo de Calmette-Guérin

BMI- índice de masa corporal

BTS- Sociedad Británica del Tórax

CDC- Centros para el Control de las Enfermedades, EUA

COE- Candidiasis oroesofágica

CVP- carga viral plasmática VIH-I

D4T- estavudina

d. C.- después de Cristo

DOTS- estrategia de tratamiento acortado estrictamente supervisado

E- etambutol

EFZ- efavirenz

ESP- enfermedad sintomática precoz. Ver ARC

EUA- Estados Unidos de América

FATB- fármacos antituberculosos

FOD- fiebre de origen desconocido

I- isoniacida

IC- intervalo de confianza

IDSA- Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IDV- indinavir

IL- interleucina

INF- $\gamma$ - interferón gamma

IP- inhibidor de las proteasas VIH-I

IRTAN- inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos

IRTNAN- inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos

LPV- lopinavir

LTCD4+- linfocito T CD4+

LTCD8+- linfocito T CD8+

LT $\gamma\delta$ - linfocito T  $\gamma\delta$

LTTh- linfocito T helper (ayudador)

MHC- Complejo Mayor de Histocompatibilidad

M. Tb- *Mycobacterium tuberculosis*

NK- célula natural killer (asesinos naturales)

NTX- neurotoxoplasmosis

NVP- nevirapina

OMS- Organización Mundial de la Salud

OPS- Organización Panamericana de la Salud

OR- Odds ratio/razón de posibilidades

PAAF- punción aspirativa con aguja fina (citología)

PCP- neumonía por *Pneumocystis carinii (jiroveci)* / neumocistosis pulmonar

PNCT- Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis (Cuba)

PPD- derivado proteico purificado, utilizado para la prueba de la tuberculina

R- rifampicina

r- ritonavir

RB- rifabutina

S- estreptomicina

SIDA/AIDS- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SIRI- síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

SMART- strategic management antiretroviral therapy

SQV- saquinavir

TARVAE- terapia antirretroviral de alta eficacia

TB- tuberculosis

TBP- tuberculosis pulmonar

TBEP- tuberculosis extrapulmonar

TB-MDR- tuberculosis multifarmacorresistente

TB-XDR- tuberculosis extremadamente resistente

3TC- lamividuna

TNF- $\alpha$ - factor de necrosis tumoral alfa

UICter- Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias

VDR- receptor de la vitamina D

VHC- virus de la hepatitis C

VIH- virus de la inmunodeficiencia humana-I

Z- pirazinamida

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>CAPITULO I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
I. 1 Hipótesis	4
I. 2 Objetivos	4
I. 3 Novedad científica	5
I. 4 Valor teórico	5
I. 5 Valor práctico	5
<b>CAPITULO II. REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	<b>7</b>
II. 1 La tuberculosis a través de la historia	7
II. 1.1 La enfermedad antes del descubrimiento del M. tuberculosis	7
II. 1.2 El descubrimiento de Koch. Inicio o fin de una evidencia	8
II. 1.3 Breve reseña histórica de la terapéutica anti-TB	10
II. 1.4 Cinco pioneros de la lucha antituberculosa	10
II. 1.5 Etapas de la lucha antituberculosa en Cuba	12
II. 2 Aspectos epidemiológicos más relevantes de la TB y la infección por el VIH/SIDA	14
II. 2.1 Situación epidemiológica actual de la TB	14
II. 2.2 Situación epidemiológica actual de la pandemia del VIH/SIDA	17
II. 2.3 Impacto del VIH/SIDA en la epidemiológica de la TB.	21
La superposición de las epidemias	
II. 2.4 Situación epidemiológica de la coinfección VIH / TB en Cuba	24
II. 3 Aspectos inmunológicos de la coinfección VIH-TB	26
II. 3.1 Inmunopatogenia de la TB	26
II. 3.2 Implicaciones clínicas de la co-patogenia VIH/TB. La TB como cofactor de la infección por el VIH	30
II. 4 El diagnóstico de la TB en el contexto del SIDA	32
II. 4.1 La clínica de la TB. Atributos de atipicidad en el SIDA	32
II. 4.2 El diagnóstico microbiológico de la TB. Retos asociados al SIDA	34
II. 4.3 La prueba de la tuberculina. Utilidad limitada en individuos VIH positivos. Anergia tuberculínica asociada al SIDA	36
II. 4.4 El diagnóstico radiológico de la TB. Cambios inherentes al SIDA	38
II.5 Generalidades del tratamiento anti-TB	39
II. 5.1 La estrategia DOTS y perspectiva de la terapéutica anti-TB	39
II. 5.2 Situación actual de la TB-MDR	42
II. 5.3 DOTS/TARVAE. Problemas prácticos de ambas terapéuticas simultáneas	43
<b>CAPITULO III. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>49</b>
III. 1 Contexto y casuística	49

III. 2 Metodología para dar respuesta al objetivo 1. Estudio de casos y controles	49
III. 3 Metodología para dar respuesta al objetivo 2. Estudio de dos series de casos	50
III. 4 Metodología para dar respuesta al objetivo 3. Estudio longitudinal	50
III. 5 Metodología para dar respuesta al objetivo 4. Estudio de supervivencia	51
III. 6 Definiciones operacionales	51
III. 7 Análisis estadístico	56
III. 8 Ética de la investigación	56
III. 9 Limitaciones del estudio	57
<b>CAPITULO IV. RESULTADOS</b>	<b>59</b>
IV. 1 Estudio de casos y controles	59
IV. 1.1 Características clínicas de los casos y los controles	59
IV. 1.2 Recuento de LTCD4+ para casos y controles	60
IV. 1.3 Infecciones oportunistas mayores para casos y controles	60
IV. 1.4 Síntomas y signos clínicos para casos y controles	60
IV. 1.5 Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes	61
SIDA. Resultados del análisis bivariado	
IV. 1.6 Variables asociadas con el diagnóstico de la TB en los pacientes	61
SIDA. Resultados del análisis bivariado	
IV. 1.7 Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes	61
SIDA. Resultados del análisis multivariado	
IV. 1.8 Variables asociadas con el diagnóstico de la TB en los pacientes	62
SIDA. Resultados del análisis multivariado	
IV. 2 Estudio de dos series de casos	64
IV. 2.1 Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los enfermos por series	64
IV. 2.2 Evaluación inmunológica de los enfermos de la serie II en relación al estado clínico y el uso de la TARVAE antes de la TB	66
IV. 2.3 Síntomas y signos clínicos de TB por series de casos	66
IV. 2.4 Infecciones oportunistas mayores padecidas antes de la TB. Global y por series	68
IV. 2.5 Formas clínicas y hallazgos radiológicos de TB por series. Correlación con el recuento de LTCD4+	68
IV. 2.6 Características microbiológicas y prueba de la tuberculina por series. Correlación con el recuento de LTCD4+	69
IV. 2.7 Características microbiológicas y prueba de la tuberculina en relación con el uso de TARVAE antes de la TB. Serie II	71
IV.3 Estudio longitudinal	71
IV. 3.1 Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los enfermos	71
IV. 3.2 Síntomas y signos clínicos de TB	71
IV. 3.3 Características radiológicas y microbiológicas de los enfermos con TB	72

IV. 3.4 Evaluación de la respuesta clínica a la terapia anti-TB y efectos adversos más frecuentes	72
IV. 3.5 Evolución inmunológica y virológica de los enfermos con TB en relación con variables seleccionadas	74
IV. 3.6 Evolución inmunológica y virológica de los enfermos con TB en relación con el momento de iniciada la TARVAE	75
IV. 3.7 Evaluación de la mortalidad en relación con variables seleccionadas	75
IV. 4 Estudio de supervivencia	77
IV. 4.1 Características demográficas y clínicas de los enfermos con TB. Porcentajes de fallecimientos por categorías	77
IV. 4.2 Características inmunológicas, radiológicas, microbiológicas y reactividad a la tuberculina de los enfermos con TB. Porcentajes de fallecimientos por categorías	77
IV. 4.3 Evaluación de la mortalidad en relación con variables clínicas e inmunológicas seleccionadas	78
IV. 4.4 Análisis de supervivencia. Variaciones de la función de supervivencia acorde con variables clínicas seleccionadas y el recuento de LTCD4+	80
IV. 4.5 Análisis multivariado para identificar las variables asociadas con la mortalidad	81
<b>CAPITULO V. DISCUSION</b>	<b>85</b>
V. 1 Estudio de casos y controles	85
V. 2 Estudio de dos series de casos	90
V. 3 Estudio longitudinal	96
V. 4 Estudio de supervivencia	102
<b>CAPITULO VI. CONCLUSIONES</b>	<b>108</b>
<b>CAPITULO VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>110</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>112</b>
Bibliografía del autor relacionadas con el tema de la tesis	142
Presentación en eventos científicos y reconocimientos recibidos por los resultados de la tesis	144
<b>ANEXOS</b>	<b>147</b>

## **CAPITULO I. INTRODUCCION**

## **I. INTRODUCCION**

La tuberculosis (TB) es después del SIDA la segunda causa más frecuente de muerte de origen infeccioso. Existió un estimado de 8 a 9 millones de nuevos casos de TB en el año 2000, de los que 2.4 millones fueron con baciloscopía positiva, la forma más infectiva de la enfermedad (1).

La explosión epidemiológica de la TB ha obedecido a fallos en los programas de prevención, falta de sostenibilidad en la estrategia DOTS en determinadas regiones, la amenaza de la TB-MDR y un rubro importante inherente a la pandemia del SIDA (1,2).

Si las tendencias actuales continúan, se calcula que morirán más de 50 millones de personas por esta dolencia entre 1998 y el 2020, problemática más sensible en las regiones del mundo más afectadas por la epidemia del VIH/SIDA (3-5).

De los más de 40 millones de individuos infectados por el VIH-I en el mundo, un cuarto o más está coinfectado por el M. Tb (6-8). Las dimensiones de esta interacción han hecho imposible que algún país haya quedado al margen de este problema, desde los industrializados de Norteamérica con la paradigmática curva U, que explicó la explosión de la TB en los EUA en la década de los 90 del siglo pasado, hasta la actualidad del Africa Subsahariana, donde el 60% de los enfermos con TB están infectados por el VIH (9,10) y alrededor de 200 000 muertes por TB son atribuibles al SIDA (6,10,11).

La pandemia del SIDA ha tenido un dramático impacto en la epidemiología de la TB (12), siendo el factor de riesgo de mayor importancia para la progresión de infección latente a TB activa. Por su parte, la enfermedad tuberculosa acelera el derrumbe inmunológico de los coinfectados y es responsable de un tercio de las defunciones por SIDA (12-14). De esta forma, la interacción de ambos tiene efectos en el diagnóstico, los

patrones clínicos de la TB, la respuesta terapéutica, los beneficios de la terapia para el SIDA y la supervivencia de los enfermos (5,15,16).

El advenimiento de la TARVAE en varias regiones del mundo ha propiciado la restauración inmunológica de los casos, la reducción de las infecciones oportunistas y ha impactado en la supervivencia y la calidad de vida de los individuos (17-19). Particularmente para la TB, no sólo ha reducido el riesgo de TB activa en individuos coinfectados, también ha motivado cambios en la presentación clínica, la eficacia de los tratamientos y el desenlace final de los casos (19-28).

Cuba, a pesar de ser un país subdesarrollado tiene una epidemia de VIH/SIDA de baja incidencia (0.06%). Hasta noviembre del 2005 el número acumulado de individuos infectados por el VIH ascendió a 6827 con un total de 2784 enfermos de SIDA; constituyendo la epidemia más pequeña del Caribe (29). Por su parte, la incidencia de TB en la población general en el año 2004 fue  $6.6 \times 100\ 000$  y se reportaron 34 defunciones ( $0.3 \times 100\ 000$ ). La TB asociada al SIDA representó el 4.4% de los casos reportados en el año 2004 (30).

En el mes de junio del año 2001 se generalizó la TARVAE al 100% de los enfermos SIDA de Cuba, con fármacos genéricos de producción nacional (31). Desde la fecha, con el progresivo incremento de los individuos con acceso a la terapia para el VIH, en Cuba, como en otros países de la región, ha sido incuestionable la reducción en la incidencia de las infecciones oportunistas y las hospitalizaciones, así como la impresionante disminución de la mortalidad (31-34).

Pero ¿qué ha pasado con la TB? En Cuba, se desconocían los atributos clínicos que la identifican entre el grupo de enfermedades oportunistas que acompañan el SIDA, no se

había estudiado en qué medida la TARVAE podía modificar el panorama clínico de los enfermos con TB. Por otra parte, en medio de tanta polémica internacional, ¿qué sucedía con la restauración inmunológica y el control de la viremia en los individuos con TB y terapia antirretroviral? ¿En qué medida la TARVAE podía impactar en la deprimente supervivencia reportada luego de un episodio de TB? Estas aristas del problema generaban una inquietud aún más abarcadora ¿Difiere la TB asociada al SIDA en Cuba de la descrita en otras regiones del mundo en desarrollo? Con el propósito de aclarar estas interrogantes se realizó la investigación.

### **I. 1 Hipótesis**

La TB en individuos infectados por el VIH en Cuba, tiene patrones clínicos y epidemiológicos diferentes a los reportados en otros países en desarrollo.

### **I. 2 Objetivos**

1. Identificar las variables clínicas predictoras de TB en individuos infectados por el VIH
2. Caracterizar la repercusión de la TARVAE en los aspectos clínicos, radiológicos e inmunológicos de los enfermos con TB y SIDA.
3. Evaluar la respuesta clínica y la evolución del recuento de LTCD4+ y la CVP en enfermos con tratamiento anti-TB y TARVAE.
4. Estimar los cambios en la supervivencia luego de la introducción de la TARVAE, e identificar las variables asociadas con la mortalidad.

### **I. 3 Novedad científica**

Por primera vez en Cuba se enfrenta el binomio TB-SIDA desde varias aristas. Sin precedentes, esta investigación aborda una enfermedad ancestral, “renovada” luego de la

pandemia del VIH/SIDA, que al menos en el país, no había sido descrita a partir de investigaciones clínicas controladas. Al considerar el tema de la terapia anti-TB y la TARVAE al unísono, se inserta dentro de las temáticas novedosas de las ciencias clínicas modernas.

#### **I. 4 Valor teórico**

Las observaciones que han emanado de la revisión exhaustiva de la literatura, del análisis de los resultados y su contraste con evidencias externas, pueden aportar claridad al conocimiento científico sobre el tema. Por otra parte, como la investigación abarca varias esferas de las ciencias en la interacción VIH/SIDA-TB, aporta una metodología valiosa basada en el valor diagnóstico y pronóstico de la clínica médica. La proyección clínico-epidemiológica del trabajo permite su contribución a la evidencia cubana en el campo de las enfermedades infecciosas.

#### **I. 5 Valor práctico**

Se trata de una investigación basada en enfermos, eminentemente clínica, enriquecida con aspectos epidemiológicos, inmunológicos y virológicos que permiten el enfoque holístico del problema científico. Por ende, la aplicación práctica de las principales observaciones pudiera favorecer el manejo clínico de los enfermos y en cierta medida mejorar la práctica clínica a partir de nuestra propia evidencia.

## **CAPITULO II. REVISION BIBLIOGRAFICA**

## II. REVISION BIBLIOGRAFICA

### II. 1 La tuberculosis a través de la historia

#### II. 1.1 La enfermedad antes del descubrimiento de M. Tb.

La memoria de la TB es tan remota y tan larga, que la más somera referencia a sus hitos mayores llenaría todo un artículo en la más prestigiosa revista médica. Se han encontrado lesiones tuberculosas en momias egipcias de las dinastías más antiguas, alrededor de 5000 años a. C. (35). El esqueleto momificado de Ammon, 1000 años a. C. evidenció con sus deformidades, la increíble predilección de esta dolencia por las estructuras óseas. De tal forma el axioma **“Las Momias Egipcias Contaron la Historia”** es la realidad inexorable de una enfermedad que no distinguió entre estratos sociales, rangos, actividades, fama o fortuna (35,36).

Hipócrates, en el siglo V a. C., la define como la enfermedad “más grave de todas, la de curación más difícil y la más fatal”. Este clásico de la medicina fue el primero en designar como *ptisis* a la forma pulmonar y en describir el *hábito tísico*, definido como el de una “persona de contextura fina y tierna, con vocecita aguda, piel delgada y clara, cuello largo, pecho angosto y omóplatos que sobresalen” (37-39).

Una historia sin precedentes transitó por los siglos dejando un legado de temor y pánico. El funesto galardón que adquirió la Peste (Black Death) en Europa durante la edad media, fue asumido como contrapartida por la TB (White Plague), la que en el siglo XVI fue renombrada como la “Enfermedad de los Reyes”, cuyo fundamento, corresponde al joven rey Eduardo VI, hijo del rey Enrique VIII, quien sirvió de modelo a Mark Twain para “El príncipe y el mendigo” y falleció tuberculoso en 1553 (36,38,40).

Los aportes médicos más importantes para la comprensión de la enfermedad comenzaron con el médico nómada Celio Aureliano (IV-V d. C.), a quien se debe la primera descripción acabada de la forma pulmonar (37,41).

Comenzando el siglo XIX aparecen las figuras de dos grandes médicos, amigos entre sí y tuberculosos ambos: Teophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) y Gaspard Laurent Bayle (1774-1816). Laennec, el célebre patólogo francés que inventó el estetoscopio en 1819, realizó sin aprensiones minuciosas autopsias a los tuberculosos. Así concluyó que el tubérculo constituía la enfermedad, de la cual la consunción era la forma pulmonar; así, doquiera hubiera tubérculos había TB. Por su parte, Bayle desarrolló el concepto moderno de la TB como un proceso mórbido progresivo, luego de concluir casi un millar de autopsias (37,38,42).

## **II. 1.2 El descubrimiento de Koch: inicio o fin de una evidencia**

Si bien en la historia de las investigaciones etiológicas de la TB el mérito mayor se le atribuye a Robert Koch, el propio científico reconoció predecesores y contemporáneos que realizaron valiosos aportes. En 1720, Benjamín Merton postuló en: *A new theory of consumption*, que la TB pudiera ser causada por “diminutas criaturas”. En 1784, Natalio Saliceto enunció elegantemente la transmisión aérea de la enfermedad, utilizando una frase de Rousseau: “Los hombres se envenenan mutuamente al aglomerarse”. Luego, en 1840, Jakob Henle postuló magistralmente el origen animado de las infecciones y estableció algunas bases para la identificación de los microorganismos. Ya en 1857, Buhl, tras un exhaustivo estudio anátomo-patológico de la forma diseminada de la enfermedad (miliar), concluyó que la enfermedad era de carácter infeccioso. El cirujano militar francés Jean Antoine Villemin (1827-1892), en 1865 publicó sus trabajos sobre

conejos inoculados con material tuberculoso y afirmó que la “TB era una enfermedad específica y su causa un agente inoculable” (43).

Finalmente, el 24 de marzo de 1882, en Berlín durante la histórica reunión de la Sociedad de Fisiología, Robert Koch dio a conocer el descubrimiento del *bacilo tuberculoso*. Su discurso, publicado el 10 de abril en la página 21 del *Berliner Klinischen Wochenschrift*, constituye uno de los “clásicos” de la microbiología (43-45).

Semanas después, Paul Ehrlich, reconoció y publicó el carácter ácido-alcohol resistente del bacilo y creó la tinción que posibilitó el método diagnóstico de la baciloscopía. El nombramiento de tinción de “Ziehl-Neelsen” resultó una denominación errónea a favor de Franz Ziehl y Karl Adolf Neelsen, bacteriólogo y patólogo alemanes (46).

Los franceses Albert Leon Charles Calmette (1863-1933) y Camille Guérin (1872-1961), en 1921 iniciaron un cultivo con una cepa bovina, que, tras ensayos sucesivos, se aplicó por primera vez en humanos en 1921, vacunando 120 recién nacidos con tres dosis orales de 2mg cada una, durante las dos primeras semanas de vida. Tres años después, en 1924, se iniciaba la administración oficial en Francia (38,46).

También, la tuberculina purificada por Koch en 1897 fue administrada por el médico francés Charles Mantoux (1877-1947), y dio la posibilidad de la prueba que permite diferenciar entre individuos infectados y no infectados (38,46).

### **II. 1.3 Breve reseña histórica de la terapéutica anti-TB**

En el texto de Colbert de Cambo, *Le traitement de la tuberculose pulmonaire en clientele*, publicado en París en 1923, se puede rescatar una abrumadora lista de sustancias que se ensayaron en el tratamiento de la TB: calcio, alcanfor, arsénico, fierro, yodo, etc. (46).

El advenimiento de los quimioterápicos y antibióticos hizo nacer esperanzas de encontrar un medicamento activo, de los primeros, como el Conteben, las Totalinas T y M y el Prontosil, que, en 1939 hizo merecer el premio Nobel de Medicina a su descubridor: Dr. Gerhard Domagk, sólo triunfarían el PAS (ácido paraaminosalicílico) y la isoniacida. De los segundos, la historia exitosa comienza con el descubrimiento de la estreptomicina por Selman Waksman (Premio Nobel de Medicina en 1952). En 1965 el italiano Piero Sensi descubrió la rifampicina, fármaco que infligió un golpe decisivo a la micobacteria (36,46).

#### **II. 1.4 Cinco pioneros de la lucha antituberculosa**

Entre los pioneros en la lucha contra la TB se encontraban Wallace Fox y Denis Mitchison que trabajaban a través del Consejo Británico de Investigaciones Médicas, durante décadas de investigaciones clínicas y colaboración con sus contrapartidas en países de África como: Argelia, Kenya, la antigua Rhodesia (actualmente Zimbabwe), partes de Sudáfrica, Uganda, y las Repúblicas de Tanzania y Zambia; India (Madrás), Asia y en Europa la República Checa. A Wallance Fox se debe el concepto actual de DOT, piedra angular en los esquemas terapéuticos actuales (47).

Sir John Crofton, fue otro de los pioneros que en 1977 se distinguió por sus contribuciones al control de la TB, y en la década de los 50 del siglo pasado aportó la revolucionaria aserción de que la curabilidad del 100% de los casos de TBP no era sólo, una meta razonable, sino alcanzable. Este investigador propuso y ejecutó el denominado “Método de Edimburgo”, que permitió en seis años aminorar la situación de la TB en esta región y posteriormente se instituyó en 23 países de Europa (36).

Otro investigador y líder de la lucha contra la TB en Europa y el mundo fue Karel Styblo. Alrededor de los años sesenta su nombre alcanzó la escala internacional por su trabajo en la Haya y luego en la UICTER. Los principios de la DOTS, que fueron aceptados por la OMS en 1973, fueron probados y practicados por Styblo en la República de Tanzania en 1978, y posteriormente en 1980 generalizó la quimioterapia de curso corto en Benin, Mozambique, Nicaragua, y Tanzania, demostrando que aún en los países en desarrollo con frágiles infraestructuras de salud y recursos limitados, la TB podía ser curada y controlada (36,48). Uno de sus discípulos, el Dr. Annik Rouillon, quien luego se convirtiera en el director de la UICTER tuvo una posición definitoria en sustentar el trabajo de Styblo (36).

La experiencia que emanó de estos investigadores tuvo implicaciones en la evolución histórica de las políticas de la OMS para el control de la TB. Desde los programas verticales hasta la resurgencia de los enfoques integrados y el inicio del control post-moderno de la TB, como resultante de los cambios epidemiológicos de la enfermedad y la amenaza creciente de la pandemia del SIDA y de la TB-MDR (49-51).

Sin embargo, 123 años después del célebre descubrimiento de Robert Koch, 50 años después de la introducción de la quimioterapia efectiva, y 12 años después de declarada la Emergencia Global por la OMS, la TB sigue representado una gran amenaza para la civilización presente, manteniéndose entre las diez primeras causas de muerte en el adulto para el 2020 y ratificándose sólo con el SIDA, como la principal causa infecciosa de muerte en el mundo (52).

## II. 1.5 Etapas de la lucha antituberculosa en Cuba

La lucha antituberculosa en Cuba ha atravesado tres etapas, la primera, anterior a 1959; la segunda, desde 1959 hasta 1970; y la última, posterior a 1970 (53).

La primera etapa según registran los anales de medicina se remonta a 1890 en la ciudad de Santiago de Cuba donde se organizó la primera Liga Antituberculosa de Cuba, que tuvo entre sus pioneros a Felipe Santiago Hartman, Eduardo Ros, Manuel Salazar Veranes, Eduardo Padró entre otros. Posteriormente, en 1901, luego del Primer Congreso Médico Latinoamericano celebrado en Santiago de Chile, se constituyó la Comisión Internacional para la Profilaxis de la TB con la aspiración de extender su trabajo por todo el continente americano, Cuba estuvo representada y por propuesta del presidente de la naciente comisión, un cubano, el doctor Juan Santos Fernández, integró la misma y presidió la Liga en nuestro país. Luego, bajo el Consejo Nacional de TB se realizaron acciones de atención médica sanatorial y dispensarial, pero con poco apoyo estatal y escasa cobertura, destacándose con limitados aportes el profesor Luis Ortega, que presidió por algunos años esta comisión (54).

La segunda etapa se caracterizó por la atención médica gratuita a cargo del Sistema Nacional de Salud, con cobertura nacional completa de toda la población, en forma de **programa vertical** con policlínicos, dispensarios y hospitales generales y antituberculosos (53).

Desde los inicios de 1959 esta proyección salubrista del gobierno revolucionario estuvo respaldada por el trabajo de distinguidos profesionales médicos que hicieron importantes aportes para el control de la TB. El doctor Gustavo Aldereguía Lima, se destacó por su proyección hacia la integración de los anteriores programas para el control de la TB, en

el denominado Programa para el Control Epidemiológico de la TB, considerando los aspectos positivos de los previos e integrándolos a la situación socioeconómica y sanitaria de Cuba en los inicios de 1959. Su proyección científica y dialéctica llega hasta nuestros días con sólidos puntos de vistas, resultado de la revisión y el estudio exhaustivo de la patogenia, la historia natural de la enfermedad y la evolución de la sociedad. Aldereguía dejó muy claro hace más de 40 años que la TB es un problema de la comunidad, por lo tanto su control, debe ser considerado en el contexto de los otros problemas de la comunidad. También enunció, que la enfermedad sobrepasaba las características de una enfermedad clínica, para convertirse fundamentalmente, en un problema epidemiológico con importantes aspectos clínicos (54).

El rasgo principal de la tercera y última etapa consistió en el desarrollo de acciones preventivo-asistenciales completamente integradas dentro de los servicios generales de salud, con cobertura completa de toda la población, basada en la localización de casos a partir de los sintomáticos respiratorios, con confirmación del diagnóstico por baciloscopia o cultivos de M. Tb y el tratamiento ambulatorio controlado de manera estricta (53).

En la concepción de las estrategias de la vigilancia de la TB en nuestro país, se parte de ciertos enfoques generales del Sistema Nacional de Salud (53):

La integración de la vigilancia dentro de los servicios generales de salud, con centralización de directrices y objetivos, y descentralización del planeamiento y ejecución.

Pesquisaje pasivo y activo, sobre la base de la integración dentro de los programas preventivos de salud general, con atención a los grupos de conductas o condiciones de riesgo.

Tratamiento del total de los casos identificados, donde se combina la atención ambulatoria y la hospitalización de acuerdo con las características de los individuos tratados.

## **II. 2 Aspectos epidemiológicos más relevantes de la TB y la infección por el VIH/SIDA**

### **II. 2.1 Situación epidemiológica actual de la TB**

Desde que se declarara la emergencia global la enfermedad no ha dejado de ser una amenaza palpable en varias regiones del mundo, particularmente donde la prevalencia de la infección por el VIH es elevada (11,55). Aunque los programas de expansión de la DOTS patrocinados por la OMS se han extendido geográficamente, la detección de casos con baciloscopía positiva se ha mantenido constante desde 1995, con un promedio de 52%, casi 20% inferior a las metas para el nuevo milenio (55). La TB ha matado probablemente 100 millones de personas en los últimos 100 años y la mayor parte de los casos (5-6 millones) tiene lugar en edades comprendidas entre 15 y 49 años (1). El África subsahariana tiene la tasa de incidencia más elevada (290 x 100 000), con preocupante aumento en algunos países como Uganda, donde la incidencia incrementó un 12% entre el 2001 y el 2005 (56). Sin embargo, los países más populosos de Asia aportan el mayor número de casos: India, China, Indonesia, Bangladesh y Pakistán, representan más de la mitad de la amenaza global. (Anexo 1). (1).

Los aspectos que conforman la estrategia DOTS: compromiso gubernamental, diagnóstico microscópico, tratamiento estandarizado y supervisado, suministro ininterrumpido de fármacos y monitoreo regular; son todos esenciales y han permitido que en la última década cerca de 20 millones de enfermos hayan sido curados. No obstante, las estadísticas globales sugieren que la DOTS no es suficiente para las aspiraciones de la OMS (57).

En el 2004 hubo nueve millones de casos nuevos y dos millones de muertes por TB. El número de casos se mantuvo estable o descendió en cinco de las seis regiones de la OMS, si bien, a escala mundial aumentaba a razón de 0.6% al año. La incidencia aumentó en África, donde la epidemia de TB sigue estando dirigida por la propagación del VIH; más del 80% de los pacientes de TB del mundo viven en el Africa subsahariana y Asia (58). Sin dudas, en estos escenarios el VIH y la pobreza son las principales causas de la persistencia (59,60).

El régimen DOTS, que sigue siendo el núcleo de la nueva estrategia Alto a la TB, se estaba aplicando en 183 países en el 2004, sin embargo, las metas postergadas para el 2005 no parecen cumplirse. La detección de casos en todo el mundo fue del 53% en el 2004, probablemente pasó del 60% en el 2005, pero permanece por debajo de la aspiración del 70%. El éxito del tratamiento llegó al 82% en la cohorte de 2003 (1.7 millones de enfermos). Está previsto que las dos metas concebidas por la OMS para el 2005 se cumplan en tres regiones: las Américas, Asia sudoriental y el Pacífico Occidental (58).

La OMS ha considerado que para el 2015 se reduzcan a la mitad las tasas de prevalencia y de mortalidad de 1990 a escala mundial, con las excepciones de Africa y Europa oriental (58,61).

Aunque seguramente se considere a la TB como una enfermedad y a M. Tb como su única causa, varios expertos en el tema coinciden en que existen actualmente cuatro patrones epidemiológicos de la enfermedad: la llamada TB tradicional en países en desarrollo con bajas tasas de infección por el VIH y adecuados programas de control, la TB que aumenta en países industrializados en el contexto de dos grandes amenazas para el control: la inmigración y la TB-MDR sobretodo en Europa oriental y, por último, la TB asociada al SIDA, que marca la diferencia en África subsahariana y Asia (62,63).

Más, todo no se deriva de la pandemia del VIH/SIDA. El hecho de que una enfermedad ancestral haya reemergido se ha relacionado además, con situaciones de inequidad social, falta de prioridad de los programas de control, limitada protección de la vacuna disponible, dificultades con la adherencia a los fármacos, y la creciente aparición de cepas multifarmacorresistentes (64). En el 2004, por primera vez en 60 años, dos nuevas vacunas preventivas entraron en fase I de ensayo clínico en los EUA (65,66).

En los últimos años las investigaciones basadas en la biología molecular, fundamentalmente las técnicas de spoligotyping y polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), han abierto la era de la epidemiología molecular, propiciando un contexto adecuado para el estudio de transmisión de brotes, evidenciar la transmisión nosocomial, identificar falsos positivos de los cultivos, así como determinar la dinámica y la extensión de la transmisión, útiles en discernir entre recidiva y reinfección cuando abordamos la TB recurrente (67,68).

## **II. 2.2 Situación epidemiológica actual de la pandemia del VIH/SIDA**

Han pasado 25 años desde la publicación en el Morbidity Mortality Weekly Report el 5 de junio de 1981 de cinco casos de PCP en hombres previamente sanos, que marcó el inicio de la más devastadora pandemia en la historia de la humanidad (69). El VIH/SIDA ha terminado con la vida de más de 20 millones de personas en todo el mundo y es la principal causa de muerte en edades de 15 a 59 años (64,69), únicamente comparable con la pandemia de influenza española de 1918. La enfermedad que emergió como una entidad misteriosa y fatal en cinco hombres americanos, causa una de cada siete muertes en este grupo de edad, alrededor de dos veces las provocadas por las enfermedades isquémicas del corazón o la propia TB (70).

Al término del 2005 cerca de 40 millones de individuos vivían con el VIH. En África subsahariana se acumula más del 10% de la población mundial, pero es el recinto de más del 60% de las personas que viven con el virus (25.8 millones). Asia es otra de las regiones más afectadas por la pandemia, donde 8.3 millones tienen la infección, 1.1 millones quedaron infectados durante el 2005 y más de medio millón fallecieron. La epidemia se disparó en Europa del Este y Asia Central, particularmente en la antigua Unión Soviética, región en la que el número de infectados por el VIH se estimó en 1.6 millones. (Anexo 2). (71).

En la región del Caribe, el SIDA provocó alrededor de 24 000 muertes en el 2005 y un estimado de 300 000 individuos viven con el VIH. En esta parte de las Américas la epidemia no creció desde el 2003. La América Latina aportó 18 millones al finalizar el pasado año y aproximadamente 66 000 personas fallecieron por el SIDA (71).

Los patrones de transmisión difieren entre las regiones y por ende, los programas de prevención y control tienen pautas individuales en cada parte del mundo (72,73). Uno de los sucesos epidemiológicos más relevantes de los últimos años está relacionado con la disminución de la prevalencia de la infección en algunos países como resultado de la prevención. Bahamas, Barbados, Kenya, Rwanda, Zimbabwe, y zonas urbanas de Burkina Faso y Haití son algunos ejemplos (71).

El advenimiento de la terapia para el control de la replicación del VIH a partir de 1987 con el AZT, marcó el inicio de una nueva era y ha permitido afirmar que el SIDA es un problema con solución, no una crisis sin esperanza (70). Luego de la introducción del primer inhibidor de las proteasas (saquinavir) en 1995, grupo de fármacos que constituyen la piedra angular de la TARVAE, han sucedido cambios importantes en la epidemiología del VIH/SIDA, dependientes de mejoras en la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos y reducciones significativas de la incidencia de infecciones oportunistas y neoplasias (74-77).

Hasta hoy 22 fármacos o sus combinaciones están disponibles para el tratamiento de la infección por el VIH en los países industrializados. (Anexo 3). (76). La producción de genéricos de probada eficacia terapéutica ha abaratado el acceso a la terapia, facilitando su generalización a regiones de pobres ingresos de África, Asia y América. Naciones como Brasil, la India y Cuba han sido pioneros, apoyados por el Fondo Global para la lucha contra el SIDA, la TB y la Malaria (31,76).

Entre 2001 y la mitad del 2006 el número de personas con TARVAE en países de bajos y medianos ingresos aumentó de 240 000 hasta 1.5 millones, y un estimado de 250 000 a 350 000 muertes se evitaron en el 2005 por esta intervención. Al finalizar el 2005, 21

naciones habían asumido la meta “3 por 5” de proveer el tratamiento al menos a la mitad de los necesitados (78).

Una publicación reciente que comparó los resultados de 18 programas de TARVAE en África, Asia y Sudamérica y 12 estudios de cohortes europeos, demostró que la reconstitución inmunológica y la respuesta virológica fueron similares entre los países de bajo y altos ingresos; sin embargo, la mortalidad en el primer mes de tratamiento fue superior en las naciones poco desarrolladas, y este resultado se relacionó con la deteriorada situación inmunológica de los enfermos en el momento en que iniciaron la TARVAE (79).

A pesar del impacto que ha tenido la TARVAE en la mayor parte de los escenarios, sus limitaciones se reportan con mayor frecuencia. Las complicaciones propias de la TARVAE y sus efectos adversos secundarios pueden ser responsables de adherencia subóptima, la causa más común y crucial para que un régimen de TARVAE falle (80). Las consecuencias del síndrome metabólico inherente a los IP con excepción del Atazanavir; la acidosis láctica y los trastornos neuropáticos fundamentalmente reportados con los IRTAN; no solo complican el manejo clínico de los enfermos, también se relacionan con enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales y neurológicas que pueden deteriorar la calidad de vida luego de la terapia prolongada (33,80,81).

El fenómeno de la resistencia del VIH a las drogas antivirales, identificado en el 5.8% de los nuevos casos diagnosticados en los EUA y hasta el 21% en cohortes europeas, constituye una interfase entre la decisión de tratar, las opciones terapéuticas y el pronóstico de los enfermos (82,83). Está descrito que cuando el VIH cambia y se

convierte resistente a algunos fármacos, muchas veces pierde su capacidad de replicarse, particularmente luego de la mutación M184V; lo que pudiera facilitar la espera para un nuevo esquema terapéutico, en individuos con control de la viremia y restauración de la inmunidad celular (80). No obstante, la conclusión del estudio SMART indicó que en estos casos, la terapia episódica no es una buena decisión (81).

Ante la emergencia de la resistencia (77), se exige un enfoque científico e individualizado sobre el momento óptimo para iniciar o cambiar un régimen de TARVAE, una adecuada secuencia de medicamentos preserva opciones futuras (80).

Un reto para los próximos años en el campo de la terapia para la infección por el VIH se ha señalado por expertos y se relaciona con dos aristas fundamentales. Una obedece a que la restauración de la inmunidad inducida por la TARVAE parece decrecer luego de dos años de terapia, por lo que la protección específica para algunos patógenos virulentos, entre los que se incluye M. Tb, pudiera ser subóptima con impacto limitado en la incidencia y la epidemiología de estas enfermedades (9,84). Esta problemática es más evidente cuando se retarda el inicio de la TARVAE hasta grados importantes de compromiso inmunológico (85).

La segunda está relacionada con el recientemente denominado Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI), previamente nombrado “respuesta paradójica”. Esta entidad tiene su génesis en un sistema inmunológico parcialmente restaurado en enfermos VIH positivos infectados por micobacterias, herpes simple, citomegalovirus y hongos (86). La interacción de los antígenos microbianos con los receptores de la inmunidad celular, produce una respuesta exuberante que empeora la situación clínica de los casos, fundamentalmente en aquellos casos que inician la TARVAE extremadamente

inmunodeprimidos y durante los primeros tres meses de tratamiento (74,84-86). Este síndrome puede causar hasta el 20% de las muertes en los primeros tres meses de la TARVAE y ha colocado un peldaño más de complejidad al tratamiento de los enfermos (74,79).

### **II. 2.3 Impacto del VIH/SIDA en la epidemiológica de la TB. La superposición de las epidemias**

Incuestionablemente la pandemia del SIDA ha sido uno de los factores más importantes para la reemergencia de la TB a escala mundial (1,87-91). Actualmente se estima entre 11 y 13 millones de adultos coinfectados (0.36%) (92,93), y en ocho países africanos la prevalencia de coinfección iguala o excede el 5% de la población (93). El 9% de todos los nuevos casos de TB en adultos son atribuibles al VIH, pero la proporción es mucho mayor a la región africana (30%) y en algunos países industrializados como los EUA (26%) (Anexo 4). (93).

La TB es la causa del 11% de todas las muertes en adultos con SIDA (93), y en escenarios de elevada prevalencia de ambas infecciones es la causa líder, sobrepasando el 40% (7,94). La tasa de mortalidad para los enfermos VIH con TB es aproximadamente cuatro veces mayor que en individuos seronegativos para el VIH y es directamente proporcional al grado de inmunodeficiencia, por lo que bajos recuentos de LTCD4+ se han asociado con aumento de la mortalidad (7,63,95,96).

Varios estudios epidemiológicos han abordado la mortalidad en este grupo de enfermos, con resultados diversos. En la era previa a la introducción de la terapia para el VIH, las grandes cohortes de Europa no comprobaron lo que ya era una realidad en estudios de África y Asia, observaron mejor pronóstico en los enfermos SIDA con TB al

compararlos con otras enfermedades indicadoras de SIDA (97-99). Sin embargo, aspectos inherentes al diseño de las investigaciones y al estado inmunológico de los individuos impidieron aseveraciones absolutas. En el extremo africano se describió la sobremortalidad atribuida a la TB asociada al SIDA (100,101), donde la coexistencia de otras infecciones y la extrema insuficiencia inmunológica de los individuos, propiciaron que la TB fuera la causa más importante de muerte y la de más elevada letalidad oscilando entre 40 y 50% (7,102,103).

En plena era de la TARVAE la TB es la causa de muerte del 13.5% de enfermos con terapia en Cape Town, Sudáfrica (74). Por otra parte, la enfermedad activa se ha detectado en la mitad de las autopsias realizadas a enfermos de SIDA fallecidos con síndrome de desgaste en África occidental (104). Entre el 37 y 47% de las autopsias en pacientes VIH positivos de varios países africanos indican TB (62,105).

La TARVAE ha impactado en la epidemiología de la TB en tres aspectos:

a) Significativa reducción en la incidencia descrita en varios estudios entre el 70 y 90% (26,27,102,106,107); con un efecto protector más nítido en enfermos sintomáticos y estadios avanzados de la infección por el VIH (102), pues se ha asociado la inmunodeficiencia avanzada en el momento de iniciar la TARVAE con el riesgo de TB (25). Paradójicamente en países de bajos ingresos, la incidencia de TB se mantiene más elevada en los enfermos con TARVAE que en la población general, pudiendo indicar que la terapia para el SIDA tendría un relativo impacto sobre la amenaza global de la TB en estas regiones (9,84). Como se comentó previamente, la persistencia de disfunción inmune clínicamente significativa aún en presencia de una TARVAE satisfactoria (108), los cambios en la restauración inmune específica luego de dos años de terapia (109), y la

manifestación de infecciones subclínicas como resultado del SIRI; constituyen elementos que pudieran frenar la repercusión de la TARVAE sobre la incidencia de la TB a largo plazo.

b) Efecto positivo de la TARVAE en reducir la mortalidad en enfermos con SIDA y TB, demostrado por varios estudios observacionales (21,26,102,110).

c) Como último aspecto la recurrencia, por lo demás elevada en enfermos SIDA con TB previa, puede reducirse luego de la TARVAE como resultado de la mejoría inmunológica de los enfermos y la demostrada reducción de la transmisibilidad como fuente de re-infección (11,111). Si bien, varios expertos plantean que con los regímenes DOTS que incluyen rifampicina, las tasas de recaída son bajas en individuos VIH positivos (112), otros sugieren la necesidad de profilaxis secundaria (113,114).

Luego de contrastar variedades de criterios respecto a la coepidemia VIH/TB y con independencia de las regiones donde estas investigaciones hayan sido realizadas, existe un denominador común que obedece a la **bidireccionalidad de la interacción** entre los patógenos, y sus consecuencias clínicas y epidemiológicas (35,102,115). La infección por el VIH incrementa el riesgo de reactivación de una infección tuberculosa latente hasta diez veces (116), de que una infección primaria progrese rápidamente a enfermedad clínica, y de morir durante un episodio de TB (87).

M. Tb es cofactor de la replicación del VIH (115), facilitando que la enfermedad tuberculosa se relacione con un rápido deterioro inmunológico de los casos, mayor y acelerada progresión a SIDA y menor supervivencia, incluso cuando la inmunidad celular está relativamente preservada (117).

Esta interacción exige que el abordaje epidemiológico del problema y la proyección de las políticas de salud tengan un enfoque multisectorial, y que los programas de VIH y TB que tradicionalmente han funcionado separados: el primero centrado fundamentalmente en la prevención con énfasis en el compromiso comunitario y de la sociedad civil, el segundo basado en el enfoque clínico y epidemiológico a partir del manejo de los enfermos, se hagan complementarios.

## **II. 2.4 Situación epidemiológica de la coinfección VIH / TB en Cuba**

Cuba no ha estado ajena a lo sucedido en el contexto internacional. Como resultado de las acciones del programa en la tercera etapa del control de la enfermedad a partir de 1970, precisamente con la generalización de la estrategia DOT en 1971 y del esquema acortado con rifampicina en 1982; la notificación de casos nuevos disminuyó desde 1133 ( $11.6 \times 10^5$ ) en 1979, hasta 503 ( $4.7 \times 10^5$ ) en 1991. En 1992 se produjo una explosión en el número de casos nuevos notificados ascendiendo a 663 ( $5.8 \times 10^5$ ) y llegó en 1994 a 1574 ( $14.3 \times 10^5$ ) (53). (Anexo 5).

Esta escalada en el reporte de casos, también descrita en países como EUA, en Cuba tuvo una génesis multicausal donde se imbricaron factores sociales, económicos y sanitarios. Entre los más importantes se han señalado: la disminución de las prioridades del PNCT que condujo al resquebrajamiento de la vigilancia y el control, la situación económica de la isla motivada en parte por los cambios ocurridos en el campo socialista de Europa, y la posibilidad de reactivación endógena en una población que envejecía, sin descartar nuevas infecciones (53,118).

También, las modificaciones del PNCT en 1994 que incluyó como “caso” a los enfermos con evidencias clínicas y radiológicas de TB en ausencia de positividad de la

baciloscopia o el cultivo, pudo influir en el aumento del reporte de casos en este año (53,119).

Luego de la tendencia ascendente, en 1995 ésta parece detenerse y se ha mantenido decreciente hasta la fecha. De 1549 casos notificados en 1995, en el 2004 fueron 736 (6.55 x 100 000) y en el 2005, 714 (6.36 x 100 000) (120). Cuba exhibe estadísticas de país de primer mundo y antes del año 2000 alcanzó las metas propuestas por la OMS para el 2010, los porcentajes de detección y curación sobrepasan el 90% (121). (Anexo 6).

Desde que en 1997 se incorporaron en el programa acciones dirigidas hacia la eliminación de la enfermedad, señalándose cinco aspectos básicos que sobre todas las cosas constituyen una demanda social: mejorar la profilaxis, minimizar la transmisión, mantener alta la tasa de curación, mantener alta la satisfacción en los servicios sobre TB y ejecutar intervenciones diferenciadas (121).

Las aspiraciones actuales se encaminan hacia la eliminación de la TB como problema de salud en el 2010 (incidencia igual o inferior a 5 casos x 100 000) y como peldaño final declarar definitivamente eliminada la enfermedad en el 2035 (incidencia de 1 caso x 1000 000) (121-123).

La infección por el VIH/SIDA en Cuba afecta al 0.06% de la población, hasta diciembre del 2005 la totalidad de individuos infectados por el VIH alcanzó 6 833, sólo en este año se diagnosticaron 807 nuevas infecciones y 1407 enfermos han fallecido por el SIDA desde el inicio de la epidemia (120). Con la generalización de la TARVAE a toda la población SIDA del país, se ha producido una revolución en el pronóstico de los casos, con importante reducción de la morbimortalidad por infecciones oportunistas y complicaciones tardías de la infección por el VIH. El año 2000 fue el de más

fallecimientos con 141 defunciones, en el 2001, 116 y luego la tendencia ha sido decreciente (124).

El VIH ha aportado entre el 0.5% y el 5.1% de la totalidad de diagnósticos de TB del país entre 1995 y el 2005. En el primer año 14 casos, 29 casos en 1997, luego descendió y fueron 13 enfermos en el 2001; sin embargo, al término del 2005 se realizaron 37 diagnósticos de TB en individuos VIH positivos (120). De esta información se deriva, que si bien la interacción VIH/TB no ha representado un problema de envergadura, incomparable con otras oportunistas, probablemente se trate de la única infección asociada al SIDA que no haya descendido su frecuencia luego de la intervención de la TARVAE. El declinar progresivo de los casos de TB en Cuba a partir de 1996, no ha dependido de este grupo de enfermos, en todo caso, aunque con pequeñas diferencias, la TB relacionada con el SIDA parece crecer en la epidemia cubana. (Anexo 7).

## **II. 3 Aspectos inmunológicos de la coinfección VIH - TB**

### **II. 3.1 Inmunopatogenia de la TB**

La TB es una enfermedad que resulta de la transmisión de *M. Tb* a través de microgotas provenientes de secreciones respiratorias y saliva, aerosolizadas por la tos, el estornudo o el habla. Dado el pequeño tamaño, estas gotas pueden permanecer suspendidas en el aire minutos u horas después de su eliminación. Si bien en teoría, una gota infectante, conteniendo un bacilo tuberculoso es suficiente para producir la infección, en la práctica, se requiere una exposición prolongada y numerosas gotas infectantes para que se produzca el contagio (1,125). Otros factores exógenos son necesarios para que se produzca la infección tuberculosa, entre los cuales se destacan el grado de intimidad con

el enfermo, la duración del contacto, la infectividad de la fuente y el ambiente donde se produce el contacto (125).

Las gotas infectivas inhaladas se depositan en las vías respiratorias distales donde *M. Tb* es captado por los macrófagos alveolares, iniciándose una cascada de eventos con un propósito esencial en contener la infección y evitar la TB primaria progresiva; eventos que hacen de la TB un paradigma de enfermedad guiada por la interacción entre un microorganismo marcadamente virulento y la respuesta inmune del hospedero.

En los individuos resistentes, *M. Tb* se replica continua y lentamente y se disemina por el sistema linfático hasta los ganglios linfáticos hiliares. La respuesta inmune celular se desarrolla entre dos y seis semanas luego de la infección y los linfocitos T activados junto a los macrófagos forman granulomas que limitan futuras replications y diseminaciones del microorganismo. Así, *M. Tb* queda inmerso en el centro de una respuesta granulomatosa caseificante de forma no viable y, al menos que ocurra un defecto o deterioro de la inmunidad celular, la infección permanece quiescente y la enfermedad activa puede nunca ocurrir (1).

Existen evidencias que indican la existencia de predisposición genética a las enfermedades infecciosas, particularmente el SIDA, la malaria, la lepra y la TB. Más de 100 defectos genéticos en el sistema inmune han sido identificados y varios de ellos tienen implicaciones clínicas, al aumentar la susceptibilidad a ciertas infecciones, como el que involucra el gen del receptor del IFN-  $\gamma$  en los macrófagos y se asocia con la infección micobacteriana (126). Estudios poblacionales han encontrado asociación entre la TB y polimorfismos en la región DR del MHC clase II, al igual que en los genes de la

proteína de resistencia natural de los macrófagos (NRAMP10) y del receptor de la vitamina D (VDR) (1,126).

La respuesta inmune antimicobacteriana es un proceso complejo que puede tener dos grandes desenlaces, el control de crecimiento y/o la eliminación del bacilo y uno peor, la diseminación de la infección con la TB primaria clínica. El denominador común para que ocurra el más favorable de los desenlaces es el desarrollo de una respuesta inmune celular del tipo Th1 exuberante (125,127). Este tipo de respuesta incluye la participación de los macrófagos, los linfocitos T CD4+, CD8+,  $\gamma\delta$  y, la producción de citocinas como la IL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\alpha$ . Aunado a esto, están varias quimiocinas con una función importante en la migración de las diferentes subpoblaciones celulares al sitio de la infección para la formación del granuloma.

El espacio alveolar, primer contacto de M. Tb con el sistema de defensa, esta provisto de mecanismos innatos de defensa responsables de mantener la homeostasis pulmonar y de eliminar partículas o microorganismos que accedan al tracto respiratorio. Entre ellos se destacan las células dendríticas, epiteliales, las células alveolares tipo I y II y factores solubles como la mucina, lisosima, lactoferrina, surfactantes, defensinas, inmunoglobulinas y proteínas del complemento (125).

Sin embargo, son los macrófagos alveolares las cisternas sepulcrales para M. Tb. Estas células efectoras son responsables de la fagocitosis por diversos mecanismos, tras la interacción de los receptores Toll con los componentes de la micobacteria (arabinogalactanos, peptidoglicanos). Además, algunos de los antígenos producto de la fagocitosis, son procesados y presentados a los LT CD4+ y CD8+ en el contexto del MHC clase II y I respectivamente; actuando entonces como APC y definiendo el curso

de la respuesta de inmunidad adaptativa y el balance Th1-Th2. En este momento se produce la transición entre la respuesta inmune innata a la respuesta adaptativa, basada en el reconocimiento antígeno específico entre las células y la secreción de factores solubles como citocinas y linfocinas (125).

Sería interminable detallar toda la red de mediadores solubles involucrados en la defensa antimicobacteriana. Dada la importancia de este conocimiento para la interpretación fisiopatológica de la clínica de la enfermedad, amerita destacar algunos.

La IL-12, una de las más precoces en secretarse por los monocitos, macrófagos y células dendríticas, juega un papel importante en el control de la infección, ya que favorece la respuesta inmune celular al inducir la producción de IFN-  $\gamma$  por los LT CD4+, CD8+ y las células NK; incrementar la proliferación de LTCD4+; favorecer la expansión clonal de la células Th1 y aumentar la actividad citotóxica. La misma ha sido clasificada como citocina reguladora, que conecta las respuestas innatas y adaptativas, y ejerce un efecto protector a través del IFN-  $\gamma$  (125).

Otra citocina de relevancia en el control de la infección por M. Tb es el IFN- $\gamma$ , producido por las diferentes poblaciones de linfocitos y las células NK, responsable de iniciar las señales intracelulares y disparar la expresión de varios genes involucrados en los mecanismos bactericidas ante M. Tb por las células mononucleares y APC. El mismo induce la producción de intermediarios del oxígeno y el nitrógeno, cambios químicos en el fagosoma, la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa (inducible) para la producción de óxido nítrico, y la reducción del hierro intracelular, todos mecanismos relacionados con la eliminación intracelular de la micobacteria. También, recíprocamente induce la producción de la antes descrita IL-12 (125).

Con un papel importante en el control de la infección tuberculosa se debe señalar el TNF- $\alpha$ , mediador principal de la respuesta inflamatoria aguda frente a microorganismos intracelulares y responsable además, de las complicaciones sistémicas de las infecciones graves. Esta citocina muestra sinergismo con el IFN- $\gamma$  en la resistencia a la infección por M. Tb (1,125).

Recientes observaciones clínicas destacan que otra citocina, la IL-4, se ha involucrado en la TB progresiva. Todo parece indicar que la concentración excesiva de IL-4 puede distorsionar los mecanismos efectores Th1- dependiente, por la regulación negativa de la actividad de la óxido nítrico sintetasa inducible y la apoptosis de macrófagos; traduciéndose en crecimiento bacteriano y toxicidad mediada por el TNF- $\alpha$  (127,128).

### **II. 3.2 Implicaciones clínicas de la co-patogenia VIH/TB. La TB como cofactor de la infección por el VIH**

La infección por el VIH tiene efecto sobre la pérdida de la población de LTCD4+, mencionada con anterioridad en su función de células reguladoras y amplificadoras de la respuesta inmune. Cualquier declinar en su número o alteración funcional se traduce en déficit de ambas formas de inmunidad, celular y humoral. El mecanismo mediante el cual se produce el declinar de los LTCD4+ es complejo y multifactorial, pues intervienen aspectos de la biología viral, el ambiente local, la capacidad de formar sincitios, el tropismo viral, la activación de co-receptores, el propio efecto citopático del virus y naturalmente, factores dependientes del hospedero susceptible, algunos genéticamente determinados (83,127,129). Sin embargo, todas las observaciones coinciden en que los LTCD4+/Th infectados por el VIH tienen menor vida media,

probablemente dependiente de la disregulación de la secreción de citocinas pro-inflamatorias (115,130).

Hoy se conoce además, que el VIH tiene efecto deletéreo sobre la población de linfocitos y otras células de la inmunidad, no infectadas. Dos mecanismos explican este derrumbe celular, por un lado la muerte por apoptosis inducida por proteínas del virión (gp120, Tat, Nef), por otro, la muerte celular inducida por activación inmune, fenómeno explícito en la infección por el VIH y responsable en cierta medida de la progresión y la estimulación inmune crónica en el SIDA (129).

Bajo estas evidencias y luego de manejar los argumentos patogénicos de la TB, no resulta difícil comprender como el desbalance Th1-Th2 hace que en la TB asociada al SIDA, la respuesta inflamatoria alterada, el daño celular de ciertas citocinas mal reguladas y la insuficiencia para la formación del granuloma, matizan de “tipicidad” esta enfermedad, como si se tratara de una “nueva enfermedad”.

Los efectos de la infección tuberculosa sobre la infección por el VIH y la progresión a SIDA están más claros en la literatura revisada. La TB activa amplifica la replicación del VIH en sus recintos celulares, conduciendo a la denominada “infección productiva”. La misma está caracterizada por elevada viremia, millonaria destrucción de células y acelerado deterioro inmunológico con progresión clínica de los enfermos (101,102).

Aportes de investigaciones básicas han demostrado que M. Tb aumenta la expresión de los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4 en los LTCD4+ activados, facilitando el tropismo viral y la viremia persistente aún en presencia del tratamiento anti-TB (130,131). También, se sabe que la infección tuberculosa puede modificar el fenotipo de las células T en individuos infectados por el VIH, en relación con el incremento en la

expresión de la molécula pro-apoptótica CD95 en las células T CD4+ y la disminución de la expresión de la molécula co-estimuladora CD28 en los LTCD8+; facilitando los efectos negativos de la TB en enfermos VIH positivos (132).

Como certificación práctica de estas evidencias está descrita la reciprocidad entre las terapéuticas para la TB y la infección por el VIH, pues se habla de cierto efecto antiviral protector durante el tratamiento anti-TB, y por otra parte, está probada la eficacia de la TARVAE en individuos coinfectados (102,115,133).

La restauración inmunológica luego de la terapia para el SIDA, caracterizada por una respuesta Th1 tuberculina-específica en personas coinfectadas, recientemente no sólo se ha relacionado con el SIRI (134), además con la persistente incidencia de TB activa a partir de formas subclínicas de la enfermedad en regiones con acceso a la TARVAE (135).

## **II. 4 El diagnóstico de la TB en el contexto del SIDA**

### **II. 4.1 La clínica de la TB. Atributos de atipicidad en el SIDA**

Desde las descripciones hipocráticas la TB es una enfermedad predominantemente pulmonar, con signos y síntomas constitucionales que pueden ir desde los más imperceptibles hasta las más dramáticas y cabalgantes expresiones de gravedad.

La enfermedad pulmonar alcanza el 80% y es la manifestación más común aún en presencia del SIDA (1,36). La fiebre hética, acompaña de diaforesis intensa, tos seca o productiva que se prolonga por semanas, hemoptisis que resulta de la erosión de las arterias en la pared de una cavidad, y en su forma masiva, por ruptura de un aneurisma de Rasmussen; pérdida de peso que generalmente supera el 10% pudiendo llegar a la caquexia, y sudores nocturnos copiosos; conforman el panorama clínico de un enfermo

tuberculoso (125,137). Puede existir disnea sobretodo cuando la participación pulmonar es extensa, bilateral y predominantemente intersticial (1). El resto de los síntomas dependen de la localización extrapulmonar de la enfermedad que representa el 20% de todos los casos (1,138).

En el contexto de la infección por el VIH y en regiones de elevada prevalencia de SIDA y TB, las localizaciones extrapulmonares pueden generar hasta el 50% de los casos, con una letalidad alrededor del 20% (139,140). Entre las personas no infectadas por el VIH la enfermedad extrapulmonar, particularmente la TB linfática es más frecuente en mujeres y niños pequeños. El espectro clínico de la TBEP puede abarcar la pleura, el mediastino, el esqueleto axial, el aparato genitourinario, etcétera (1). La TB miliar, paradigma de enfermedad sistémica muchas veces fulminante, puede ocurrir como resultado de una infección primaria progresiva o tras una reactivación de una infección latente. Su génesis se relaciona frecuentemente con estados de anergia y condiciones que favorecen la inmunodepresión que no son exclusivamente el SIDA. También, individuos malnutridos, alcohólicos, marginados, diabéticos, transplantados, con resecciones intestinales, etcétera, pueden padecer esta forma clínica con mayor frecuencia (1,141). La mortalidad de esta forma clínica es elevada aún bajo quimioterapia intensiva y depende muchas veces de demoras en el diagnóstico y de estados subyacentes que menoscaban la situación clínica del enfermo (1). Asociada al SIDA, la TB miliar se observa en el 10% de los que tienen una TBP y en el 38% de los casos TBEP (140).

La manifestación clínica más seria de la TB obedece a la afectación del sistema nervioso central. Cuadro clínico de meningitis de curso subagudo o crónico, con disfunción de pares craneales, fiebre y cambios del estado mental, que puede conducir al coma.

Regularmente tiene un curso fatal aunque la prontitud de la terapéutica puede evitar secuelas temibles (1). La infección por el VIH es un potente factor de riesgo para la meningitis TB y su elevada letalidad, sin embargo, no modifica la expresión clínica de la enfermedad (139,142).

La TB asociada al SIDA se presenta en correlación con el grado de inmunodepresión y el estadio clínico de la infección por el VIH (7,139,143). Cuando la suficiencia inmunológica está relativamente preservada, la enfermedad es muy parecida a la diagnosticada en el hospedero inmunocompetente (136,143), mientras que en la inmunodeficiencia avanzada, además de ganar en atipicidad, afectar ganglios linfáticos, mediastino, pleura, encéfalo y meninges; se asocia a otras infecciones oportunistas con participación pulmonar que entorpecen el diagnóstico de la enfermedad (7,136,144,145). La precaria situación clínica e inmunológica de los enfermos antes de la TARVAE, ha propiciado la emergencia de la TB con baciloscopía negativa, en parte relacionada con la escasa inflamación, cavitación y necrosis, que hacen del esputo expectorado una cisterna aséptica; pero también, inherente a que se tratan como TB con baciloscopía negativa otras entidades clínicas no tuberculosas (136,146).

#### **II. 4.2 El diagnóstico microbiológico de la TB. Retos asociados al SIDA**

La baciloscopía del esputo: tinciones de Ziehl-Neelsen (más utilizada), Fluorocromo y Kinyoun; constituye desde 1880 la piedra angular para el diagnóstico de la TBP (137,147). A pesar que técnicamente no ha cambiado durante años, es la forma más eficiente de identificar la fuente de infección tuberculosa (148). Sus ventajas radican en la rapidez de lectura (1 hora), el bajo costo y complejidad, la correlación con la infectividad y su valor en monitoriar la respuesta terapéutica (1,148,149). En países de

elevada prevalencia de TB, más del 95% de los enfermos con baciloscopia positiva obedece a *M. Tb* (1).

La baciloscopia del esputo sólo es positiva entre el 50 y el 80% de los individuos con TB confirmada por cultivo, estos casos son más contagiosos que los casos con examen negativo. Sin embargo, la enfermedad con baciloscopia negativa representa hasta el 20% de la transmisión del *M. Tb* (1,150).

La limitación de la sensibilidad de este examen radica en los requisitos de evaluar 100 campos microscópicos y la existencia entre 5000 y 10 000 bacilos (147). De otra parte, la especificidad es limitada, pues no discierne entre las especies de micobacterias.

La pandemia del VIH/SIDA ha tenido un impacto negativo también en el diagnóstico microbiológico de la TB (35,151), con un desproporcionado aumento de la TB con baciloscopia negativa como se señaló con anterioridad (35,146,147). El diagnóstico de la enfermedad en personas con SIDA, particularmente en aquellos con marcada depresión inmunológica, se torna difícil de forma proporcional al espectro de síntomas, la poca prominencia de tos productiva y la escasez de bacilos en el esputo (7,136,152).

También, estos enfermos padecen al unísono varias infecciones que tienen como órgano diana el pulmón (7). Algunas micobacterias no tuberculosas, frecuentemente causan situaciones clínicas muy semejantes a la TB y cursan con baciloscopia positiva, limitando la especificidad de la prueba y entorpeciendo el manejo clínico del enfermo al generar un diagnóstico de TB falso (7,136). Varios investigadores han enfatizado la necesidad de otros procedimientos, como inducción del esputo y aspiración del contenido gástrico, para aumentar la calidad de las muestras y la rentabilidad de la baciloscopia (152).

Los cultivos del esputo, muestras de tejidos y fluidos corporales, fundamentalmente en medio sólido de Lowenstein-Jensen, constituyen la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Su especificidad supera el 90%, puede detectarse un mínimo de 10 bacilos viables, permite la identificación de la especie, y es el medio idóneo para estudios de resistencia. Tiene las limitantes del tiempo para su interpretación (4-8 semanas), de ser relativamente caro aún para los países en desarrollo y de disminuir su sensibilidad en la TBEP. Alrededor del 20% de los adultos con TB diagnosticada acorde a criterios clínicos y radiológicos o de respuesta al tratamiento tienen cultivo de esputo negativo (1). Una investigación en EUA confirmó la infección en el 78% de los enfermos con TBEP, de los cuales, el 42.5% fue seropositivo para el VIH (139).

El cultivo en medios líquidos (Middlebrook 7H9, 7H12) y el medio radiométrico Bactec 460, permiten el resultado en 15 a 21 días (1,152).

#### **II. 4.3 La prueba de la tuberculina. Utilidad limitada en individuos VIH positivos. Anergia tuberculínica asociada al SIDA**

En 1932, Seibert y Munday purificaron la “tuberculina antigua” de Koch y obtuvieron el derivado proteico purificado (PPD). Su forma estandarizada, desde 1939 ha facilitado la prueba más consistente para el diagnóstico de la infección por M. Tb. Este examen es de utilidad para estimar la prevalencia de infección en determinada región o país, también, para decidir el tratamiento de la TB latente luego de una prueba reactiva o incluso, apoyar el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en el contexto de otras dolencias clínicamente semejantes, particularmente de las formas extrapulmonares (1,116,137). Recientemente, dos estudios destacaron su importancia para el diagnóstico de TB subclínica en individuos infectados por el VIH (153,154).

Sin embargo, no esta exenta de limitaciones entre las que se encuentran: reactividad cruzada con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) vacunal y otras micobacterias ambientales, limitando la especificidad. Otras situaciones, como las alteraciones de la inmunidad celular menoscaban su sensibilidad, al generar falsos negativos (1,155).

Como en otros aspectos del diagnóstico de la TB, la infección por el VIH ha modificado la respuesta tuberculínica, haciendo que la anergia domine los escenarios donde ambas enfermedades son hiperendémicas (35,156). Aunque en el momento del diagnóstico de la TB, esta prueba puede ser falsamente negativa hasta en el 47% (157), la proporción en enfermos con SIDA sobrepasa el 50% (136) y se acerca al 100% cuando el recuento de LTCD4+ es inferior a 200 células x mm<sup>3</sup> (147).

En julio del 2006, Cobelens et al. publicaron que la pérdida de la sensibilidad a la tuberculina en individuos VIH positivos, fue atribuible predominantemente a anergia. Esta observación, resultó de la disminución de la respuesta celular antígeno específica mediada por la supresión de la IL-10 sobre la proliferación de Linfocitos T, uno de los múltiples mecanismos que explican la insuficiencia inmunológica en la inmunopatogenia del SIDA (156).

Generalmente, grandes reacciones a la tuberculina sugieren pero no indican enfermedad activa (157). En el SIDA, otras infecciones por micobacterias no tuberculosas pueden imprimir resultados falsos positivos, sin embargo, se tratan en su mayoría de reacciones entre 5 y 9 mm. Un elevado porcentaje de estas enfermedades micobacterianas acontecen en personas severamente inmunodeprimidas, en los que la anergia es la regla y no la excepción (156).

En los últimos años como resultado de la restauración inmunológica por la TARVAE, se avizoran cambios de la respuesta tuberculina en enfermos con SIDA y TB (107). Las implicaciones de estos hechos en el abordaje clínico y epidemiológico de la infección por M. Tb ameritan nuevos enfoques de investigación.

Otras técnicas se han desarrollado para pesquisaje de TB latente, entre las que se destacan Quantiferon-TB (Cellestis) y ELISPOT (1,137,155).

#### **II. 4.4 El diagnóstico radiológico de la TB. Cambios inherentes al SIDA**

La radiografía de tórax constituye un examen de vital importancia para el diagnóstico de la enfermedad, sobretodo porque la localización pulmonar sigue siendo la más frecuente incluso en individuos infectados por el VIH. El patrón clásico de la enfermedad obedece a su naturaleza granulomatosa y se caracteriza por la afectación apical, con cavitación y fibrosis y la presencia de adenopatías paratraqueales, hiliares o mediastinales (137,158). En situaciones como la TB primaria progresiva o en individuos con insuficiente respuesta inmune celular, la expresión radiológica puede transitar de lo clásico a lo atípico, con infiltrados pulmonares difusos predominantemente en las bases, patrón de afectación miliar, hasta la ausencia de hallazgos radiológicos (1,137).

La literatura revisada coincide que en los casos de VIH/SIDA las características radiológicas concuerdan con el grado de inmunodeficiencia, así, en la medida que el deterioro se profundiza predominan las atipicidades radiológicas no siempre proporcionales con la carga bacilar o la infecciosidad de la TB (136,143,159). Un estudio señaló 8% de radiografías negativas en enfermos SIDA con TB demostrada microbiológicamente (160). En EUA una investigación demostró esta observación en el 21% (136). Con posterioridad a la generalización de la TARVAE, varios reportes

señalan hallazgos clásicos de TB en individuos con SIDA, en relación con la restauración inmunológica (20).

Además, en individuos infectados por el VIH, se deben considerar los hallazgos radiológicos sugestivos de TB e inherentes a infecciones pulmonares bacterianas y micóticas, nocardiosis, sarcoma de Kaposi etc., que complejizan el diagnóstico de la ancestral enfermedad en este grupo de enfermos (136,159).

## **II. 5 Generalidades del tratamiento anti-TB**

### **II. 5.1 La estrategia DOTS y perspectiva de la terapéutica anti-TB**

A pesar de tener la TB una historia milenaria, a la que acompañaron múltiples esfuerzos para el control de la enfermedad desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento eficaz data sólo de 41 años tras el ya mencionado descubrimiento de la rifampicina.

Las estrategias de tratamiento han tenido evolución histórica hasta el actual tratamiento acortado de seis meses, y a pesar de discretas diferencias entre las recomendaciones de las organizaciones rectoras internacionales OMS, CDC/ATS, BTS y la UICTER, existen principios básicos que rigen de forma estandarizada el tratamiento (1).

Los objetivos del mismo son: curar el enfermo, prevenir la muerte por TB activa y sus efectos tardíos, prevenir la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes a múltiples fármacos, minimizar las recaídas y proteger la comunidad de la continuada transmisión de la infección (161,162).

Para el cumplimiento de estos propósitos la estrategia DOTS adoptada por la OMS desde 1995, ha sido la piedra angular de los avances en esta esfera (163,164).

Este enfoque amerita la utilización de varios fármacos en dos fases, la primera intensiva, imprescindible para matar el crecimiento activo y los bacilos quiescentes, facilitando

acortar el periodo de infectividad usualmente con una conversión a baciloscopia negativa del 80-90% después de dos a tres meses de tratamiento (1,126,165). Esta fase generalmente incluye cuatro fármacos de primera línea (I, R, Z, E). En ciertas regiones de baja prevalencia de TB-MDR se recomienda prescindir del cuarto fármaco, sobretodo en individuos con enfermedad paucibacilar, no cavitaria, VIH negativos, con estudios de susceptibilidad que demuestren sensibilidad a los tres fármacos básicos, y en niños con TBP (162,166).

El fundamento de utilizar cuatro antimicrobianos es evitar la aparición de mutantes resistentes, especialmente en personas con elevada carga bacilar. Se ha observado que el régimen de tres drogas (I-R-P) en un enfermo infectado por un bacilo resistente a la I (la forma más común de resistencia), puede traducirse en fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencia a la R, de aquí la recomendación del E como cuarto fármaco (165). (Anexo 8).

La segunda fase, de continuación o mantenimiento, está destinada a eliminar los bacilos residuales, en ésta el número de microorganismos es bajo y la posibilidad de que se generen mutantes resistentes es menos probable, justificando el uso de menos fármacos (1,126,165). Esta fase reduce los fracasos y recaídas y básicamente se realiza con R-I (Anexo 8).

Cuando se ejecuta la estrategia DOTS con esquemas que incluyan la R, las recaídas generalmente tienen lugar en los primeros seis a doce meses de culminado el tratamiento, y en la mayoría de los casos depende de microorganismos sensibles, por lo que puede decidirse el esquema estándar hasta tener los estudio de susceptibilidad (162). La falta de adherencia al tratamiento está reconocida como el factor más importante para

el fracaso terapéutico, independientemente que el fallo de la esterilización de los tejidos por recrudescencia endógena de la infección y la reinfección en regiones hiperendémicas, se asocien con la recaída (162,165).

La OMS recomienda el tratamiento acorde a las categorías basadas en la severidad de la enfermedad y la historia de tratamientos previos (166). (Anexo 8). Para ciertas formas de la enfermedad como la meningitis TB, la TB diseminada y la afectación espinal con compromiso neurológico severo, se concibe la extensión de la segunda fase durante siete a nueve meses con R-I (1,133).

Particular interés merece el enfoque de la TBEP, los fracasos terapéuticos que ameritan de estudios de susceptibilidad, y regularmente una quinta droga en la primera fase. También, la TB asociada a ciertas situaciones clínicas que exigen de un cuidadoso manejo de las dosis y las interacciones farmacológicas, como puede ocurrir en presencia de enfermedades hepáticas, renales y el SIDA. Por ello, con independencia de lo que está estructurado por los programas, el tratamiento anti-TB debe ser individualizado (1,162).

En la actualidad, varios fármacos de segunda línea constituyen alternativas para el abordaje terapéutico en situaciones de intolerancia a la medicación, toxicidad, resistencia o fracaso terapéutico. Entre estos se destacan las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación, como la ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, esta última con actividad bactericida y menores interacciones farmacológicas que el resto (1,162).

De igual forma, numerosos esfuerzos se realizan a escala internacional para la búsqueda de alternativas terapéuticas para la TB, aún no carentes de efectos adversos, toxicidad y

con escasas evidencias que respalden su uso (167,168). Este listado alcanzó en los últimos cinco años 27 nuevas clases estructurales de fármacos anti-TB, desde acetamidas hasta triazoles que indican tener un futuro promisorio (169).

También desde cierto tiempo y en determinadas regiones, el uso de tabletas que agrupan varios fármacos es una realidad que ha facilitado la tolerancia y la adherencia, propiciando reducir la posibilidad de resistencia (126,162); un poco siguiendo al clásico precepto “que la mejor forma de evitar la TB-MDR es tratando adecuadamente al enfermo por un microorganismo sensible”.

En Cuba, el PNCT estipula la estrategia DOTS, con una primera fase donde deben cumplimentarse 60 dosis de los cuatro fármacos básicos y una segunda que debe extenderse hasta alcanzar 40 dosis de R-I dos veces por semana. Además, tiene estructurado el manejo de los casos necesitados de retratamientos (170).

## **II. 5.2 Situación actual de la TB-MDR**

La resistencia a los fármacos anti-TB se identificó tan temprano como los propios fármacos. Ya en 1947 Pyle describió la resistencia a la estreptomina; sin embargo, las dimensiones del problema no se agigantaron hasta los inicios de los 90 cuando emergió en los EUA (171). En la actualidad la diseminación de la denominada “tercera epidemia” constituye junto al VIH/SIDA, una de las amenazas más importantes para el control de la TB (171-173).

El tercer reporte de la OMS acerca de la resistencia a los fármacos anti-TB incluyó datos de 77 países o regiones, y estimó una prevalencia media de multiresistencia en casos nuevos de 1.1%, con valores extremos en Kazajistán e Israel (14.2%), diez países tenían una prevalencia superior a 6.5%. La prevalencia media en casos previamente

tratados fue 7.0%, Kazakstán (56.4%) y Omán (58.3%) reportaron las más elevadas (174). Recientes estimados de la OMS plantean que en el 2004 ocurrieron alrededor de 424 203 casos de TB-MDR, más de la mitad agrupados en China y la India (175).

La resistencia a los medicamentos para la TB puede ser primaria o adquirida dependiendo de la exposición previa o no a los fármacos. El término TB-MDR se adopta cuando al menos se comprueba resistencia a la I y R (171,176). Su emergencia ha estado ligada a varios factores relacionados con la atención médica. La pandemia del VIH/SIDA en muchas regiones, ha sido un factor de interacción para agigantar las dimensiones del problema (171,174).

La situación es realmente alarmante por la complejidad de las drogas de segunda línea, en términos de costo, toxicidad y sostenibilidad en el suministro. También, las tasas de curación son preocupantes pues oscilan entre 6 y 59 % (174,176). Favorablemente, un reciente estudio multinacional apoyado por el Comité Luz Verde reportó 70% de curación en enfermos de TB-MDR con regímenes estandarizados (175). Algunas autoridades prefieren esquemas de tratamientos individualizados (177).

En Cuba, la TB-MDR no constituye un problema. Según el más reciente reporte de la OMS, de 377 cepas estudiadas el 93.9% mostró susceptibilidad a los cuatro fármacos (I-R-E-Z), la multirresistencia en casos nuevos fue sólo 0.3%, en previamente tratados 2.6%, y combinada 0.5% (174).

### **II. 5.3 DOTS y TARVAE. Problemas prácticos de ambas terapéuticas simultáneas**

La terapia para la TB sensible no difiere entre un enfermo VIH negativo o positivo. Generalmente en presencia de estrategia DOTS/TAES que incluya la R, la eficacia y el

éxito terapéuticos son comparables con independencia del estatus respecto al VIH (7,112,162).

Aún cuando las evidencias pueden ser limitadas e incluso contradictorias, debido a la variabilidad de los escenarios, el diseño de los estudios y la accesibilidad a la TARVAE; los enfermos VIH que completan el tratamiento anti-TB tienen igual respuesta clínica, radiológica y microbiológica que los VIH negativos (111,112). Siempre ha estado latente la existencia de mayor letalidad y recaída en enfermos con SIDA, sin embargo, muchos estudios provienen del África subsahariana donde se describió la sobremortalidad relacionada con situaciones clínicas distintas a la TB. Otros no han podido discernir entre recidiva o reinfección como causa de recaída (111,112).

Sin embargo, a la par de las demostradas bondades de la terapia para el VIH, extensibles a los enfermos con TB, ambos tratamientos añaden complejidad al abordaje clínico de los casos, derivada de la superposición de toxicidades, las interacciones farmacológicas y los aspectos negativos de la reconstitución inmunológica (102,162,165).

La frecuencia de la toxicidad de los fármacos anti-TB en pacientes con infección por el VIH varía entre los estudios, se reportó en el 18% de una serie retrospectiva en EUA. Otras han señalado el rash en el 11% y las parestesias en el 21%. La R resultó en una investigación el fármaco involucrado en el 12% de los casos (162).

Antiguamente, cuando la tiacetazona aparecía entre los regímenes de tratamiento y particularmente en individuos VIH positivos, graves y fatales reacciones cutáneas fueron descritas, motivando que este fármaco esté abolido de los esquemas actuales (1,7).

Un reporte en Cuba encontró efectos adversos a la terapia anti-TB en el 35.7% de los enfermos, con predominio del rash cutáneo y el íctero (178).

Especial interés debe prestarse a la hepatotoxicidad inducida por los medicamentos para la TB en individuos coinfectados por el VIH y el VHC, pues el riesgo aumenta 14 veces respecto a cinco veces en las infecciones aisladas (162). Las guías de la IDSA establecen la pesquisa de la infección por el VHC en individuos VIH positivos (179). Indicaciones de expertos sugieren el monitoreo de la función hepática en estos casos, cuando se someten a tratamiento anti-TB y TARVAE simultáneos (133).

Un problema frecuente que debe enfrentar el facultativo y el enfermo es la administración al unísono de las terapias anti-TB y antirretroviral. Esta decisión muchas veces se ve truncada por las interacciones farmacológicas fundamentalmente entre la mayoría de los IP viral con excepción del SQV y los IRTNAN, particularmente la NVP, con la R. Estas adversidades ponen en riesgo la adherencia, fomentan el fracaso terapéutico y facilitan la generación de mutantes resistentes de ambos microorganismos.

La R es un potente inductor del sistema citocromal P450 isoenzimas (CYP 3A4) intestinal y hepático, precisamente la vía por la que se metabolizan los IP y los IRTNAN. Por lo que importantes reducciones del área bajo la curva se producen y comprometen la eficacia de los mismos, 35-92% para los IP, 22-26% para el EFZ y 31% para la NVP (102,180). Aumentar la dosis de los IP conduciría seguramente a la intolerancia e incrementos en la dosis de NVP pueden inducir severa hepatotoxicidad, principalmente en enfermos con bajo BMI, elevados recuentos de LTCD4+ y en los coinfectados por VHC (133,180). Pequeños estudios han demostrado, que las reducciones de los niveles séricos de NVP inducidos por el uso concomitantes de R, no se asociaron con resultados negativos en la respuesta clínica o virológica (181,182).

Parecen ser fármacos seguros con regímenes anti-TB que incluyen R, el EFZ a dosis de 600 mg/día (183) y las combinaciones de tres IRTAN, de preferencia la combinación de AZT, 3TC y ABC (Trizivir), que tiene la ventaja adicional que reduce el número de tabletas. Debe vigilarse la reacción de hipersensibilidad al ABC, difícil de diferenciar del SIRI y que pudiera motivar la suspensión apresurada de la terapéutica (133,180).

Los esquemas de TARVAE que incluyen SQV / r o LPV / r (Kaletra) se han usado con esquemas anti-TB de R, sin embargo, la toxicidad de estas combinaciones no está bien estudiada y deben utilizarse con cautela, particularmente la toxicidad gastrointestinal y hepática del ritonavir en dosis de 800 mg/ día. (102).

La rifabutina (RB), análogo de la R e inductor más débil del sistema citocromal, pudiera ser una opción como tuberculostático para los esquemas de TARVAE que incluyen IP, no obstante, la mayoría de los IP son inhibidores de la CYP3A4 y pueden disminuir el aclaramiento de la RB, requiriendo reducción de la dosis del fármaco y limitando su participación en el tratamiento anti-TB (102). A diferencia de la R, ésta es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y su concentración puede ser reducida hasta un 35 % por la actividad enzimática inducida por el EFZ. Tales dificultades, unidas al elevado precio del fármaco impiden su generalización en la mayoría de las regiones.

¿Cuándo iniciar la TARVAE en un enfermo VIH positivo con TB?, ¿Qué esquema será más seguro?, ¿Por cuál cambiar si existe la TARVAE antes de la TB?, constituyen frecuentes interrogantes, en un contexto de controvertidas observaciones emanadas de escasos estudios clínicos no controlados. La ATS, los CDC y la IDSA, recomiendan demorar el inicio de la TARVAE hasta cuatro u ocho semanas de iniciado el tratamiento anti-TB, evaluando de forma individualizada el estado inmunológico del enfermo, la

toxicidad y la disponibilidad de regímenes de TARVAE (162). Expertos de la OMS, OPS y Sociedades Médicas Americanas, han establecido pautas semejantes con ciertas diferencias, pues para algunos el punto de corte para decidir de inmediato o diferir temporalmente la TARVAE es 50 células en el recuento de LTCD4+, para otros, 100 células (102,143,184). (Anexo 9).

También, varios autores han dejado claro el peligro de demorar la TARVAE en individuos con TB, particularmente cuando el recuento de LTCD4+ es inferior a 100 células o existen evidencias clínicas de SIDA (96,102,110).

El tercer problema clínico de la DOTS/TARVAE esta relacionado con los efectos negativos del SIRI. Esta situación clínica puede ocurrir en enfermos bajo TARVAE, o en los que inician esta terapia luego del diagnóstico de la TB. En el primer caso, los efectos negativos obedecen a la posibilidad de la exuberante reactivación clínica de una infección latente, o a la expresión clínica de una TB subclínica. La arista restante se describe entre el 7 y el 36% de los casos que inician TARVAE con inmediatez al tratamiento anti-TB, aunque puede observarse en los previamente tratados e incluso en aquellos sin TARVAE (185-187). Su atributo fundamental radica en el empeoramiento clínico del enfermo, con mayor gravedad entre el día 15 y 30 del inicio de la TARVAE, y en los casos marcadamente inmunodeprimidos (102). Una consideración importante es descartar que se trate de un fallo del tratamiento anti-TB. En estados de gravedad está indicado el uso de corticosteroides y agentes antiinflamatorios, pero habitualmente puede mantenerse el tratamiento anti-TB y la TARVAE (102).

## **CAPITULO III. MATERIAL Y METODOS**

### **III. MATERIAL Y METODOS**

#### **III. 1 Contexto y casuística**

El estudio se realizó en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), La Habana, Cuba. La casuística la conformaron 167 individuos con infección confirmada por el VIH y diagnóstico de TB acorde a los criterios utilizados a lo largo de la investigación, diagnosticados entre el primero de enero del año 1997 y el 31 de mayo del año 2005. El dato primario se obtuvo de la revisión de los expedientes clínicos archivados en el Departamento de Registros Médicos del IPK y de la evolución clínica de los enfermos en consultas médicas u hospitalización. La información recogida se ajustó al formulario diseñado a propósito. (Anexo 10).

#### **III. 2 Metodología para dar respuesta al objetivo 1. Estudio de casos y controles**

Para cumplimentar el objetivo número uno se diseñó un estudio analítico observacional de casos y controles (72 casos y 71 controles). Se evaluaron las variables: edad en años, sexo, estado clínico antes del estudio (seropositivo o enfermos SIDA), tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB (para los controles se trató del tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la enfermedad oportunista mayor que los definió como controles), infecciones oportunistas mayores padecidas antes de ingresar como casos o controles, síntomas y signos clínicos, y recuento de LTCD4+ en el diagnóstico de la TB o la enfermedad oportunista para los controles.

#### **III. 3 Metodología para dar respuesta al objetivo 2. Estudio de dos series de casos**

Para alcanzar el objetivo número dos se desarrolló un estudio descriptivo de dos series de casos con infección por el VIH y TB diagnosticados antes de que se generalizara la

TARVAE a toda la población SIDA del país: Serie I (enero 1997-marzo 2001) y después de generalizada la terapia: Serie II (mayo 2001-julio 2004). El número de casos ascendió a 149, correspondiendo 72 y 77 casos a la primera y segunda serie, respectivamente. Se incluyeron en el análisis las variables: edad en años, sexo, tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el diagnóstico de la TB, TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, estado clínico de cada enfermo previo al diagnóstico de la TB (VIH positivo/enfermo SIDA), antecedentes de infecciones oportunistas mayores, TARVAE antes de la TB (sólo en la serie II), síntomas y signos de la TB, formas clínicas de la TB, hallazgos radiológicos, recuento de LTCD4+, resultados de la baciloscopía y el cultivo del esputo, los estudios cito-histológicos y la prueba de la tuberculina.

### **III. 4 Metodología para dar respuesta al objetivo 3. Estudio longitudinal**

Para cumplimentar el tercer objetivo se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal de una cohorte de 35 enfermos SIDA con TB diagnosticados entre el 1<sup>ro</sup> de enero del 2003 y el 30 de junio del 2004. Los casos fueron seguidos al menos por un año en consultas médicas u hospitalización y la fecha de cierre del estudio fue el 30 de junio del 2005.

En el análisis se consideraron las variables: edad en años, sexo, tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB (años), presencia de enfermedad sintomática precoz (ESP), TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, estado clínico de cada enfermo previo al diagnóstico de la TB, síntomas y signos, formas clínicas, hallazgos radiológicos, baciloscopía y cultivo del esputo, estudio cito-histológico para M. Tb, recuento de LTCD4+, CVP, reacciones adversas a los fármacos anti-TB, adherencia al tratamiento anti-TB, enfermedades indicadoras luego de la TB,

presencia del SIRI, TARVAE y modalidades, adherencia a la TARVAE, supervivencia al año y al término del estudio, y las variables de respuesta terapéutica: probablemente curado, fracaso terapéutico, recaída, retratado, fallecido por TB, abandono de tratamiento y pérdida del seguimiento.

### **III. 5 Metodología para dar respuesta al objetivo 4. Estudio de supervivencia**

Para dar respuesta al objetivo cuatro se diseñó un estudio descriptivo de una serie de 167 enfermos SIDA con TB y se consideraron las variables: edad en años, sexo, periodo en el que se diagnosticó la TB (pre TARVAE: enero de 1997-marzo del 2001) y (post TARVAE: mayo del 2001-mayo del 2005), tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB (años), TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, estado clínico de cada enfermo previo al diagnóstico de la TB, formas clínicas, radiología (positiva o negativa), baciloscopía y cultivo para M. Tb, prueba de la tuberculina, enfermedades indicadoras luego de la TB (presencia o no), TARVAE antes de la TB (sí o no), diagnóstico de candidiasis oro-esofágica (COE), neumocistosis pulmonar (PCP) y toxoplasmosis cerebral (NTX) antes de la TB (sí o no), estado al término del estudio (vivo/fallecido) y tiempo de supervivencia en meses.

### **III. 6 Definiciones operacionales**

**Casos de TB:** el diagnóstico se realizó en todo individuo con clínica sugestiva, mediante el examen directo del esputo con la tinción de Ziehl-Neelsen para BAAR y/o el cultivo del esputo en medio de Lowenstein-Jensen, o el estudio con técnica para BAAR del material obtenido por punción aspirativa por aguja fina (PAAF), biopsia o necropsia. Los casos sin comprobación microbiológica cumplieron los criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico del primer episodio TB de la ATS y del PNCT

(170,188). En los fallecidos se verificó la presencia de TB activa en la necropsia mediante la detección de BAAR o el cultivo.

**Controles:** se seleccionaron acorde a los criterios siguientes: pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el VIH sin TB, clasificados previamente como enfermos SIDA o definidos como tal por la enfermedad diagnosticada en el momento de la selección.

**Fiebre de origen desconocido (FOD) asociada al VIH:** fiebre de 38.3°C o mayor, registrada en un paciente con diagnóstico confirmado de infección por el VIH, en un periodo de cuatro semanas si el paciente es ambulatorio o tres días si esta hospitalizado, asumiendo al menos dos días para cultivos microbiológicos (189).

**Formas clínicas de la TB** (170,188,190). TBP: toda lesión tuberculosa del parénquima pulmonar documentada por: observación de BAAR y/o aislamiento de M. Tb en el esputo, y/o evidencia cito-histológica de infección tuberculosa en este órgano, o en su ausencia, criterios clínicos y radiológicos de TBP activa. TBEP: cuando se observó BAAR ó se aisló M. Tb en una única localización (distinta del pulmón, hígado, médula ósea o sangre) sin evidencia clínica o microbiológica de infección tuberculosa en otros órganos. TB diseminada: cuando la observación de BAAR o el aislamiento de M. Tb se realizó en más de una localización no contigua, incluyendo o no el pulmón o bien únicamente en la médula ósea, hígado o sangre. TB miliar: cuando además de la observación de BAAR o del aislamiento de M. Tb, existió lesiones típicas del tamaño del mijo en el órgano afecto, generalmente se trató de un diagnóstico anatómo-histológico de biopsia o necropsia. TBP y TBEP: cuando existieron criterios de TBP más una localización contigua, estando descartada la enfermedad diseminada. Para el

estudio que cumplimenta al cuarto objetivo se consideraron las formas: pulmonar y otras.

**Hallazgos radiológicos de la TB:** cavitaria, infiltrado inflamatorio apical, mediastinal, infiltrado inflamatorio difuso de las bases, pleural, neumonía TB, miliar, fibrocaseosa bilateral, mixta y sin traducción radiológica (191). Para el estudio que da respuesta al cuarto objetivo se consideraron radiografías positiva y negativa de hallazgos de TB.

**Definición de SIDA y diagnóstico de enfermedad oportunista mayor:** se realizó según las categorías clínicas e inmunológicas establecidas por los CDC en 1993 (192).

**Recuento de LTCD4+ (células x mm<sup>3</sup>):** se realizó mediante citometría de flujo. En algunos análisis de la investigación se respetaron los estratos establecidos por los CDC en 1993 (192). Las mediciones se realizaron en el diagnóstico y para el estudio que da respuesta al tercer objetivo se obtuvieron al término del tratamiento, al año del diagnóstico y al término del estudio.

**Enfermedad Sintomática Precoz (ESP):** situación clínica e inmunológica que precede al SIDA y agrupa las entidades clínicas: adenopatías generalizadas, muguet, leucoplasia vellosa oral, herpes zóster, trombocitopenia, *molluscum contagiosum*, herpes simple recidivante, condilomas acuminados, úlceras aftosas (192).

**Prueba de la tuberculina (Mantoux):** se consideró positiva una induración de  $\geq 5$  mm de diámetro (193).

**Carga viral plasmática (CVP) de VIH:** se determinó por la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NASBA) Biomeriux, Francia, con un límite de detección de 50 copias/ml y las mediciones tuvieron lugar en el diagnóstico, al término del tratamiento y

al año. Se consideró CVP no detectable a todo registro inferior a 50 copias/ml y como criterio de respuesta virológica una CVP menor a 1000 copias/ml.

**La terapia anti-TB bajo régimen DOTS:** se realizó acorde a la recomendación del PNCT de la República de Cuba (170).

**La TARVAE** se definió por la combinación de al menos tres fármacos, generalmente dos o tres inhibidores de la retrotranscriptasa y/o un inhibidor de la proteasa viral.

**La adherencia** a ambas terapéuticas se evaluó de forma cualitativa según la autoestimación del cumplimiento del paciente. Existió adherencia cuando no se incumplió la medicación y las dosis prescritas.

**El SIRI** se diagnosticó cuando ocurrió empeoramiento clínico (fiebre persistente o reaparición, exuberante crecimiento de linfadenopatías preexistentes o aparición de nuevas, serositis nueva o que reaparece, empeoramiento de los infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria, síndrome de sepsis y empeoramiento de lesiones cerebrales), en un enfermo con TARVAE que inició tratamiento anti-TB, o cuando ambos tratamientos se iniciaron simultáneamente. Se comprobó que en estos casos se produjo ascenso del recuento de LTCD4+ y reducción de la CVP. Se descartó de no ocurrir luego de tres meses de iniciado el tratamiento anti-TB o si existieron elementos clínicos y microbiológicos de fracaso al tratamiento anti-TB (159,162,186,187).

**Definiciones de respuesta terapéutica** (63,111).

**Probablemente curado.** Enfermo elegido para el estudio que culminó el tratamiento anti-TB y tiene tres o más baciloscopías negativas, incluida una al término del tratamiento, o no existió evidencia de enfermedad activa al término del tratamiento en los casos con baciloscopía negativa.

**Fracaso terapéutico.** Enfermo elegido para el estudio con baciloscopía positiva desde el momento del diagnóstico y/o al cuarto mes de tratamiento, o en su defecto, existió evidencia de enfermedad activa al cuarto mes de tratamiento.

**Recaída.** Enfermo elegido para el estudio que se declaró curado y regresó con evidencias microbiológicas o clínicas de enfermedad tuberculosa.

**Retratado.** Todo enfermo previamente tratado que experimentó fracaso terapéutico, recaída o abandono del tratamiento, y reinicie tratamiento por esta causa.

**Fallecido por TB.** Se consideró a todo individuo que falleció por cualquier causa durante el tratamiento o que tuvo evidencia microbiológica o histológica de enfermedad tuberculosa al morir.

**Abandono de tratamiento.** Enfermo elegido para el estudio que se ausentó del tratamiento por más de 15 días.

**Pérdida del seguimiento.** Enfermo elegido para el estudio que abandonó el seguimiento (consulta u hospitalización), ya sea en la fase de tratamiento anti-TB o durante el posterior seguimiento hasta el cierre del estudio.

**Tiempo de supervivencia:** se definió para el estudio que cumplimenta el cuarto objetivo, como el tiempo en meses que transcurrió entre el diagnóstico de la TB y el fallecimiento del paciente, o en su defecto, el 30 de junio del 2005. Los casos vivos al cierre del estudio se consideraron censurados.

### **III. 7 Análisis estadístico**

Los datos se procesaron y se analizaron con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS 9.0, Chicago, IL, EUA). Se calculó la frecuencia de las variables cualitativas nominales y la media aritmética y la mediana de las numéricas. La comparación de las

proporciones se realizó mediante la prueba no paramétrica de  $X^2$  con la corrección de Yates. Se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar las medias, con excepción del estudio que da respuesta al tercer objetivo, para el cual se usó la prueba de ANOVA. Para el estudio que da salida al primer objetivo se calcularon las razones de posibilidades (odds ratios) crudos y ajustados a través de un modelo de regresión logística. La estimación de la función de supervivencia se ejecutó por el método de Kaplan y Meier y la prueba de Log-rank. Las variables que fueron significativas en el análisis bivariado se incluyeron en un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para identificar la asociación con la mortalidad. El nivel de significación estadística fue de 0,05.

### **III. 8 Ética de la investigación**

Cada enfermo elegido para el estudio longitudinal recibió la información pertinente sobre los propósitos científicos y sociales de la investigación. Predominaron los principios de voluntariedad, beneficencia y confidencialidad en todos los momentos de la investigación. Los individuos que estuvieron de acuerdo (100%) lo conciliaron firmando el documento de consentimiento informado. (Anexo 11). Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados a lo largo del estudio se basaron en las normas nacionales científicamente avaladas y se realizaron con la máxima seguridad para el enfermo y el personal sanitario.

### **III. 9 Limitaciones del estudio**

La investigación tuvo un componente retrospectivo en los estudios que dieron respuesta a los objetivos (1-2), en tales casos, el dato primario se derivó de la revisión de

expedientes clínicos, lo que pudo limitar la información acerca de las manifestaciones clínicas de los enfermos.

Durante el trabajo se incluyeron enfermos con TB sin documentación microbiológica por cultivo, aspecto que frecuentemente ocurre, aún más en individuos infectados por el VIH. Aunque de manera uniforme, en estos casos se cumplieron los criterios del PNCT y la ATS para el diagnóstico de la TB, se hace mención por las implicaciones que pudo tener en las observaciones del estudio.

## **CAPITULO IV. RESULTADOS**

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1 Estudio de casos y controles**

#### **IV. 1.1 Características clínicas de los casos y los controles**

La distribución de los pacientes estudiados por sexo mostró predominio de los hombres respecto a las mujeres para ambos grupos, fue estadísticamente significativo que el sexo masculino representó el 75.5% de los enfermos. La media de edad para los casos fue de 30.8 años y de 33.7 años para los controles, sin diferencias significativas entre ambas, avalando la homogeneidad de los grupos respecto a esta variable. Se registró el tiempo promedio entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el momento del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y de la patología por la cual se definieron los controles, siendo significativo que en los casos este fue de 4.8 años y de 3.77 en los controles. (Anexo 12).

Además, en esta tabla se muestra que 42 casos de 72 (58.3%) eran enfermos SIDA en el momento del diagnóstico de la TB; mientras que en los controles el 71.8% (51 de 71) fue seropositivo al VIH. De manera general, el 43.4% de los pacientes incluidos en el estudio habían sido clasificados como enfermos SIDA previo a la investigación. De la totalidad de pacientes, el 36.4% padeció alguna infección oportunista antes de la TB, de estos el 71.1% perteneció a los casos. (Anexo 12).

#### **IV. 1.2 Recuento de LTCD4+ para casos y controles**

La media del recuento de LTCD4+ varió significativamente entre casos y controles: 179 contra 265 células por  $\text{mm}^3$  respectivamente. El 62.2% de los enfermos tuvo menos de

200 células, este elemento fue más relevante en los pacientes con TB, en los que 55 de 72 tuvieron esta condición (76.4%). (Anexo 13).

#### **IV. 1.3 Infecciones oportunistas mayores para casos y controles**

La PCP (26.4%), la NTX (15.3%) y la COE (13.9%), fueron las infecciones oportunistas más frecuentes en los casos, mientras que la neumonía recurrente y PCP en los controles. Resultó significativo que del total de infecciones registradas el 78.6% fue aportado por los pacientes con TB, quedando un 21.4% para los controles. (Anexo 14).

#### **IV. 1.4 Síntomas y signos clínicos para casos y controles**

En el anexo 15 se detalla la frecuencia de síntomas y signos para los grupos en estudio; la tos (22.2%), la expectoración (18.0%), la pérdida de peso corporal (14.5%) y la FOD (12.2%), fueron de manera global los más frecuentes; teniendo los dos primeros semejante distribución entre los grupos (83.3% vs 87.3%), y (73.6% vs 64.8%). Distintivamente la FOD (75.0%), la sudación nocturna (38.9%) y la pérdida de peso (70.8%), mostraron proporciones superiores en los pacientes con SIDA y TB. La hemoptisis, síntoma frecuente en la TB del individuo inmunocompetente, fue relativamente infrecuente entre los enfermos del estudio, registrándose en 7 casos (9.7%) y en un control (1.4%). De manera diferente ocurrió con la disnea y la fiebre sin criterios de FOD, las que fueron más encontradas en los controles: (39.4% y 63.4%), respectivamente. El 56.9% de todos los síntomas y signos registrados correspondieron a los pacientes con TB ( $p < 0.05$ ).

#### **IV. 1.5 Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes SIDA.**

##### **Resultados del análisis bivariado**

El anexo 16 muestra los OR crudos del análisis bivariado. Se asociaron significativamente: ser enfermo SIDA previamente OR=3.57, haber padecido algún episodio de PCP OR=4.73, NTX OR=6.22, COE OR=11.29, y menos de 200 LTCD4+ en el diagnóstico de la TB.

#### **IV. 1.6 Variables asociadas con el diagnóstico de la TB en los pacientes SIDA.**

##### **Resultados del análisis bivariado**

En este análisis se estimó el valor de los síntomas y signos como variables clínicas predictivas de TB. Los resultados evidenciaron asociación significativa de los síntomas: hemoptisis OR=7.54, FOD OR=13.38, sudación nocturna OR=21.95 y pérdida de peso OR=3.52, y los signos: linfadenopatías regionales OR=10.00, hepatomegalia OR= 5.44 y esplenomegalia OR=5.08. No estuvieron asociadas con el diagnóstico de TB, la disnea OR=0.07 y la fiebre sin criterios de FOD OR=0.06. (Anexo 17).

#### **IV. 1.7 Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes SIDA.**

##### **Resultados del análisis multivariado**

Los resultados indican que haber padecido de COE presupone una probabilidad de 10.47 de padecer la TB respecto a los que no han tenido esta patología ( $p < 0.05$ ). Las variables: SIDA (OR=1.04), PCP (OR=2.97), NTX (OR=4.3547) y menos de 200 células por  $\text{mm}^3$  en el recuento de LTCD4+ (OR=1.34), no se asociaron con la TB. (Tabla 1).

Tabla 1. Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes SIDA. Resultados del análisis multivariado.

Categorías de las variables	Odds Ratio*	Intervalo de confianza	Valor de p
Estado clínico previo		icls - 2.7493	
SIDA/VIH	1.0468	icli - 0.3986	0.9260
PCP		icls - 10.7323	
NTX	2.9746	icli - 0.8244	0.0959
COE		icls - 24.6403	
	4.3547	icli - 0.7696	0.0962
		icls - 103.530	
	<b>10.4781</b>	icli - 1.0605	<b>0.0446</b>
Recuento de LTCD4+		icls - 1.4329	
200-499 células/mm <sup>3</sup>	0.3486	icli - 0.0848	0.1439
Recuento de LTCD4+		icls - 5.0964	
<200 células/mm <sup>3</sup>	1.3443	icli - 0.3546	0.6635

\*Modelo de regresión logística

#### IV. 1.8 Variables asociadas con el diagnóstico de la TB en los pacientes SIDA.

##### Resultados del análisis multivariado

Para este análisis se diseñaron dos modelos de regresión logística teniendo en cuenta que las variables: esplenomegalia y hepatomegalia estaban altamente correlacionadas entre sí; por lo tanto se excluyeron de manera alternativa. En ambos casos tuvieron asociación independiente las variables: hemoptisis OR=12.23/12.17, FOD OR=6.74/6.86, sudación nocturna OR=7.78/7.78 y pérdida de peso corporal OR=2.85/2.92, estimando la posibilidad de que el diagnóstico sea TB de estar presente las mismas. Los hallazgos de

linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, no se relacionaron con el diagnóstico de TB. (Tabla 2), (Anexo 18).

Tabla 2. Variables asociadas con el diagnóstico de la TB asociada al SIDA. Resultados del análisis multivariado.

Presencia del síntoma o signo	Odds Ratio *	Intervalo de confianza	Valor de p
Hemoptisis	<b>12.2332</b>	icls - 143.97 icli - 1.0395	<b>0.0465</b>
FOD	<b>6.7491</b>	icls - 17.012 icli - 2.6775	<b>0.001</b>
Sudación nocturna	<b>7.7872</b>	icls - 40.716 icli - 1.4893	<b>0.0150</b>
Pérdida de peso	<b>2.8524</b>	icls - 7.2584 icli - 1.1209	<b>0.0278</b>
Linfadenopatías regionales	10.060	icls - 120.63 icli - 0.8390	0.0685
Hepatomegalia	2.0533	icls - 7.9375 icli - 0.5312	0.2970

\* Modelo de regresión logística, excluyendo el signo esplenomegalia

#### IV. 2 Estudio de dos series de casos.

#### **IV. 2.1 Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los enfermos por series.**

La tabla 3 indica que predominó el sexo masculino de manera significativa en ambos grupos de enfermos: 72.2% y 81.8%. La edad promedio fue de 30.8 años para la serie I y de 33.9 años en el resto ( $p < 0.05$ ). En ambas, la media de tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el diagnóstico de la TB estuvo alrededor de los 4.8 años. El 58.3% de los pacientes de la primera serie y el 57.1% de la serie II estaba definido como enfermos SIDA antes del diagnóstico de TB; sin embargo, fue llamativo que en la serie II el porcentaje de casos que presentó la TB como la primera enfermedad clínica definitiva de SIDA fue superior (64.9%) respecto a la etapa anterior a la TARVAE (48.6%) ( $p < 0.05$ ). También en esta tabla se refleja el estado inmunológico de los pacientes y vemos que la media del recuento de LTCD4+ fue superior en la serie II: 231 células por  $\text{mm}^3$ , pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Con mayor claridad, por estratos del recuento de LTCD4+, fue significativa la favorable situación inmunológica de los enfermos en la serie II, pues el 36.4% tuvo recuentos entre 200 y 499 células respecto al 16.7% en la serie previa a la TARVAE ( $p < 0.05$ ). Por otra parte, el porcentaje de casos con marcada inmunodepresión ( $<$  de 200 células por  $\text{mm}^3$ ) se redujo de 76.4% a 54.5% en la serie II ( $p < 0.05$ ).

Tabla 3. Características clínicas e inmunológicas de los enfermos con TB asociada al SIDA. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004.

Variables		Serie I n = 72		Serie II n=77	
		No.	%	No.	%
Sexo	Masculino	52	72.2*	63	81.8*
	Femenino	20	27.8	14	18.2
Edad	Media / DS	30.83 +/- 8.063 $\phi$		33.91 +/- 9.558 $\phi$	
	Tiempo VIH /TB. (años)	4.82 +/- 2.993		4.84 +/- 3.994	
Estado clínico previo a la TB.	Seropositivo	30	41.7	33	42.9
	Enfermo SIDA	42	58.3*	44	57.1*
	TB. Primera indicadora de SIDA	35	48.6 $\clubsuit$	50	64.9* $\clubsuit$
	Enfermedades indicadoras previas	37	51.4	27	35.1
	Recuento medio de LTCD4+	179.0 +/- 220.6 $\phi\phi$		231.3 +/- 203.9 $\phi\phi$	
	>=500 células	5	6.9*	7	9.1*
	200-499 células	12	16.7* $\clubsuit$	28	36.4* $\clubsuit$
	0-199 células	55	76.4* $\clubsuit$	42	54.5* $\clubsuit$

\*P < 0.05. Para la diferencia de proporciones.  $\phi$ P < 0.05. Para la comparación de medias entre las series.

$\clubsuit$  P < 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series.  $\phi\phi$  P > 0.05. Para la comparación de medias entre las series

#### **IV. 2.2 Evaluación inmunológica de los enfermos de la serie II en relación al estado clínico y el uso de TARVAE antes de la TB**

El anexo 19 muestra que el 63.6% de los casos seropositivos de la serie II tenía un recuento de LTCD4+ entre 200 y 499 células, mientras que en la mayoría de los enfermos SIDA se constató grados extremos de deterioro inmunológico (72.7%). En esta serie, 33 casos estaban con TARVAE antes de la TB (42.9%), sin embargo, en el 72.8% de los tratados el recuento de LTCD4+ era inferior a 200 células, mientras que entre los que no tenían tratamiento antirretroviral esta medición resultó de 200 células ó más en el 59%.

#### **IV. 2.3 Síntomas y signos clínicos de TB por series de casos**

La tabla 4 describe los síntomas y signos clínicos de la TB en las series estudiadas. Se destacaron los síntomas: tos, expectoración, FOD, sudaciones nocturnas y pérdida de peso como los más frecuentes. En ambas series hubo bajos porcentajes de hemoptisis: 9.7% y 3.9%, respectivamente; y amerita señalar la mayor frecuencia de FOD (92.2%), sudaciones nocturnas (64.9%) y disnea (14.3%) en los enfermos de la serie II ( $p < 0.05$ ). Los signos hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías predominaron, particularmente esta última se observó más frecuentemente en los casos diagnosticados luego de extendida la TARVAE en Cuba: 27.3% contra 12.5% ( $p < 0.05$ ).

Tabla 4. Frecuencia de los síntomas y los signos clínicos de TB asociada al SIDA. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004

Síntomas y signos	Serie I n=72		Serie II n=77	
	No.	%	No.	%
Tos	60	83.3	60	77.9
Expectoración	53	73.6	51	66.2
Hemoptisis	7	9.7	3	3.9
Fiebre	7	9.7	0	0
FOD	54	75.0♣	71	92.2♣
Sudaciones nocturnas	28	38.9♣	50	64.9♣
Pérdida de peso	51	70.8	52	67.5
Disnea	3	4.2♣	11	14.3♣
Linfadenopatías regionales	9	12.5♣	21	27.3♣
Hepatomegalia	21	29.2φ	15	19.5φ
Esplenomegalia	20	27.8♣	8	10.4♣

♣ P < 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series. φ P > 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series

#### **IV. 2.4 Infecciones oportunistas mayores padecidas antes de la TB. Global y por series**

Las infecciones oportunistas padecidas antes del diagnóstico de la TB se presentan en el anexo 20, obedeciendo a la PCP: 24.3%, la NTX: 18.9% y la COE: 13.5%, las mayores frecuencias de manera global y por series de casos. Se encontró además, significativas reducciones en la PCP y la neumonía recurrente ( $p < 0.05$ ), así como en la COE, en los casos diagnosticados en la era post TARVAE. De esta forma, la serie I acumuló el 63.1% (70 diagnósticos) de los diagnósticos de infecciones oportunistas mayores y la serie II el resto (36.9%) ( $p < 0.05$ ).

#### **IV. 2.5 Formas clínicas y hallazgos radiológicos de TB por series. Correlación con el recuento de LTCD4+**

La tabla 5 destaca que predominó la localización pulmonar de manera homogénea en ambas series: 79.2% y 75.3%. Fue distintivo el porcentaje de TB diseminada en la serie II (11.7%) con relación a la serie precedente (0%). No se encontró correlación entre las formas clínicas de la TB y el recuento medio de LTCD4+ como indicador de la suficiencia inmunológica de los enfermos.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron: el infiltrado inflamatorio difuso de las bases 36.1% y 18.2%, la afectación mediastinal: 15.3% y 15.6%, la pleural: 11.1% y 13.0% y la radiografía normal en el 16.1 y el 26% para las series I y II, respectivamente. Las formas cavitaria (2.8% y 7.8%) y el infiltrado inflamatorio apical (6.9% y 14.3%) fueron diagnosticadas con mayor frecuencia en la serie II ( $p > 0.05$ ), y como sucedió con las formas clínicas, tampoco éstas estuvieron relacionadas con el recuento medio de LTCD4+.

Tabla 5. Formas clínicas y hallazgos radiológicos de la TB asociada al SIDA. Correlación con el recuento LT CD4+. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004

Formas clínicas	Serie I. N=72			Serie II. N=77		
	No.	%	Media LTCD4+	No.	%	Media LTCD4+
Pulmonar	57	79.2	178*	58	75.3	242*
Extrapulmonar	11	15.3	202*	9	11.7	236*
Miliar	3	4.2	88*	0	0	-
Pulmonar y extrapulmonar	1	1.4	237*	1	1.3	232*
Diseminada	0	0	-	9	11.7♣	154*
<u>Hallazgos radiológicos</u>						
Cavitaria	2	2.8φ	108*	6	7.8φ	223*
Infiltrado inflamatorio apical	5	6.9φ	96*	11	14.3φ	126*
Mediastinal	11	15.3	113*	12	15.6	204*
Infiltrado difuso de las bases	26	36.1♣	153*	14	18.2♣	292*
Infiltrado intersticial difuso	3	4.2	317*	1	1.3	142*
Pleural	8	11.1	126*	10	13.0	218*
Mixta	5	6.9	394*	3	3.9	243*
Sin traducción radiológica	12	16.1φ	251*	20	26.0φ	273*

\* p >0.05 Para la diferencia entre las medias por series. ♣ P < 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series. φ P > 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series

#### IV. 2.6 Características microbiológicas y prueba de la tuberculina por series. Correlación con el recuento de LTCD4+

La tabla 6 evidencia las diferencias en los índices de positividad de la baciloscopia entre las series: 45.8% en la serie I y 28.6% en la serie II, así como del cultivo: 62.4% y 40.8%, respectivamente. La comparación de las medias de LTCD4+ entre los casos

positivos y negativos de estos exámenes resultó significativa en la serie II, siendo inferior el promedio cuando la baciloscopía y el cultivo fueron positivos ( $p < 0.05$ ). El Mantoux fue reactivo en el 18.1% de la serie I y el 32.9% de la serie II ( $p < 0.05$ ), en ambas, el recuento medio de LTCD4+ fue significativamente superior en los pacientes reactivos ( $p < 0.05$ ). Amerita destacar que en la serie II, 13 enfermos (16.9%) tuvieron exámenes cito-histológicos positivos de enfermedad tuberculosa, porcentaje superior a la serie I.

Tabla 6. Características microbiológicas y de la reactividad a la tuberculina. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004

Examen microbiológico	Serie I n=72			Serie II n=77		
	No.	%	Media de LTCD4+	No.	%	Media de LTCD4+
Baciloscopías positivas	33	45.8*	157♣♣	22	28.6*	142♣
Baciloscopías negativas	39	54.2	197♣♣	55	71.4	267♣
• Cultivos positivos	45	62.4*	149♣♣	31	40.3*	161♣
• Cultivos negativos	27	37.5	228♣♣	46	59.7	279♣
Mantoux Reactivos	13	18.1*	403♣	25	32.9*	373♣
Mantoux Anérgicos	50	69.4	109♣	50	65.8	156♣
No realizadas	9	12.5	-	1	1.3	-
Est. cito-histológicos positivos	6	8.3**	-	13	16.9**	-

\* $p < 0.05$  para la diferencia de proporciones entre las series. \*  $p > 0.05$  para la diferencia de proporciones entre las series. ♣  $p < 0.05$  para la diferencia entre las medias por serie ♣♣  $p > 0.05$  para la diferencia entre las medias por serie. • De M. Tb

#### **IV. 2.7 Características microbiológicas y prueba de la tuberculina en relación con el uso de TARVAE antes de la TB. Serie II**

La comparación que se expone en el anexo 21 evidencia que no existió diferencias significativas de las variables clínicas, radiológicas y microbiológicas en los enfermos de la serie II, respecto a la existencia de TARVAE antes del diagnóstico de la TB. Los porcentajes de TB pulmonar (66.7%) y de reactividad a la tuberculina (27.3%) fueron inferiores en los individuos con TARVAE, contrariamente ocurrió en los estudios citohistológicos (24.2%)

#### **IV. 3 Estudio longitudinal**

##### **IV. 3.1 Características demográficas, clínicas e inmunológicas de los enfermos**

El anexo 22 muestra que el 77.1% correspondió al sexo masculino y la media de edad fue de 35 años. El tiempo promedio entre el diagnóstico serológico de la infección por el VIH y la TB resultó 4.9 años y la mediana 4 años. El 54.3% de los casos estaba definido como SIDA antes de la TB y 10 de ellos alcanzaron esta condición por un recuento de LTCD4+ menor a 200 células por mm<sup>3</sup>. La TB fue la primera enfermedad indicadora de SIDA en 25 individuos (71.4%) y una proporción similar (74.3%) había tenido manifestaciones clínicas de ESP.

##### **IV. 3.2 Síntomas y signos clínicos de TB**

Los síntomas y signos más frecuentes resultaron: FOD (94.3%), tos (68.6%), sudación nocturna (68.6%), pérdida de peso (62.8%) y expectoración (51.4%). En 12 casos se encontraron linfadenopatías regionales al examen clínico y cinco experimentaron disnea. La enfermedad fue pulmonar en el 60%, extrapulmonar en cuatro individuos (11.4%) y tuvo criterio de TB diseminada en 10 (28.6%). Cinco enfermos (14.3%) manifestaron el SIRI. (Anexo 23).

### **IV. 3.3 Características radiológicas y microbiológicas de los enfermos con TB**

La baciloscopia alcanzó el 20% de positividad y un 37.1% el cultivo para M. Tb. El examen cito-histológico fue compatible con una enfermedad por micobacteria en 9 casos (25.7%) y hubo reactividad a la tuberculina en 17 (48.6%). La radiografía de tórax resultó positiva en el 68.6%, siendo la localización pleural, mediastinal, el infiltrado inflamatorio de las bases y la forma apical las de mayores frecuencias. (Anexo 24).

### **IV. 3.4 Evaluación de la respuesta clínica a la terapia anti-TB y efectos adversos más frecuentes**

La adherencia al tratamiento anti-TB superó el 90% y sólo en dos casos (5.7%) la baciloscopia se mantuvo positiva luego de un mes de terapia. El 85.7% de los casos se consideró probablemente curado al término del tratamiento, cuatro casos experimentaron recaída (11.4%), tres fracaso terapéutico (8.6%), dos abandonaron la terapia y seis individuos fueron retratados (17.1%). La supervivencia al año del diagnóstico de TB fue 91.4%, tres enfermos se consideraron muertos por TB (8.6%), de los cuales dos tuvieron TB diseminada comprobada en la necropsia. Al cierre del estudio seis fallecieron (17.1%). El 42.9% de los estudiados presentó alguna enfermedad indicadora de SIDA posterior a la TB. (Tabla 7).

El 40% de los casos manifestaron efectos adversos a la terapia anti-TB y de estos 5 (35.7%) tenían TARVAE antes de la TB. Los efectos adversos más frecuentes fueron: citólisis hepática (37.1%), neuropatía periférica (11.4%), bilirrubinemia (11.4%), manifestaciones gastrointestinales (8.6%) e hiperuricemia (8.6%). El rash cutáneo y la hepatitis clínica tuvieron escasa frecuencia (2.9% y 5.7% respectivamente). (Tabla 7).

Tabla 7. Variables de respuesta a la terapia anti-TB, adherencia y efectos adversos.

Cohorte 2003- 2004

Variables	No.	% n= 35
Adherencia a la terapia	32	91.4
Baciloscopia positiva al mes del diagnóstico	2	5.7
Probablemente curado	30	85.7
Recaída	4	11.4
Fracaso terapéutico	3	8.6
Abandono terapéutico	2	5.7
Retratados	6	17.1
Fallecidos por TB	3	8.6
Fallecidos al término de estudio	6	17.1
Vivos al año del diagnóstico	32	91.4
Enfermedad indicadora de SIDA luego de la TB	15	42.9
Enfermos con efectos adversos de la terapia anti-TB	14	40.0
Enfermos con efectos adversos y TARVAE antes de la TB	5	35.7
Gastrointestinales	3	8.6
Rash cutáneo	1	2.9
Neuropáticas periféricas	4	11.4
Citólisis hepática	13	37.1
Hepatitis tóxica	2	5.7
Hiperuricemia	3	8.6
Bilirrubinemia	4	11.4
Otros	5	14.3

#### IV. 3.5 Evolución inmunológica y virológica de los enfermos con TB en relación con variables seleccionadas

El 74.3% de los casos alcanzó más de 200 LTCD4+ en el recuento periférico al año del diagnóstico, en el 57.1% la CVP disminuyó por debajo de 1000 copias/ml y 11 casos tuvieron CVP no detectable al año (31.4%). El 52.6% de los enfermos con TARVAE antes de la TB tenía menos de 200 LTCD4+ /mm<sup>3</sup> cuando se diagnosticó la TB, mientras que en el resto, el 68.8% más de 200 células. (Tabla 8).

Tabla 8. Evolución del recuento de LTCD4+ y la CVP durante el seguimiento. Cohorte 2003-2004

Variables	Diagnóstico		Término del tratamiento		Año del diagnóstico	
	No.	%	No.	%	No.	%
Recuento de LTCD4+ de 200 células o más	20	57.1	25	71.4	26	74.3
CVP < 1000 copias/ml *	7	20.0	15	42.9	20	57.1
CVP no detectable(< 50 copias/ml)	5	14.3	7	20.0	11	31.4
<u>Recuento de LTCD4+ en el diagnóstico de la TB en relación con la terapia TARVAE</u>						
	Anterior a la TB		Posterior a la TB			
< de 200 células xmm <sup>3</sup>	10	52.6	5	31.3		
>= 200 células x mm <sup>3</sup>	9	47.4	11	68.8		

\*p< 0.001 para la diferencia entre las proporciones. % N= 35

Observaciones similares se derivan del anexo 25, que destaca la tendencia ascendente del recuento de LTCD4+ durante el seguimiento. Existieron diferencias significativas de la media respecto a haber experimentado la ESP y tener cultivo positivo, situaciones en las que resultó inferior. También, la mediana de la CVP fue 68 000 copias/ml en el diagnóstico de la TB, 580 copias/ml al término del tratamiento y 170 copias/ml al año del diagnóstico. Fue significativa la diferencia de la media de la CVP entre vivos y fallecidos 15357/265282 copias/ml, respectivamente (Anexo 26).

#### **IV. 3.6 Evolución inmunológica y virológica de los enfermos con TB en relación con el momento de iniciada la TARVAE**

La tabla 9 indica que el 100% de los enfermos con recuento de LTCD4+ inferior a 200 células al término del tratamiento anti-TB y el 83.3% al año, recibió TARVAE previo a la TB; sin embargo, entre los casos con recuento superior a 200 al año, los porcentajes se distribuyeron por igual respecto a la existencia de TARVAE antes de la enfermedad (46.7%/53.8%). Fue significativo que el 90% de los casos que no redujeron la CVP por debajo de 1000 copias/ml al término del tratamiento anti-TB tenía TARVAE con anterioridad a la TB. Aunque en las mediciones realizadas al año el 81.8% de los casos con CVP no detectable se agruparon en los que comenzaron la TARVAE posterior al diagnóstico de la TB y el 70% de los que la CVP superó las 50 copias/ml pertenecieron al grupo de los tratados con TARVAE previo a la TB ( $p < 0.05$ ), el porcentaje de casos con  $CVP < 1000$  copias fue semejante entre ambos grupos (50%).

#### **IV. 3.7 Evaluación de la mortalidad en relación con variables seleccionadas**

En el anexo 27 resultó significativa la asociación entre haber padecido la TB sin precedentes de otras enfermedades indicadoras de SIDA (79.3% de los vivos y 33.3% de

los fallecidos) ( $p < 0.05$ ); así como el 100% de los fallecidos enfermaron por alguna condición indicadora de SIDA posterior a la TB, respecto al 31% de los vivos ( $p < 0.05$ ).

Tabla 9. Evolución del recuento de LTCD4+ y la CVP durante el seguimiento en relación con la terapia antirretroviral. Cohorte 2003-2004

Variables	Terapia antirretroviral antes de la TB		Terapia antirretroviral posterior a la TB	
	No.	%	No.	%
<u>Recuento de LTCD4+ al término del tratamiento</u>				
< 200 células x mm <sup>3</sup> *	8	100.0	0	0
= > 200 células x mm <sup>3</sup> *	10	40.0	15	60.0
<u>Recuento de LTCD4+ al año del diagnóstico</u>				
< 200 células x mm <sup>3</sup>	5	83.3	1	16.7
= > 200 células x mm <sup>3</sup>	12	46.2	14	53.8
<u>CVP al término del tratamiento</u>				
No detectable	2	28.6	5	71.4
Detectable	13	72.2	5	27.8
< 1000 copias x ml *	6	40.0	9	60.0
= > 1000 copias x ml *	9	90.0	1	10.0
<u>CVP al año de diagnóstico</u>				
No detectable*	2	18.2	9	81.8
Detectable *	14	70.0	6	30.0
< 1000 copias x ml	10	50.0	10	50.0
= > 1000 copias x ml	6	54.5	5	45.5

$p < 0.05$  para la diferencia entre proporciones. % horizontales respecto a las categorías de la terapia antirretroviral

#### **IV. 4. Estudio de supervivencia**

##### **IV. 4.1 Características demográficas y clínicas de los enfermos con TB. Porcentajes de fallecimientos por categorías**

El anexo 28 muestra que de la totalidad de enfermos, 72 se diagnosticaron en el periodo pre TARVAE (43.1%) de los que el 77.8% había fallecido al término del estudio, 95 casos pertenecieron al periodo post TARVAE (56.9%) y el 23.2% había fallecido al cierre ( $p < 0.01$ ). El 77.8% del total correspondió al sexo masculino; sin embargo, el porcentaje de mujeres fallecidas fue significativamente superior (62.2%) ( $p < 0.05$ ). Del total de individuos que estaban definidos como SIDA antes del diagnóstico de la TB falleció el 55.6%, respecto al 33.8% de los que no tenían esta categoría ( $p < 0.01$ ). La TB fue la primera entidad indicadora de SIDA en 98 casos, de los cuales el 28.6% murió al finalizar la investigación. De los casos que previamente presentaron alguna condición indicadora el 72.5% falleció ( $p < 0.01$ ). El 100% de los que enfermaron de COE, el 70% de los que se les diagnosticó PCP ( $p < 0.01$ ), y el 76.2% de los que tuvieron NTX previo a la TB murieron ( $p < 0.05$ ). El 39.5% de la serie presentó alguna enfermedad indicadora luego de de la TB, con un 71.2% de mortalidad. Predominó la localización pulmonar (74.3%) y de estos el 50% murió al culminar el estudio. De los casos con formas no pulmonares el 37.2% falleció ( $p > 0.05$ ).

##### **IV. 4.2 Características inmunológicas, radiológicas, microbiológicas y reactividad a la tuberculina de los enfermos con TB. Porcentajes de fallecimientos por categorías**

El recuento de LTCD4+ en el momento del diagnóstico fue inferior a 200 células x mm<sup>3</sup> en 106 enfermos (63.5%), particularmente en este grupo el 61.3% falleció respecto al 21.3% en el resto ( $p < 0.01$ ). En el 79.6% de los casos hubo traducción radiológica atribuible a la TB y el 20.4% presentó TB radiológicamente negativa, los porcentajes de mortalidad para

estos grupos resultaron similares (48.1% / 41.2%). El diagnóstico de la TB se basó en la positividad de la baciloscopia en el 35.9% de los enfermos y tuvo comprobación por cultivo en el 52.7%. Los porcentajes de fallecidos para estas categorías resultaron 63.3 y 56.8%, respectivamente, significativamente superiores a las categorías negativas. Existió anergia a la tuberculina en el 62.9% siendo en estos mayor la frecuencia de fallecimientos (57.1%) ( $p < 0.01$ ). (Anexo 29).

#### **IV. 4.3 Evaluación de la mortalidad en relación con variables clínicas e inmunológicas seleccionadas**

Al cierre de la investigación 78 enfermos fallecieron, el 71.8% perteneció a la era pre TARVAE y el 28.2% al periodo posterior a la generalización de la terapia para el SIDA. Del total de fallecidos por TB (39), el 82.1% se diagnosticó en la etapa pre TARVAE. El 20.5% de los muertos al culminar el estudio falleció en los primeros tres meses del diagnóstico de la TB, el 34.6% a los seis meses y el 61.5% había fallecido al año ( $p < 0.001$ ). De modo semejante, el 77.1% de los fallecidos al año del diagnóstico se agrupó en el periodo que precedió a la TARVAE, respecto al 22.9% en el posterior. Luego de realizar este análisis calculando el número de fallecidos por 100 personas-años de observación, resultó significativo 36.1 contra 12.5 fallecidos en las etapas pre y post TARVAE, respectivamente

No hubo diferencia significativa entre las medias de edad (33.6 / 31.3 años) y de tiempo entre el diagnóstico de VIH y la TB (5.1/ 4.9 años) para vivos y fallecidos. No obstante, el promedio de LTCD4+ resultó significativamente inferior en los fallecidos (137 contra 272 células x  $\text{mm}^3$ ) ( $p < 0.001$ ) (Tabla 10).

Tabla 10. Mortalidad según etapa del diagnóstico, momento de fallecimiento, edad, recuento de LTCD4+ y tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB

Variables	Etapa en la que se diagnosticó la TB							
	Pre TARVAE		Post TARVAE		Total			
	No.	%	No.	%	No.	%		
Vivos al término del estudio*	16	18.0	73	82.0	89	100.0		
Fallecidos al término del estudio*	56	71.8	22	28.2	78	100.0		
Fallecidos por TB*	32	82.1	7	17.9	39	100.0		
Fallecidos al año del diagnóstico de la TB	37	77.1	11	22.9	48	100.0		
# Fallecidos por 100 personas-años de observación Enfermedades indicadoras luego de TB		36.1		12.5				
Total de fallecidos							<u>3 meses</u>	<u>6 meses</u>
							<u>9 meses</u>	<u>12 meses</u>
N= 78*	16	20.5	27	34.6	37	47.4	48	61.5
		<u>Media de edad**</u>		<u>Media de LTCD4+</u>		<u>Media de tiempo VIH/ TB**</u>		
Vivos	33.6 DS +/-8.93		272 DS +/-236		5.1 DS+/-4.0			
Fallecidos	31.3 DS+/-8.21		137 DS +/- 137		4.9 DS+/-3.4			

\*p< 0.001 para la diferencia entre proporciones. \*\* p>0.05 para la diferencia entre medias. • p< 0.001 para la diferencia entre medias

#### IV. 4.4 Análisis de supervivencia. Variaciones de la función de supervivencia acorde con variables clínicas seleccionadas y el recuento de LTCD4+

La figura 1 representa la función de supervivencia según Kaplan-Meier de forma global, la mediana de supervivencia fue 41 meses (IC 95%= 20-62 meses).

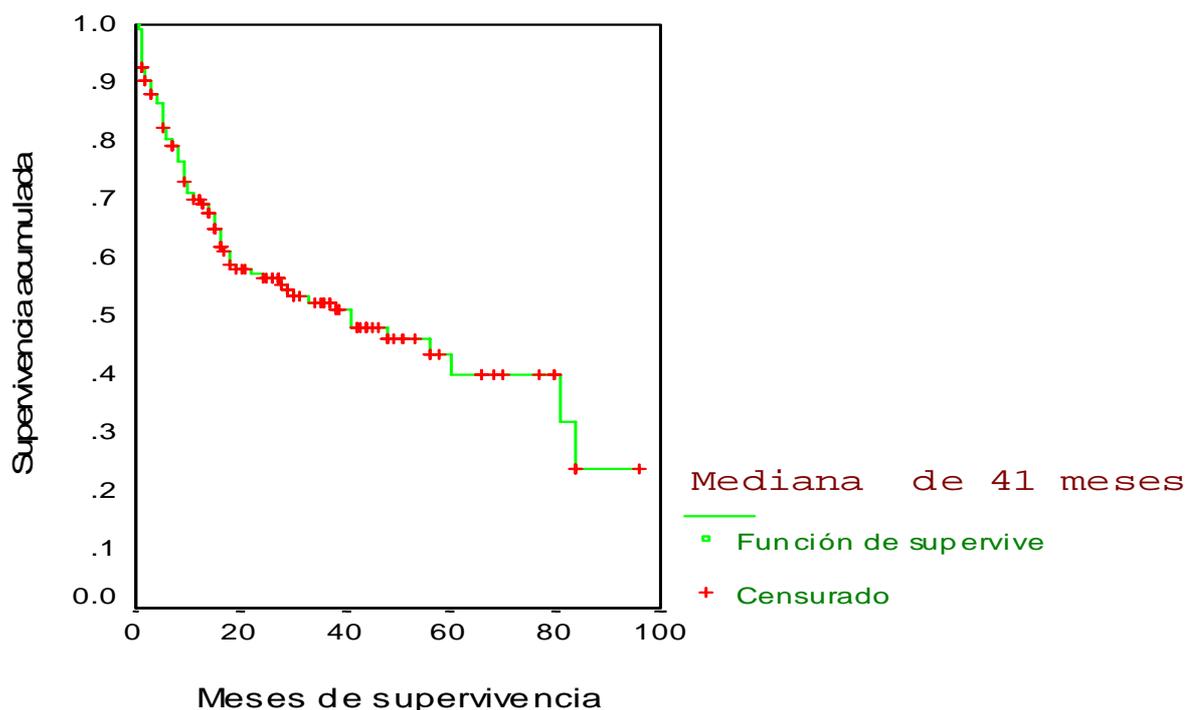


Figura 1. Función de supervivencia según Kaplan-Meier. 167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005. + Las cruces indican los enfermos vivos (censurados)

Fue significativa la diferencia entre las curvas de supervivencia para las etapas pre y post TARVAE, en el primero la mediana fue 10 meses (IC 95%= 4-16) para el resto la mediana no pudo analizarse pues más del 50% de los casos estaba vivo al final del estudio. (Figura 2).

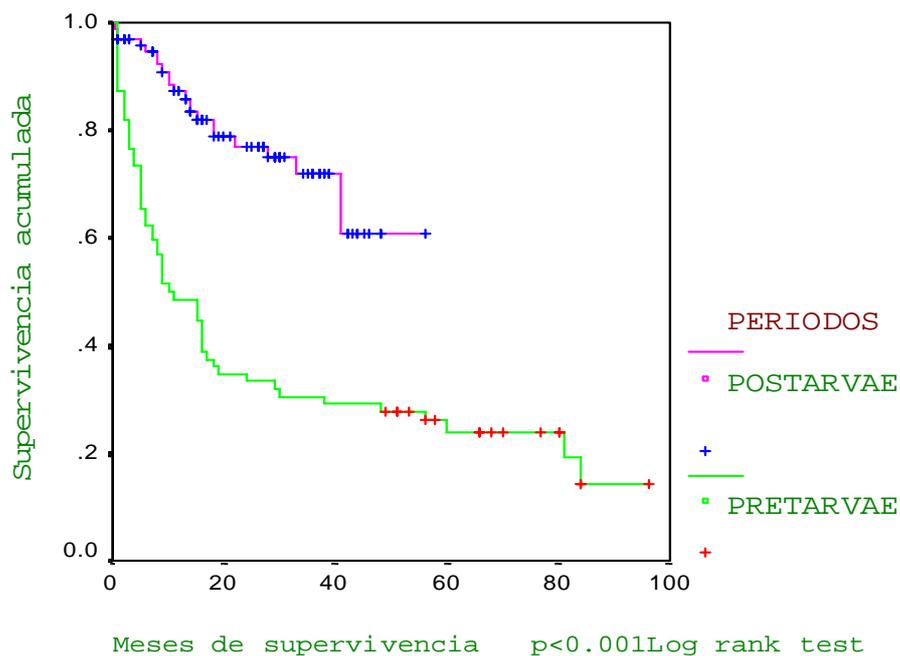


Figura 2. Función de supervivencia según Kaplan-Meier por etapas pre y post TARVAE.

167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005

También tuvieron una distribución inferior los casos con menos de 200 LTCD4+ (mediana 17 contra 84 meses) ( $p < 0.0001$ ), los que presentaron COE previo a la TB (mediana 5 contra 56 meses) ( $p < 0.0001$ ), y aquellos que no padecieron la TB como primera enfermedad indicadora de SIDA (mediana 11 contra 84 meses) ( $p < 0.0001$ ). (Anexos 30-32). Además, la distribución de la función de supervivencia mostró diferencias significativas entre las categorías de las variables: sexo, estado clínico previo a la TB, PCP y NTX antes de la TB, y los resultados de la baciloscopía, el cultivo y la prueba de Mantoux.

#### IV. 4.5 Análisis multivariado para identificar las variables asociadas con la mortalidad.

La tabla 11 expone los resultados de la regresión de Cox, a partir de las variables que en el análisis bivariado se asociaron con la mortalidad. Se relacionaron de forma independiente con la posibilidad de morir las siguientes: diagnóstico de TB en el periodo pre TARVAE

(Exp B= 2.94) ( $p<0.001$ ), no ser la TB la primera enfermedad indicadora de SIDA(Exp B= 3.30) ( $p<0.05$ ), haber padecido de COE antes de la TB (Exp B= 2.65) ( $p<0.01$ ) y un recuento de LTCD4+< de 200 células al diagnosticarse la enfermedad (Exp B= 2.70) ( $p<0.01$ ).

Tabla 11. Resultados del análisis de múltiples variables de Cox en la predicción del riesgo de fallecimiento en 167 enfermos con SIDA y TB

Variable	Categoría de riesgo*	Riesgo de fallecer (Exp B)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Etapa de diagnóstico	Pre TARVAE	<b>2.94</b>	1.69-5.11	<b>0.0001</b>
Sexo	Femenino	1.43	0.84-2.41	0.1786
Estado clínico previo a la TB	SIDA	0.54	0.18-1.58	0.2652
TB. 1 <sup>ra</sup> enfermedad indicadora	No	<b>3.31</b>	1.15-9.54	<b>0.0264</b>
Enf. indicadora luego de la TB	Sí	1.06	0.62-1.80	0.8104
COE previo a la TB	Sí	<b>2.65</b>	1.36-5.17	<b>0.0042</b>
PCP previo a la TB	Sí	0.96	0.51-1.81	0.9170
NTX previo a la TB	Sí	0.78	0.40-1.51	0.4756
Recuento de LT CD4+	<200cel	<b>2.70</b>	1.37-5.32	<b>0.0040</b>
Baciloscopia	Positiva	1.40	0.79-2.48	0.2400
Cultivo	Positivo	1.13	0.63-2.04	0.6664
Prueba de tuberculina (Mantoux)	Anérgica	0.79	0.32-1.97	0.6261

\* Categorías de referencia: periodo post TARVAE, sexo masculino, no-SIDA, TB primera indicadora de SIDA, no-episodio de COE, NTX, PCP, LTCD4+ > 200 baciloscopia y cultivo negativos, Mantoux reactivo

Este análisis se realizó con el grupo de enfermos diagnosticados en el periodo post TARVAE, y las variables asociadas de forma independiente con el riesgo de morir fueron: estar definido como enfermos SIDA antes de la TB (Exp B= 5.63) ( $p<0.05$ ) y padecer enfermedades indicadoras de SIDA posterior a la TB (Exp B= 3.36) ( $p<0.05$ ). La ausencia de TARVAE al diagnosticarse la TB no se asoció con la mortalidad (Exp B= 2.61) (0.92-7.39) ( $p>0.05$ ). (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados del análisis de múltiples variables de Cox en la predicción del riesgo de fallecimiento en 95 enfermos con SIDA y TB etapa post TARVAE

Variable	Categoría de riesgo*	Riesgo de fallecer (Exp B)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Estado clínico previo a la TB	SIDA	<b>5.63</b>	1.34–23.66	<b>0.0183</b>
Enf. indicadora luego de la TB	Sí	<b>3.36</b>	1.28–8.84	<b>0.0137</b>
Recuento de LT CD4+	<200cel	2.22	0.67–7.32	0.1868
Cultivo	Positivo	1.21	0.46–3.13	0.6903
TARVAE	No	2.61	0.92–7.39	0.0695

\* Categorías de referencia: no-SIDA, ausencia de enfermedad indicadora de SIDA posterior a la TB, LTCD4+ > 200, cultivo negativo, existencia de TARVAE

## **CAPITULO V. DISCUSION**

## **V. DISCUSION**

### **V. 1 Estudio de casos y controles**

La distribución de los pacientes estudiados según el sexo mostró predominio del sexo masculino, que superó el 70% para casos y controles. Se trató de adultos jóvenes de manera global, la media de edad para los casos fue de 30 años sin diferencias significativas respecto a los controles. Tales observaciones respecto a sexo y edad la han reportado otros autores dentro y fuera de Cuba (24,178,194-196).

Las situaciones clínicas previas al diagnóstico de la TB permiten una aproximación a la progresión de la infección/enfermedad por el VIH, y revisten gran utilidad sobretodo en los países donde el recuento de LTCD4+ y las determinaciones de la CVP son imposibles de realizar. Alrededor del 60% de los enfermos con TB estaba clasificado como SIDA y fue significativo además, que el 71.1% de los pacientes que padecieron alguna forma de infección oportunista correspondió a este grupo. Estas cifras permiten reflexionar, que los casos estudiados se diagnosticaron como enfermos polimórbidos y generalmente con una enfermedad avanzada por el VIH. La bibliografía revisada estima, que entre el 16 y el 30 % de casos con TB están definidos SIDA antes de la enfermedad tuberculosa, el porcentaje de la serie cubana se aparta de lo registrado (107).

Las infecciones oportunistas prevalecen como las causas más importantes de enfermedad y muerte en los pacientes con SIDA, y aunque algunos autores estiman un decrecimiento en su frecuencia luego del advenimiento TARVAE y de los esquemas de profilaxis primaria (197); ciertas entidades como la PCP, las micosis sistémicas y las infecciones bacterianas, mantienen importancia en la morbimortalidad asociada al SIDA (198). Fue evidente en el estudio la mayor frecuencia de infecciones oportunistas mayores en los pacientes con TB respecto a los controles, elemento que en conjunción a lo discutido con anterioridad,

argumenta el deterioro clínico de estos pacientes. La PCP, la NTX, la COE y la neumonía recurrente fueron en orden de frecuencia las más importantes, acorde con la literatura revisada. (178,197,199,200).

En la revisión bibliográfica se hizo énfasis en los atributos clínicos de la TB desde las descripciones iniciales de la enfermedad. Los términos “ptisis pulmonar” y “peste blanca”, se basaron en la consunción y la apariencia pálida de los enfermos que sufrían TB. Como se ha mencionado, la coepidemia de SIDA y TB ha motivado cambios en los patrones clínicos de la enfermedad, fundamentados en las alteraciones de la respuesta inmune celular, las aberraciones de los mecanismos patogénicos y probablemente las infecciones múltiples que padecen estas personas; de tal manera, que los signos clínicos de la TB son más variados y menos específicos (201,202).

En este estudio los enfermos de TB presentaron tos persistente y expectoración en proporciones semejante a los controles, estos a su vez, fueron los síntomas más frecuentes. La FOD, la sudación nocturna y la pérdida de peso corporal prácticamente fueron exclusivas de los pacientes con TB. Como se esperaba, la hemoptisis no resultó usual, en relación con la escasa cavitación y necrosis tisular que experimentan las lesiones pulmonares en los pacientes con SIDA y TB (136,146,178). La disnea fue un signo o síntoma poco frecuente en los casos respecto a los controles, de los cuales el 39.1% lo presentó. El mismo tiene mayor connotación en la TB con lesiones pulmonares extensas, predominantemente intersticiales, o cuando la enfermedad conomita con otras situaciones como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y particularmente en el SIDA, asociada a varias infecciones oportunistas con participación pulmonar (1,35). Por otra parte, un grupo de los pacientes incluidos en los controles padeció PCP, enfermedad que tiene la disnea como manifestación cardinal (196,199). La

afectación del sistema mononuclear-fagocítico se caracterizó en un porcentaje no despreciable de los casos, por adenopatías y hepatoesplenomegalia; de manera proporcional a la afección de M. Tb por esta parte del sistema inmunológico, más evidente en las formas extrapulmonares y diseminadas (125,203).

La situación inmunológica fue diferente entre los casos y los controles, en concordancia con argumentos previos la media del recuento de LTCD4+ en los enfermos con TB fue 179 células y el 76.4% de los mismos tuvo menos de 200 células por  $\text{mm}^3$ . La diferencia fue significativa entre los casos y los controles para esta variable, y de manera global, el 62.2% de los pacientes incluidos en el estudio tuvo menos de 200 células por  $\text{mm}^3$ . Este resultado discrepa de lo planteado en la literatura consultada, la cual aporta observaciones contradictorias respecto a esta medición, algunas, incluida una observación a partir de los primeros casos diagnosticados en Cuba, mostraron medias de LTCD4+ superiores (35,178,204). Sin embargo, un número importante de investigaciones documenta grados avanzados de deterioro inmunológico asociados a la enfermedad tuberculosa (24,195,196,205). Esta tendencia internacional, se ha convertido en una evidencia más visible en las naciones de alta prevalencia del VIH, donde la TB es hiperendémica y la terapia para el SIDA está limitada aún.

Quizás el momento más reflexivo de este estudio obedeció al análisis de asociación entre las variables comentadas y la TB desde dos ángulos complementarios: el desarrollo de la enfermedad tuberculosa en el paciente VIH/SIDA, y la probabilidad de diagnosticar la enfermedad basado en la importancia predictiva de un grupo de síntomas y signos, afines a varias dolencias oportunistas en el SIDA.

El análisis bivariado indicó que la probabilidad de enfermar por TB fue significativamente mayor cuando el paciente era enfermo SIDA previamente, había padecido de PCP, NTX,

COE, y tenía un bajo recuento de LTCD4+. Luego de aplicar la regresión logística, sólo el antecedente de COE implicó una probabilidad de 10.4 para el desarrollo de la TB en el paciente VIH/SIDA. El resto de las infecciones oportunistas no estuvieron asociadas de forma independiente, tampoco el recuento de LTCD4+ menor de 200 células.

Varias investigaciones de diseño descriptivo, han tratado de relacionar la enfermedad avanzada por el VIH con la posibilidad de desarrollar la TB, pero sólo dos estudios controlados, uno de casos y controles (206) y otro de cohorte (207), indicaron que esta variable estuvo independientemente asociada con el riesgo de TB en el paciente VIH. El estudio de El-Sohl et al. mostró que tener menos de 200 LTCD4+ es un fuerte predictor de TB activa en los enfermos con SIDA (208). En Minas Gerais, Brasil, de Castro Toledo et al. desarrollaron un estudio con un diseño semejante a esta investigación usando las variables: ARC, historia previa de neumonía, hospitalizaciones anteriores y recuento de LTCD4+; encontrando como variable asociada el antecedente de ARC, tampoco el recuento de LTCD4+ se relacionó con el desarrollo de la TB (209).

El hecho de que el análisis multivariado no identificó la inmunodepresión severa, como condición que implica mayor probabilidad de enfermar por TB, no debe conllevar a que se le reste valor a esta medición, que históricamente ha establecido las pautas de diagnóstico y profilaxis de las infecciones oportunistas en el SIDA. Las diferencias significativas que existieron entre los enfermos con TB y los controles son un argumento de su importancia. La ausencia de significación estadística en el análisis con múltiples variables no debe limitar la relevancia clínica de esta variable.

La evaluación clínica del enfermo debe ser individualizada e integral, y el recuento de LTCD4+ puede aportar argumentos a las complejas decisiones médicas que ameritan estos pacientes. Tal vez, el concurso de estudios prospectivos en los que esta variable pueda ser

controlada en su precedencia temporal, permita conocer con mayor nitidez, en qué medida la depresión inmunológica que ataña a los pacientes con SIDA y TB es sólo causa, sólo efecto, o más bien el resultado de la interacción patogénica de ambos microorganismos.

Los síntomas y signos se han utilizados en modelos de predicción de enfermedades, a través del cálculo de los valores predictivos, la sensibilidad y la especificidad de los mismos. En la serie presentada la hemoptisis (OR=12.2), la FOD (OR=6.7), la sudación nocturna (OR=7.7) y la pérdida de peso (OR=2.8), fueron las variables de significativa asociación con el diagnóstico de la TB. La expresión clínica de la enfermedad, aún en presencia del SIDA, se correspondió con una clásica enfermedad granulomatosa crónica, sin limitar el valor diagnóstico de los síntomas y signos tradicionales (35,210).

La serie presentada se conformó antes de la introducción de la TARVAE en Cuba, lo que permitió estudiar individuos profundamente inmunodeficientes. En este contexto, la expresión clínica de la TB puede modificarse y asociarse a otras enfermedades que comparten síntomas similares, haciendo que los mismos pierdan especificidad (211,212). Sin embargo, los resultados permiten concluir que en el paciente SIDA cubano, los síntomas clásicos de la TB ayudan al diagnóstico. A diferencia de lo reportado en otras regiones, en Cuba, la TB asociada al SIDA no se caracteriza por exuberante atipicidad.

Sin minimizar el enfoque clínico de la investigación, es muy probable que el denominador de estas observaciones radique en la eficacia del PNCT, el diagnóstico precoz de la enfermedad y el adecuado abordaje terapéutico de los enfermos, aspectos que aún en el contexto del SIDA, ayudan a frenar la aparición de las formas extrapulmonares y diseminadas, los casos crónicos y resistentes.

#### **IV. 2 Estudio de dos series de casos**

Este estudio comparó las características de dos series de enfermos con SIDA y TB conformadas en dos momentos diferentes en la historia de la epidemia del SIDA en Cuba, correspondientes al periodo anterior a la generalización de la TARVAE y posterior a este suceso. En la serie I sólo nueve enfermos tenían tratamiento antirretroviral, de forma no sistemática y sin criterios de TARVAE (12.5%); 33 enfermos en la serie II (42.9%) estaban con TARVAE antes del diagnóstico de la TB.

Los enfermos fueron individuos jóvenes y en su mayoría del sexo masculino, como ha quedado demostrado en múltiples estudios nacionales e internacionales (107,178). Existió superioridad de la edad en la serie II, aspecto que pudo estar relacionado con el impacto positivo de la TARVAE en la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos.

En ambas series el tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB fue semejante: 4.8 años, indicando el tiempo promedio en los enfermos cubanos con independencia del periodo estudiado. Un estudio realizado por Van Asten et al. , en varios países europeos, demostró que el riesgo de TB varía con el tiempo de infección por el VIH, y señaló que el mayor riesgo es relativamente temprano, entre cuatro y seis años luego de la seroconversión (213). Girardi et al. documentaron en dos series de casos, antes y después de introducida la TARVAE, que la TB se diagnosticó en los primeros dos meses de diagnosticada la infección por el VIH en el 7% y el 33% de ambas series respectivamente, lo que diverge de la observación cubana (20).

El diagnóstico de SIDA antes de la TB ha sido valorado en múltiples investigaciones como indicador de deterioro clínico e inmunológico de los enfermos. Este estudio mostró semejante porcentaje para esta variable en las dos series, superior al 57%. La literatura consultada tiene resultados muy variables: Girardi et al. reportaron SIDA clínico en el

16.4% de los casos antes de la TB (107), frecuencias discretamente superiores encontraron Dean et al. (21%) (110) y Canueto-Quintero et al. (23%) (144). Por su parte, Hung et al en Taiwan, estudiaron 125 enfermos VIH con TB y el 100% estaba definido como SIDA antes del diagnóstico de la misma (214). Muy relacionado con lo anterior se evidenció una significativa diferencia entre las series, respecto a padecer la TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, documentándose esta condición en el 64.9% de los pacientes de la serie II respecto a 48.6% en la serie anterior a la TARVAE. Girardi et al. , cuando estudiaron dos grupos de casos (antes y después de TARVAE) en Roma, Italia con un diseño similar al cubano, obtuvieron mayores porcentajes, con superioridad en los casos diagnosticados luego de la TARVAE (58% y 78%), respectivamente (20).

El resultado antes discutido, aunque no se puede atribuir absolutamente a la TARVAE, indicó que los enfermos diagnosticados en la etapa posterior a su generalización presentaban condiciones clínicas más favorables que el resto.

La suficiencia inmunológica de los casos fue evaluada mediante el recuento de LTCD4+, y aunque la media de este parámetro no fue significativamente superior en la serie II, cuando se agruparon los enfermos por estratos, hubo significativa reducción del porcentaje de casos con inmunodepresión avanzada (menos de 200 células por  $\text{mm}^3$ ) en esta serie. Así ocurre en los escenarios de los países con acceso a la terapia antirretroviral, entre los cuales se encuentra Cuba, y coincide con lo reportado por varias investigaciones (20,107,110,214).

Con paralelismo a la situación inmunológica de los casos en la serie II, se observó dramática reducción en la frecuencia de las principales infecciones oportunistas, de modo que esta serie sólo agrupó el 36.9% del total de las infecciones diagnosticadas. La observación anterior concuerda con la literatura revisada (17,27,33,215).

A pesar que en las series estudiadas, el porcentaje de enfermos SIDA y el tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB fueron semejantes, indicando proporcional evolución temporal de la infección y sus devastadoras consecuencias, los resultados indicaron mejor suficiencia de la inmunidad celular en la serie II. Tal aspecto, probablemente estuvo relacionado con el diagnóstico temprano de los casos más que con el efecto de la TARVAE, pues fue evidente que el mayor porcentaje de los que casos no definidos como SIDA en el momento de la TB tuvo 200 LTCD4+ o más en ausencia de terapia.

Estos puntos de vista se describen, considerando las conocidas limitaciones del recuento de LTCD4+ como indicador de suficiencia de la inmunidad celular, sobretodo si se realiza en presencia de una enfermedad como la TB, alistada entre las causas de depresión selectiva de este grupo celular (115).

Se ha descrito previamente la escasa especificidad de los síntomas y signos clínicos de la TB en el contexto del SIDA. En ambas series se destacaron por su frecuencia los síntomas clásicos de la enfermedad, llamando la atención la frecuencia de la FOD, la sudación nocturna y la disnea, superiores en la serie II. Este resultado pudo estar relacionado con la reconstitución inmunológica de los enfermos y su asociación con formas extremadamente sintomáticas de la TB en pacientes tratados con antirretrovirales (17,215,216). Particularmente la disnea, que se registra como un síntoma representativo de la PCP (217), se describió en el 14.3% de los enfermos de la serie II. De modo similar, y probablemente en relación con la reconstitución inmunológica, la frecuencia de la linfadenopatía fue significativamente superior en los casos diagnosticados luego de la introducción de la TARVAE, hallazgo similar al de Hung et al., quienes destacaron la elevada frecuencia de la linfadenitis como localización extrapulmonar de la TB en la era de la TARVAE (214).

Con la emergencia de la pandemia del SIDA se ha incrementado dramáticamente la frecuencia de la TBEP (1,21), y varios estudios señalan su asociación con el grado de compromiso de la inmunidad (218,219). En ambas series estudiadas predominó la localización pulmonar de forma similar a estudios previos en Cuba (178,220), permitiendo afirmar, que el SIDA en Cuba no ha sobredimensionado la aparición de formas extrapulmonares de la enfermedad. La identificación de nueve enfermos con TB diseminada en la serie II amerita estudios posteriores, pues no quedó claro en el presente. Tampoco se encontró correlación entre el recuento promedio de LTCD4+ y las formas clínicas de la enfermedad, observación que diverge de lo señalado por múltiples investigadores internacionales, quienes además encontraron elevados porcentajes de localizaciones extrapulmonares, así como de coexistencia de TBP y TBEP: Dean et al. 49.5% de TBEP y de estos el 73% como enfermedad diseminada (110), Lee et al. 50% de TBP y TBEP (216), Leonard et al. 15% de TBEP y 25% de ambas localizaciones (22).

Desde los inicios de la década de los 90 del pasado siglo existen reportes de la atipicidad radiológica atribuible a la TB en individuos con SIDA. Tales hallazgos se caracterizan por menos consolidación, menos afectación apical y mayor frecuencia de los infiltrados miliar y basal, así como de la localización mediastinal y pleural, todos correlacionados con el estado inmunológico del enfermo (221,222). Las observaciones de este trabajo concuerdan con otras realizadas anteriormente en Cuba y el mundo (178,213,220,223); sin embargo, difieren por la ausencia de correlación con el recuento promedio de LTCD4+. En la serie II, la frecuencia de hallazgos de cavitación y localización apical, ambos típicos de la TB en el enfermo inmunocompetente, fue superior a la serie I, pudiendo guardar relación con la situación inmunológica antes de la TB y en cierta medida con los efectos de la TARVAE. Girardi et al. evidenciaron patrones radiológicos típicos en el 45% de los casos con SIDA y

TB diagnosticados luego de implementada la TARVAE en Italia, respecto al 25% en la etapa previa (20). Tres cohortes de enfermos SIDA con TB conformadas en tres momentos diferentes en los EUA, demostraron hallazgos radiológicos similares no relacionados con la introducción de la terapia para la infección por el VIH (22).

La afectación cavitaria, a pesar de su escasa documentación en la TB asociada al SIDA, ayuda a distinguir la enfermedad entre otras enfermedades oportunistas que comprometen el pulmón (159,213,217).

Las características microbiológicas fueron diferentes entre las series, básicamente dependientes de la reducción en los índices de positividad de la baciloscopía y el cultivo del esputo en la era posterior a la TARVAE en Cuba. Además, existió contradictoria correlación con el estado inmunológico de los enfermos de esta serie, pues la media de LTCD4+ fue superior entre los casos con estos exámenes negativos. Realmente, en el contexto de la investigación no es posible una clara explicación para este hallazgo, que en algunos aspectos diverge de lo planteado en la literatura consultada (1,146,223,224).

La naturaleza paucibacilar de la TB en el enfermo SIDA ha repercutido en las elevadas tasas de baciloscopía y cultivo de esputo negativos (225). Aún en los países en los que se ha introducido la TARVAE, la TB sin comprobación microbiológica es una amenaza aunada a la inmunodeficiencia (146,225).

En la serie II, esta reducción pudo depender del incremento de los diagnósticos realizados por estudios histopatológicos y citológicos, fundamentalmente de las linfadenopatías, localización extrapulmonar que se incrementó respecto al periodo precedente. También, las limitaciones de la baciloscopía ya comentadas en la revisión, aunadas a aspectos propios de los individuos infectados por el VIH como: calidad y funcionalidad de los granulomas, restauración inmunológica parcial no siempre extendida al fenotipo y la función de las

células efectoras, etc., pudieron relacionarse con el fundamento de los paradójicos índices de negatividad de la baciloscopia y el cultivo del esputo.

La sensibilidad de la prueba de la tuberculina disminuye en fuerte asociación con la depresión de la inmunidad mediada por células, de manera que, entre el 30 y el 50% de los individuos coinfectados por VIH y M. Tb tienen un resultado positivo (35,225). En la investigación presentada resultó significativamente superior el porcentaje de pruebas de Mantoux reactivas en la serie II (32.9%), y en ambos grupos de enfermos, la anergia a la tuberculina estuvo asociada con bajos recuentos de LTCD4+. Resultado similar obtuvieron Lado-Lado et al. en España (219). Un estudio de 600 individuos tempranamente infectados por el VIH demostró anergia en el 80.5%, asociada con menos de 200 LTCD4+ (226). El presente trabajo indicó, que la frecuencia de reactividad a la tuberculina en la serie II estuvo condicionada por mayor suficiencia inmunológica de los enfermos.

El hecho de que no existieron diferencias significativas en las características clínicas, radiológicas y microbiológicas de los casos en la serie II, respecto a la tenencia de TARVAE antes del diagnóstico de la TB, y considerando, que un grupo no despreciable de individuos tenía un recuento de LTCD4+ de 200 células o más en ausencia de terapia, permite enjuiciar cierta recuperación inmunológica de los enfermos atribuible a la TARVAE. Esta mejoría posibilitó en estos casos, un comportamiento similar a aquellos sin terapia y mejor estado de la inmunidad celular.

De esta forma se caracterizaron dos series de casos con SIDA y TB diagnosticados antes y después de generalizada la TARVAE en Cuba. Las principales diferencias se relacionaron con un mejor estado de la inmunidad celular de los enfermos, reducción de la frecuencia de infecciones oportunistas mayores antes de padecer la TB y aumento del número de individuos con reactividad a la tuberculina en la serie II. También se observaron cambios

en las características radiológicas que pudieran indicar mejor suficiencia inmunológica de los enfermos de la serie post TARVAE. En este grupo fue también distintiva la reducción de los índices de positividad de la baciloscopia y el cultivo del esputo. Los resultados indican, que independientemente de la favorable situación inmunológica de los enfermos en la serie II antes del diagnóstico de la TB, la TARVAE ha favorecido la competencia inmunológica de los enfermos y por ende, ha motivado cambios en las características clínicas y diagnósticas de la TB.

### **V. 3 Estudio longitudinal**

Este trabajo presenta el seguimiento de una cohorte de enfermos con TB y SIDA en Cuba, la totalidad de ellos diagnosticados en la era post TARVAE. El 54.3% tenía terapia para el SIDA antes de la TB, un 20% a partir del diagnóstico de la enfermedad, el 8.6% al término de la primera fase y el 11.4% al finalizar el tratamiento anti-TB; dos casos (5.7%) la iniciaron posteriormente. Las modalidades más utilizadas incluyeron 2 IRTAN y un IRTNAN, fundamentalmente la NVP. En 16 enfermos fue necesario cambiar el esquema terapéutico luego del diagnóstico de la TB por incluir IP.

Las características demográficas y clínicas de los mismos coinciden con observaciones realizadas por otros autores cubanos (178). Un aspecto importante en el estudio estuvo relacionado con la elevada frecuencia de las formas diseminadas de la enfermedad, diagnosticadas en 10 casos, lo que pudiera resultar paradójico en plena generalización de la terapia para la infección por el VIH. Varias publicaciones de los últimos años señalan que en el SIDA las formas extrapulmonares y diseminadas siguen siendo frecuentes, alcanzando hasta el 50% de los casos (140). El estudio de Sharma et al. registró el 64% de TB diseminadas (227). Otros han publicado la frecuencia de la localización adénica y pleural luego de la introducción de la TARVAE (228).

La serie cubana concuerda con lo publicado pues varios de los enfermos clasificados como TB diseminada tenían afectación ganglionar y dos de ellos intestinal, también reportada en individuos con SIDA (229). En el contexto de este trabajo, la frecuencia de la TB diseminada pudo relacionarse con la reconocida virulencia del microorganismo, sin desechar los efectos de la TARVAE en la amplificación de la clínica de la TB, ya que el 80% de los casos de TB diseminada tenía TARVAE antes del diagnóstico.

El SIRI se diagnosticó en cinco enfermos (14.3%), el 80% de estos recibía TARVAE antes de la TB. Los casos se manifestaron por exacerbación de la clínica febril, los infiltrados pulmonares y la reaparición de pleuresía, ninguno falleció. El SIRI, mencionado con anterioridad en el manuscrito, se atribuye a la interacción de antígenos micobacterianos con un sistema inmune parcialmente restaurado por la TARVAE; es cada día una entidad clínica más frecuente en el contexto del SIDA (17,230,231).

Lawn et al. señalaron 166 casos reportados en la literatura (232). Las observaciones del trabajo que se presenta son semejantes a un reciente reporte de este autor, que identificó el síndrome en el 12% de 160 casos con VIH y TB, demostrando compromiso pulmonar en el 84% (233). Informes internacionales destacan, que el SIRI es más probable en las formas diseminadas de la enfermedad y cuando la TARVAE se introduce en las primeras 6 semanas del tratamiento anti-TB (234). Otros lo identificaron con mayor frecuencia en enfermos bajo tratamiento antirretroviral, respecto a los que iniciaron la TARVAE luego del tratamiento anti-TB (235).

Se deriva de esta información la necesidad de criterios uniformes de definición del SIRI, para evitar el sobrediagnóstico en la medida que se generaliza la TARVAE a escala mundial. Las implicaciones de este síndrome en el manejo terapéutico y la evolución de los enfermos exigen vigilancia e investigación (236).

Los casos tuvieron elevados índices de respuesta terapéutica y al año del diagnóstico el 91.4% estaba vivo. Los tres casos que experimentaron fracaso terapéutico fueron a su vez los fallecidos por TB, en estos se identificaron inmunodeficiencia severa, pobre adherencia a la terapia anti-TB y existieron evidencias de TB diseminada en las necropsias. El resultado que se presenta difiere de lo obtenido por Mohammad et al., donde el 38.9% falleció y el 74% antes de terminar los 6 meses de tratamiento anti-TB (16). El clásico meta-análisis de El-Sadr et al., evidenció tasas de curación que oscilaron entre 59.4 y 97.1% en enfermos SIDA con TB luego del tratamiento acortado estandarizado, en seis estudios provenientes de áreas de elevada endemicidad de ambas dolencias (111). En concordancia con lo descrito por autoridades científicas en el tema, en Cuba se demostró que en presencia de estrategia DOTS, el porcentaje de curación de la TB en individuos VIH positivos es semejante al reportado en personas no infectadas por el VIH (111,112,162).

En la serie, cuatro enfermos presentaron recaída. La literatura consultada aporta resultados ciertamente contradictorios, dependientes de la difícil diferenciación entre recidiva y reinfección, y ha atribuido a la infección por el VIH mayores tasas de recaída (111). Observaciones recientes derivadas de estudios de epidemiología molecular, indican que un segundo episodio de TB muestra en el 75%, un microorganismo diferente y que los retratados se deben más a reinfecciones que a reactivaciones (11).

Dean et al., en el Reino Unido, identificaron recidiva en el 4.1% de los casos (110). Narita et al., en 193 enfermos con TB y SIDA documentaron 13% de recurrencia (24). Por su parte, Lado-Lado et al. identificaron 10.7% de recaída al término del tratamiento (237), semejante a lo encontrado por la investigación presentada. Como tuvo lugar en la cohorte cubana y está descrito en la literatura foránea, la falta de adherencia al tratamiento anti-TB

y los bajos recuentos de LTCD4+ se relacionan con la recurrencia y la mortalidad en individuos con TB e infección por el VIH (25, 162, 237,238) .

El 42.9% presentó alguna condición indicadora de SIDA posterior a la TB, particularmente el 100% de los fallecidos. Publicaciones revisadas, señalan a la TB como predictora de nuevas infecciones oportunistas, sobretodo en individuos con marcado deterioro de la inmunidad celular (95). Otras afirman que la intervención temprana de la TARVAE puede modificar esta tendencia (96). Porcentajes inferiores a los de este trabajo describieron Dean et al. y Hung et al., ambos estudios realizados en la era post TARVAE (110,214).

Las reacciones adversas a la terapia anti-TB se identificaron en el 40% de los enfermos y las más frecuentes fueron: citólisis hepática, neuropatía periférica predominantemente sensitiva y síntomas gastrointestinales. Históricamente se ha dicho que éstas son más frecuentes en VIH positivos con TB que en seronegativos, aspecto que se hace más complejo con la interacción entre las drogas anti TB y la TARVAE (7). La posibilidad de tales interacciones en la investigación que se discute, pudo presentarse en los 5 individuos que tomaban antirretrovirales antes de la TB, y en cierta medida relacionarse con la toxicidad hepática y neurológica como se ha sido descrito por otros autores (162,179,180). En Cuba, Díaz Jidy et al., antes de introducir la TARVAE en el país, informaron similares resultados con excepción de que el rash cutáneo fue más común en su serie (178). Otros autores fuera de Cuba describieron reacciones al tratamiento anti-TB en el 54% de los casos, generalmente más frecuentes en los dos primeros meses de iniciado, y de éstas, un tercio motivó cambios o interrupción de ambas terapéuticas (110). Recientemente Pukenyte et al., en Francia, identificaron toxicidad hepática severa en el 10.7% de un grupo de enfermos infectados por el VIH bajo tratamiento anti-TB (239). En la serie presentada los hallazgos de afectación hepática fueron en su mayoría humorales, sólo dos individuos

tuvieron hepatitis clínica de curso autolimitado que no motivo interrupciones de la terapia anti-TB, por lo que los resultados en Cuba difieren del estudio francés.

Las recomendaciones actuales se inclinan por las combinaciones que incluyen EFZ, NVP o tres IRTAN para el tratamiento de la coinfección VIH/TB a partir de la 4-8 semana del diagnóstico de la TB (7,159,162,240). Considerando que facilita la adherencia a ambas terapias, reduce la incidencia de efectos adversos y disminuye la severidad del SIRI (7,162,235,240). Sin embargo, las evidencias de Schiffer y Sterling, expertos de la Universidad de Washington, sugirieron recientemente que el inicio de la TARVAE simultáneamente a la terapia anti-TB en enfermos con menos de 200 LTCD4+, tuvo un impacto positivo en la mortalidad (34).

Una arista que suscita gran interés es la relacionada con la recuperación inmunológica, y el control de la viremia por la TARVAE, cuando coexisten el SIDA y la TB. Desde décadas ha estado probada la funesta interacción patogénica de ambos microorganismos y su traducción en el desenlace clínico del enfermo (11,115). No obstante, con la introducción de la TARVAE muchas de las evidencias provenientes de los primeros estudios han sido rebatidas, y como demuestran los resultados, es posible la restauración inmunológica y el control de la viremia en este peculiar grupo de enfermos. A la luz de este estudio, existió un elevado porcentaje de individuos con recuento de LTCD4+ superior a 200 células al final del seguimiento, significativamente más de la mitad de ellos con control de la viremia, y el 31.4% con viremia no detectable. La favorable evolución resultó más nítida en los casos que comenzaron la TARVAE posterior al diagnóstico de la TB, probablemente porque este grupo de enfermos enfrentaron la TB con mejor situación inmunológica. Sucesivamente, al año del diagnóstico los porcentajes fueron muy semejantes para ambos grupos, confirmando la eficacia de la TARVAE con independencia del momento en que se inició.

La literatura internacional señala, que en ausencia de la TARVAE el tratamiento anti-TB aislado puede inducir aumento del recuento de LTCD4+ en enfermos con SIDA (241). Los estudios de Hung et al. en Taiwán y Sungkanuparph et al. en Bangkok, registraron mayores porcentajes de individuos con viremia no detectable, 43.5% a la cuarta semana y 65.5% en la semana 24 respectivamente; en ambos estudios los enfermos no recibían terapia para el SIDA en el momento de la TB (214,240). Waisman et al., en casos con TB-MDR y SIDA, tratados con TARVAE a partir de la negativización bacteriológica, obtuvieron CVP indetectable en el 79.1% (242).

La investigación de Breen et al., demostró excelente respuesta virológica en enfermos con SIDA y TB tratados concurrentemente, comparados con individuos infectados por el VIH sin TB. Estos autores concluyeron que ambos tratamientos al unísono no comprometen el pronóstico de estas enfermedades (243).

Sin embargo, aún en presencia de la TARVAE se describe mal pronóstico a partir de la TB, probablemente relacionado con la persistencia de la viremia más que por la propia TB (244). En el contexto de la investigación presentada, la recuperación subóptima de otros atributos de la respuesta inmune celular, tales como: el fenotipo y la función de los LTCD4+, de reconocida importancia para el control virológico persistente, pudo influir en el porcentaje de enfermos con CVP detectable al año del diagnóstico (34,108). Este aspecto, más frecuente en los casos que tenían TARVAE antes de la TB, pudiera indicar el “lado oscuro” de esta terapia para recuperar la suficiencia inmunológica, sobretodo cuando la intervención terapéutica se realiza en pacientes con inmunodeficiencia severa (34).

No obstante, la problemática en Cuba indica ser menos cruenta que en muchos de los escenarios señalados en la discusión. La respuesta clínica fue adecuada y la coexistencia de

ambas terapéuticas con los regímenes disponibles en el país, no sobreañadió problemas al manejo clínico de los casos.

#### **V. 4 Estudio de supervivencia**

Se presenta una serie 167 enfermos SIDA con TB de Cuba diagnosticados durante un periodo superior a ocho años, y se relacionan variables demográficas, clínicas, microbiológicas e inmunológicas con la mortalidad.

El estudio evidenció que los fallecidos de la serie murieron tempranamente pues el 61.5 % del total murió en el primer año del diagnóstico, particularmente, de los fallecidos por TB el 41% en los tres meses del diagnóstico y el 79.5% a los nueve meses. Observaciones en África han demostrado, que entre el 16 y 35% de los enfermos con SIDA y TB fallecen durante el tratamiento (245). En Malawi, Kang'ombe et al. , luego de un seguimiento por siete años de una serie de enfermos SIDA con TB en la era pre TARVAE, documentaron 11% de supervivencia y alrededor de un cuarto de las muertes en el primer mes del diagnóstico (246). Los hallazgos del estudio que se presenta coinciden con varias publicaciones internacionales (15,16,101,162). Harris et al. señalaron la importancia de esta “temprana mortalidad” para decidir el inicio de la TARVAE en individuos coinfectados y los riesgos de dilatar el comienzo hasta la segunda fase de tratamiento anti-TB (180).

La mortalidad en enfermos con SIDA y TB ha sido abordada por múltiples estudios, desde las grandes cohortes europeas antes de instituida la terapia para el VIH, las cuales no demostraron mayor riesgo de muerte atribuible a la enfermedad, respecto a otras entidades oportunistas indicadoras (98,115,247); hasta los estudios epidemiológicos africanos, que describieron una “sobremortalidad” en estos casos, dependiente más que de la TB, del estadio de la infección por el VIH y de las enfermedades asociadas al SIDA y la inmunodepresión (100,101). Con independencia del contexto epidemiológico de estos

estudios, 25 años después del inicio de la epidemia, la TB sigue siendo causa frecuente de hospitalización y muerte en la era post TARVAE (84,248).

También se demostró en Cuba el impacto de la TARVAE en la supervivencia de estos enfermos, evidente desde los países de bajos ingresos de África y Asia, hasta los más desarrollados de Europa y occidente (62,79). Las frecuencias porcentuales relacionadas con la mortalidad predominaron en el periodo anterior a la TARVAE y diagnosticarse en esta etapa representó un riesgo 2.9 veces superior para fallecer. Dheda et al. publicaron que la mortalidad en Londres disminuyó en 72% luego de la introducción de la terapia para la infección por el VIH. Estos autores compararon dos series de casos, antes y después de la TARVAE y señalaron reducción de la mortalidad acumulada a los cuatro años, de 43 a 22% (96). Leonard et al., en EUA, estudiaron 644 casos de SIDA y TB en diferentes periodos y documentaron significativa disminución del número de casos, y notables aumentos de la supervivencia al año (58% contra 83%). Además, en este estudio la mediana de supervivencia aumentó de 19 a 36 meses; sin embargo, el incremento no fue atribuible a la TARVAE (22). Girardi et al. identificaron a la TARVAE como el factor más importante para prolongar la supervivencia de los individuos coenfermos (20). Observaciones similares reportaron García de Olalla et al. en pacientes con TBEP (21).

El recuento de LTCD4+ es una de las mediciones que con mayor concordancia puede identificar la situación clínica de los enfermos SIDA con TB. En la serie presentada hubo notables diferencias de esta medición entre vivos y fallecidos, de tal manera que una cifra de LTCD4+ menor a 200 células en el diagnóstico de la TB, indicó un riesgo de 2.7 para fallecer. Varios investigadores señalaron que las cifras bajas de LTCD4+ se asocian con la mortalidad y el padecimiento de enfermedades dependientes del deterioro inmunológico, sobretodo durante la fase intensiva del tratamiento anti-TB (7,62,95,96). Sólo dos estudios,

realizados por Whalen et al. y Bradi et al., en países de África subsahariana, divergen de las observaciones presentadas. Estos investigadores reportaron menor supervivencia en los casos con TB y recuento de LTCD4+ mayor a 200 células, y concluyeron que el impacto negativo de la TB en el pronóstico de los enfermos infectados por el VIH es mayor cuando la situación clínica e inmunológica está relativamente preservada (101,249).

Las mejores evidencias indican que no debe demorarse la instauración de la terapia antirretroviral en los casos con recuentos de LTCD4+ menor a 100 células, antes del progresivo derrumbe de la inmunidad celular y el desarrollo de serias comorbilidades (34,79,110). También, ha quedado demostrado que la respuesta clínica, virológica, y el pronóstico de los individuos tratados simultáneamente para ambas dolencias, es similar a los casos sin TB (214,243), por lo que ambas terapéuticas al unísono no comprometen el desenlace de las enfermedades (243).

La hipótesis de co-patogénesis, que argumentó el acelerado disturbio inmunológico inducido por el VIH posterior al diagnóstico de la TB, y el papel de M. Tb como co-factor de la replicación viral, sigue vigente en observaciones de laboratorio o en escenarios clínicos y epidemiológicos ajenos a la TARVAE (7,101). Sin embargo, en el contexto de esta intervención terapéutica, tales afirmaciones deben abordarse con cierta reserva e individualizadas en cada región.

Cuando se realizó el análisis multivariado de Cox en los enfermos diagnosticados en el periodo post-TARVAE, las variables: categoría de SIDA antes de la TB y el diagnóstico de enfermedades oportunistas indicadoras luego de la TB, se asociaron de forma significativa e independiente con la mortalidad. En la literatura consultada, sólo un estudio en la era pre-TARVAE, relacionó la categoría SIDA con la posibilidad de morir (250). No se identificaron investigaciones que asociaran las enfermedades indicadoras posteriores a la

TB con el riesgo de fallecimiento. El informe de Kwara et al. destacó que el 30% de los casos con TB y menos de 100 LTCD4+ desarrolló nuevas oportunistas, concluyendo que la TB puede desencadenar el deterioro clínico en enfermos con inmunodeficiencia avanzada (95).

En el grupo diagnosticado en la era post-TARVAE, la ausencia de la misma al identificarse la TB no se asoció con el riesgo de muerte, aunque la distribución de la supervivencia fue superior en los que tenían terapia antirretroviral. Tal hallazgo pudiera parecer contradictorio, no obstante, la ausencia de significación estadística no debe aminorar la utilidad clínica de un resultado, si tenemos en cuenta que el 100% de los enfermos sin TARVAE cuando se diagnosticó la TB comenzaron la misma en algún momento posterior, por lo que no estuvieron ajenos a las bondades de esta intervención.

Cuando la TB no fue la primera enfermedad indicadora, el riesgo de muerte fue 3.3 veces mayor, de hecho, la existencia de infecciones oportunistas indicadoras antes de la TB se asoció con la mortalidad, particularmente y de forma independiente la COE. En contextos diferentes ha sido descrita la asociación de COE y otras infecciones oportunistas con la mortalidad en casos con SIDA y TB (20,251,252).

Aún con distribuciones de supervivencia diferentes, que mostraron menor sobrevida en los casos con anergia a la tuberculina, baciloscopia y cultivo positivos, estas categorías no revelaron importancia en la mortalidad. El resultado diverge de otros informes publicados que adjudican a la anergia tuberculínica un indicador de inmunodeficiencia, mal pronóstico y muerte (21). También, varios artículos destacan la asociación de la TB con baciloscopia negativa con situaciones de extremo deterioro inmunológico y elevada mortalidad (100,146,253).

Algo similar ocurrió respecto a la localización de la TB. Mientras observaciones internacionales indican que la TBEP y la coexistencia de localizaciones pulmonares y extrapulmonares en enfermos con SIDA, pueden ser predictoras de muerte (21,252-254), esta serie no evidenció diferencia en la distribución de la supervivencia para esta variable. Pérez Perdomo et al. describieron que la supervivencia no dependió del sitio de la TB (194). Tampoco Wohl et al., en EUA, identificó cambios en la supervivencia al comparar dos grupos de casos con TBP y TBEP, pero reportó mayor frecuencia de infecciones oportunistas y menor recuento de LTCD4+ en los casos de TBEP (255).

Las reflexiones anteriores evidencian el impacto positivo de la TARVAE en la supervivencia de los enfermos con SIDA y TB en Cuba, y demuestran que la inmunodeficiencia avanzada y el desarrollo de enfermedades oportunistas determinan mortalidad.

Estudios epidemiológicos y modelos de predicción, han identificado que la TB sigue aconteciendo en las regiones con acceso a la TARVAE y el riesgo es elevado entre los que reciben esta terapia a escala mundial (23,84,256). La marcada virulencia de M. Tb y la presencia de cepas con MDR-XDR, factores individuales o poblacionales que pueden coexistir y la restauración subóptima de la respuesta inmune específica, se han invocado entre los posibles argumentos de un reto que se perpetúa (84).

## **CAPITULO VI. CONCLUSIONES**

## VI. CONCLUSIONES

1. Antes de la introducción de la TARVAE en Cuba, la TB en individuos infectados por el VIH se asoció con la inmunodeficiencia severa y con el antecedente de COE.
2. En Cuba, la TB en individuos con SIDA se manifiesta clínicamente semejante a la TB en el inmunocompetente, los síntomas FOD, sudación nocturna, pérdida de peso y hemoptisis son excelentes predictores de la enfermedad.
3. La epidemia de VIH/ SIDA en Cuba, no ha exacerbado de forma significativa las formas extrapulmonares y atípicas de la TB.
4. La TARVAE ha favorecido cambios positivos en la situación inmunológica, los hallazgos radiológicos y la reactividad a la tuberculina de los enfermos coinfectados.
5. En presencia de la TARVAE, es posible la restauración inmunológica y el control de la viremia en enfermos con SIDA y TB.
6. La TARVAE ha mejorado la supervivencia de estos enfermos, no obstante, la inmunodeficiencia avanzada, el antecedente de COE y el padecimiento de infecciones oportunistas luego de la TB, se asocian con la mortalidad.
7. La TB asociada al VIH/SIDA en Cuba, difiere en aspectos clínicos, epidemiológicos y de respuesta terapéutica, de la diagnosticada en otras regiones en desarrollo de modo más visible luego del advenimiento de la TARVAE.

## **CAPITULO VII. RECOMENDACIONES**

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Se sugieren nuevos criterios diagnósticos de la TB en individuos infectados por el VIH, basados en las variables clínicas que se identificaron asociadas con la enfermedad. (Anexo 33).
2. Se recomienda prestar rigurosa atención al diagnóstico de la TB latente en individuos VIH positivos con TARVAE y se evalúe la reactividad tuberculínica anualmente.
3. Se sugiere modificar las pautas actuales de tratamiento de la coinfección VIH/SIDA-TB en Cuba, y aceptar como punto de corte 200 células o menos para iniciar la TARVAE y el tratamiento anti-TB simultáneos. (Anexo 34).
4. Se recomienda continuar el seguimiento longitudinal de los enfermos para evaluar la sostenibilidad de la TARVAE, los regímenes idóneos y las implicaciones clínicas del SIRI.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362:887-99.
2. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, et al. HIV and pulmonary tuberculosis: the impact goes beyond those infected with HIV. *AIDS* 2004;18:657-62.
3. Brewer TF, Heymann SJ. Long time due: reducing tuberculosis mortality in the 21<sup>st</sup> century. *Arch Med Res* 2005;36(6):617-21.
4. Boyton RJ. Infectious lung complications in patients with HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(3):203-7.
5. Maher D, Harries A, Getahun H. Tuberculosis and HIV interaction in sub-Saharan Africa: impact on patients and programmes; implications for policies. *Trop Med Int Health* 2005;10(8):734-42.
6. Bock N, Reichman LB. Tuberculosis and HIV/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective). *Semin Resp Crit Care Med* 2004;25(3):337-44.
7. Narain JP, Lo Yin-Ru. Epidemiology of HIV-TB in Asia. *Indian J Med Res* 2004;120:277-89.
8. Hosegood V, Vanneste AM, Timaeus IM. Levels and causes of adult mortality in rural South Africa: the impact of AIDS. *AIDS* 2004;18(4):663-71.
9. Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003;301(5639):1535-7.
10. Zachariah R, Teck R, Buhendwa L, Labana S, Chinji C, et al. How can the community contribute in the fight against HIV/AIDS and tuberculosis? An example from rural district in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(2):167-75.

11. Walzi G, Beyers N, van Helden P. TB: a partnership for the benefit of research and community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99S:S15-S19.
12. de Pinho AM, Santoro-Lópes G, Harrison LH, Schechter M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. *AIDS* 2001;15:2129-35.
13. Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(8):826-35.
14. Grover G, Shivraj SO. Survival pattern of reported HIV infected individuals in the city of Delhi (India). *J Commun Dis* 2004;36(2):83-92.
15. Sharma SK, Kadiravan T, Banga A, Goyal T, Bhatia I, et al. Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India. *BMC Infect Dis* 2004;4(1):52.
16. Mohammad Z, Naing NN. Characteristics of HIV-infected tuberculosis patients in Kota Bharu Hospital, Kelantan from 1998 to 2001. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(1):140-3.
17. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, et al. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in a area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS*. 2003;17:2129-30.
18. Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *N Engl J Med* 2005;353(22):2325-34.
19. Galvez Hermoso C, Blanco Quintana F, del Amo Valero J, Diez Ruiz-Navarro M, Soriano Vázquez V, et al. Effect of antiretroviral treatment and prophylaxis for

- opportunistic infections on survival of patients with AIDS. *Rev Clin Esp* 2000;200(4):187-92.
20. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26(4):326-31.
21. García de Olalla P, Martínez-González MA, Cayla JA, Jansa JM, Iglesias B, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1051-7.
22. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, Blumberg H, Lennox JL, et al. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2002;43:1002-7.
23. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monteforte A, Hogg B, Phillips AN. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005;41(12):1772-82.
24. Narita M, Hisada M, Thimmappa B, Stambaugh JJ, Ibrahim E, Hollender ES, et al. Tuberculosis recurrence: multivariate analysis of serum levels of tuberculosis drugs, human immunodeficiency virus status, and other risk factors. *Clin Infec Dis* 2001;32:515-17.
25. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38:731-6.

26. Santoro-López G, Felix de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:543-6.
27. Bradi M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359 (9323):2059-64.
28. Flanigan TP, Campbell T, Harwell J, Kumarasamy N. The extraordinary hope of antiretroviral therapy in South Africa (even for patients with tuberculosis or Kaposi sarcoma). *J Infect Dis* 2005;191:321-3.
29. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update: Dec 2005. Accesible en: [http://www.unaids.org/epi/2005/doc/report\\_pdf.asp](http://www.unaids.org/epi/2005/doc/report_pdf.asp). (Consulta mayo 23, 2006).
30. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. Cuadro Epidemiológico Nacional, Cuba, 2004.
31. Pérez Avila J, Pérez Correa D, González Nuñez I, Díaz Jidy M, Millán Marcelo JC, Orta Gutiérrez M. Pautas cubana para el tratamiento antiretroviral en los pacientes con VIH/SIDA. La Habana: MINSAP,2004.
32. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006;194:11-9.
33. Báez-Feliciano D, Thomas JC, Gómez MA, Miranda S, Fernández DM. Changes in the AIDS epidemiologic situation in Puerto Rico following health care reform and the introduction of HAART. *Pan Am J Public Health* 2005;17(2):92-101.

34. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44(2):229-34.
35. Raviglioni MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 14<sup>a</sup>.ed. Madrid: Mc GrawHill-Interamericana;1998.p.1149-61.
36. Stop TB Partnership and World Health Organization. Towards a TB-free future. 50 years: historical review of TB control. Geneva: WHO, 2002. (WHO/CDS/STB/2002.13)
37. Ledermann WD. La tuberculosis antes del descubrimiento de Koch. *Rev Chil Infect Edición aniversario 2003*;46-7.
38. Néyra Ramírez J. La tuberculosis a través de la historia. *Rev Facultad de Medicina Humana Universidad Ricardo Palma* 2004;4(1):46-8. Accesible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/rfmh\\_urp/v04\\_n1/a12.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/Bvrevistas/rfmh_urp/v04_n1/a12.htm). (consulta octubre 20,2006).
39. Laval ER. Sobre la transmisión de la tuberculosis y los primeros ensayos del BCG. *Rev Chil Infect Edición aniversario 2003*;51-3.
40. Dormandy T. *The white death*. London: Hambledon Press; 1999.
41. Celsus Aurelianus. *De morbis chronicis*. En: Drabkin Y. *On acute disease and chronic diseases*. Chicago: Univ Chicago Press;1950.
42. Brown L. *The story of clinical pulmonary tuberculosis*. Baltimore: Williams & Wilkins;1941.
43. Ledermann WD. Franceses y alemanes tras la etiología de la tuberculosis. *Rev Chil Infect Edición aniversario 2003*;43-5.

44. Koch R. La etiología de la tuberculosis y otros trabajos. Buenos Aires: Editorial Universitaria;1965.p.49-86.
45. Koch, el desarrollo científico de la bacteriológica. En Cid F. Breve historia de las ciencias médicas. 3<sup>ra</sup> ed. Barcelona: ESPAXS Publicaciones Médicas;1990.p.334-8.
46. Ledermann WD. La tuberculosis después del descubrimiento de Koch. Rev Chil Infect Edición aniversario 2003;48-50.
47. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet 1995;345:1545-8.
48. Styblo K. Overview and epidemiological assessment of the current global tuberculosis situation with emphasis on control in developing countries. Rev Infect Dis 1989;11(suppl2):S339-46.
49. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. Lancet 2002;359:775-80.
50. Stop TB Initiative. Amsterdam 22-24 March 2000-“Tuberculosis and Sustainable Development” Report of a Conference. Geneva: WHO, 2000 (WHO/CDS/STB/2000.6).
51. Gupta R, Kim JY, Espinal MA. Responding to market failures in tuberculosis control. Science 2001;293:1049-51.
52. Stop TB Partnership and World Health Organization. Global plan to stop TB. Geneva: WHO, 2002.
53. Armas Pérez L, González Ochoa El Manejo de la tuberculosis en la República de Cuba. Rev Cubana Med Trop 1998;50(2):150-8.
54. Dirección Nacional de Tuberculosis. Estudios sobre tuberculosis. La Habana, Cuba;1961.

55. Lienhardt C, Rustomjee R. Improving tuberculosis control: an interdisciplinary approach. *Lancet* 2006;367:949-50.
56. Kampala HW. Uganda sees a rise of 12% in TB cases. *BMJ* 2006;332:872.
57. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet* 2006;367:952-5.
58. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva: WHO; 2006(WHO/HTM/TB/2006.362).
59. Tackling poverty in tuberculosis control. *Lancet* 2005;366:2063.
60. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-40.
61. Stop TB Partnership and World Health Organization. Global plan to stop TB 2006-2015. Geneva: WHO; 2006(WHO/HTM/STB 2006.35)
62. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006;367:926-37.
63. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. WHO/HTM/TB/2005.349. Geneva: World Health Organization; 2005.
64. Fauci AS, Touchette NA, Folkers GK. Emerging infectious diseases: 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Emerg Infect Dis* 2005;11(4):519-25.
65. Skeiky YA, Alderson MR, Ovendale PJ, Guderian JA, Brandt L, Dillon DC, et al. Differential immune responses and protective efficacy induced by components of a tuberculosis polyprotein vaccine, Mtb72F, delivered as naked DNA or recombinant protein. *J Immunol* 2004;172:7618-28.

66. Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2003;71:1672-9.
67. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampicin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12.
68. Clark CM, Driver CR, Munsiff SS, Driscoll JR, Kreiswirth BN, Zhao B, et al. Universal genotyping in tuberculosis control program, New York City, 2001–2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):719-24.
69. Harries AD. HIV/AIDS: the epidemic, its impact and turning the tide. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(5):471-4.
70. Piot P. AIDS: from crisis management to sustained strategic response. *Lancet* 2006;368:526-30.
71. UNAIDS/WHO. Report on the global AIDS epidemic, May 2006. Geneva: UNAIDS; 2006. Accesible en: [http://www.unaids.org/en/HIV/\\_data/2006globalreport/default.asp](http://www.unaids.org/en/HIV/_data/2006globalreport/default.asp) (consulta junio 28, 2006).
72. Cohen J. The overlooked epidemic. *Science* 2006;313:468-9.
73. Roberts L, Cohen J. Learning to live with HIV. *Science* 2006;313:467.
74. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implication for programme design. *AIDS* 2005;19:2141-8.
75. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006;194:11-9.

76. Vermund SH. Millions of life-years saved with potent antiretroviral drugs in the United States: a celebration, with challenges. *J Infect Dis* 2006;194:1-5.
77. Kim JY, Farmer P. AIDS 2006 – Moving toward one world, one hope? *N Engl J Med* 2006;355(7):645-7.
78. WHO / UNAIDS. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on “3 by 5”and beyond. Geneva: World Health Organization/UNAIDS, 2006. Accesible en: [http://www.who.int/hiv/progreport2006\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/progreport2006_en.pdf) (consulta junio 28, 2006).
79. The ART-LINC collaboration and ART-CC groups. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367:817-24.
80. Murri R. Highly active antiretroviral therapy. *BMJ* 2005;330:681-2.
81. Clinical Alert: international HIV/AIDS trial finds continuous antiretroviral therapy superior to episodic therapy. Bethesda: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institute of Health 2006. Accesible en <http://www.niaid.nih.gov/default.htm>. [consulta: January 18,2006].
82. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347(6):385-94.
83. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 entry. *N Engl J Med* 2003;348(22):2228-38.
84. Lawn SD, Wood R. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis* 2005;41:1783-6.

85. Colebunders R, Ronald A, Katabira E, Sande M. Rolling out antiretrovirals in Africa: there are still challenges ahead. *Clin Infect Dis* 2005;41:386-9.
86. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006;42:418-27.
87. Balcells M E, Thomas S L, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):744-51.
88. Zaidi AKM, Awasthi S, de Silva HJ. Burden of infectious diseases in South Asia. *BMJ* 2004;328:811-5.
89. Serraino D, Puro V, Boumis E, Angeletti C, Girardi E, Petrosillo N, et al. Epidemiological aspects of mayor opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993-2000. *AIDS* 2003;17:2109-16.
90. Mitchell D. The return of the white plague: global poverty and the new tuberculosis. *BMJ* 2004;328:1206.
91. Crampin AC, Glynn, JR Traore H, Yates MD, Mwaungulu L, Mwenebabu M, et al. Tuberculosis transmission attributable to close contacts and HIV status, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2006;12(5):729-35.
92. Ferrari MF. Eleven millions adults co-infected with AIDS, TB. *CMAJ* 2004;171(5):437.
93. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
94. Maher D, Borgdorff M, Boerma T. HIV-related tuberculosis: how well are we doing with current control efforts? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):17-24.

95. Kwara A, Carter EJ, Rich JD, Flanigan TP. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18(6):341-7.
96. 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(9):1670-6.
97. Perneger TV, Sudre P, Lundgren JD, Hirschel B. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. *BMJ* 1995;311:1468-71.
98. Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, et al. Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 1998;12:1007-13.
99. Mocroft AJ, Lundgren JD, d'Armino Monforte A. Survival of AIDS patients according to type of AIDS defining event. *Int J Epidemiol* 1997;26:400-407.
100. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52.
101. Whalen C, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000;14(9):1219-28.
102. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):248-57
103. Teck R, Ascurra O, Gomani P, Manzi M, Pasulani O, Kusamale J, et al. WHO clinical staging of HIV infection and disease, tuberculosis and eligibility for

- antiretroviral treatment: relationship to CD4 lymphocyte counts. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(3):258-62.
104. Lucas SB, de Cock KM, Hounnou A, Peacock C, Diomande M, Honde M, et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *Br Med J* 1994;308:1531-3.
105. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C. Autopsy study of HIV-1 positive and HIV-1 negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:23-9.
106. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, De Cock KM. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. HIV associated TB in the era of HAART. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:1026-31.
107. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000;14(13):1985-91.
108. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005;19:1113-24.
109. Lawn SD, Bradi M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 2005;19:2109-16.
110. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
111. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JR, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected

- with Human Immunodeficiency Virus: difference in study outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:623-32.
112. Harries AD. How does treatment of tuberculosis differ in persons infected with HIV? En Frieden TR, editor. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring*. 2<sup>nd</sup> editon. Geneva: WHO;2004.p.169-71. (WHO/HTM/TB/2004.334).
113. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis following antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:123-7.
114. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 2003;17:2063-70.
115. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, de Cock KM. Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999;13(10):1159-64.
116. Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004;350(20):2060-7.
117. Mañas E, Pulido F, Peña JM, Rubio R, González-García J, Costa R, et al. Impact of tuberculosis on the course of HIV- infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:451-57.
118. González E, Armas L, Machín A. The trends by a province of tuberculosis in Cuba: 1979-1993. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;19:369-404.
119. Marrero A, Carreras L. El programa de control de la tuberculosis en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1996;12:381-5.

120. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. Cuadro Epidemiológico Nacional, Cuba, 2005.
121. González E. Eliminación de la tuberculosis. Memorias del Curso-Taller Internacional Tuberculosis / SIDA / Multidrogorresistencia 2006 junio 12-23. La Habana, Cuba: Instituto de Medicina Tropical “Dr. Pedro Kourí”; 2006.
122. González E, Armas L, Alonso A. Tuberculosis in the Republic of Cuba: its possible elimination. *Int J Tuberc Lung Dis* 1994;75:188-94.
123. Marrero A, Caminero JA, Rodríguez R, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962-1997. *Thorax* 2000;55:39-45.
124. Pérez J. Approaches to the management of HIV/AIDS in Cuba. Memorias del Curso-Taller Internacional Tuberculosis / SIDA / Multidrogorresistencia 2006 junio 12-23. La Habana, Cuba: Instituto de Medicina Tropical “Dr. Pedro Kourí”; 2006.
125. Rivas-Santiago B, Vieyra-Reyes P, Araujo A. Cell immunity response in human pulmonary tuberculosis. Review. *Invest Clin* 2005;46(4):391-412.
126. Kwiatkowski D. Science, medicine, and the future: susceptibility to infection. *BMJ* 2000;321:1061-5.
127. Doherty TM, Rook G. Progress and hindrances in tuberculosis vaccine development. *Lancet* 2006;367:947-9.
128. Dheda K, Chang JS, Breen RA, Haddock JA, Lipman MC, Kim LU, et al. Expression of a novel cytokine, IL-4delta2, in HIV and tuberculosis co-infection. *AIDS* 2005;19(15):1601-6.

129. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *J General Virol* 2003;84:1649-61.
130. Bentwich Z, Maartens G, Torton D, Lal AA, Lal RB. Concurrent infections and HIV pathogenesis. *AIDS* 2000;14:2071-81.
131. Wolday D, Tegbaru B, Kassu A, Messele T, Coutinho R, van Baarle D, et al. Expression of chemokine receptors CCR5 and CXCR4 on CD4+ T cells and plasma chemokine levels during treatment of active tuberculosis in HIV-1-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(3):265-71.
132. Bernal-Fernández G, Hermida C, Espinosa-Cueto P, Cubilla-Tejeda AC, Salazar-González JF, Ortiz-Ortiz L, et al. Impact of opportunistic Mycobacterium tuberculosis infection on the phenotype of peripheral blood T cells on AIDS patients. *J Clin Lab Anal* 2006;20(3):80-6.
133. Chen ZW. Immunology of AIDS virus and mycobacterial co-infection. *Curr HIV Res* 2004;2(4):351-5.
134. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, et al. Explosion of tuberculin-specific Th-1 responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006;20(2):F1-F7.
135. Bonnet MM, Pinoges LL, Varaine FF, Oberhauser BB, O'brien DD, Kebede YY, et al. Tuberculosis after HAART initiation in HIV-positive patients from five countries with a high tuberculosis burden. *AIDS* 2006;20(9):1275-9.
136. Harries AD. How does the diagnosis of tuberculosis in persons infected with HIV differ from diagnosis in persons not infected with HIV? En Frieden TR, editor.

- Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. 2<sup>nd</sup> edition. Geneva: WHO;2004.p.80-3. (WHO/HTM/TB/2004.334).
137. Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. *BMJ* 2006;332:1194-7.
  138. Baussano I, Cazzadori A, Scardigli A, Concia E. Clinical and demographic aspects of extrathoracic tuberculosis: experience of an Italian university hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;486-92.
  139. Kwara A, Roahen-Harrison S, Prystowsky E, Kissinger P, Adams R, Mathison J, et al. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus-coinfection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(5):485-93.
  140. Marjorie PG, Holenarasipur RV. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-8.
  141. Hussain SF, Irfan M, Abbasi M, Anwer SS, Davidson S, Haqee R, et al. Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(40):493-9.
  142. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Tuong Oanh DT, Cam Thoa NT, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:2134-41.
  143. Organización Panamericana de la Salud. Guía sobre atención integral de personas que viven con la coinfección de TB/VIH en América Latina y el Caribe. Washington D.C.: OPS; 2004.
  144. Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herrero-Romero M, Domínguez-Castellanos A, Martín-Rico P, Vidal Verdú E, et al. Epidemiological, clinical, and prognostic differences between the diseases caused by *Mycobacterium kansasii* and

- Mycobacterium tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2003;37:584-90.
145. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Sakonlaya D, Mundy LM, Bailey TC. Dual infection with Mycobacterium tuberculosis and Pneumocystis jiroveci lymphadenitis in a patient with HIV infection: case report and review of the literature. *AIDS Patients Care and STDS* 2006;20(1):1-5.
146. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(2):97-107.
147. Perkins MD, Roscigno G, Zumla A. Progress towards improved tuberculosis diagnostics for developing countries. *Lancet* 2006;367:942-3
148. Luelmo F. What is the role of sputum microscopy in patients attending health facilities? En Frieden TR, editor. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. 2<sup>nd</sup> edition. Geneva: WHO;2004.p.7-10. (WHO/HTM/TB/2004.334).
149. Harries AD, Gausi F, Salaniponi FM. When are follow-up sputum smears actually examined in patients treated for new smear-positive pulmonary tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):440-4.
150. Toman K. How many bacilli are present in a sputum specimen found positive by smear microscopy? En Frieden TR, editor. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. 2<sup>nd</sup> edition. Geneva: WHO; 2004.p.11-3. (WHO/HTM/TB/2004.334).
151. Hargreaves NJ, Kadzakuanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. Smear-negative pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor

- outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(9):847-54.
152. Vargas D, García L, Gilman RH, Evans C, Ticona E, Ñavincopa M, et al. Diagnosis of sputum-scarce HIV-associated pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *Lancet* 2005;365:150-2.
153. Mtei L, Mates M, Herfort O, Bakari M, Horsburgh R, Waddell R, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;40:1500-7.
154. Cohn DL. Subclinical tuberculosis in HIV-infected patients: another challenge for the diagnosis of tuberculosis in high-burden countries? *Clin Infect Dis* 2005;40:1508-10.
155. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
156. Cobelens FG, Egwaga SM, van Ginkel T, Muwinge H, Matee MI, Borgdorff MW. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clin Infect Dis* 2006;43:634-9.
157. Menzies D. What is the role of tuberculin skin testing in the diagnosis of tuberculosis. En Frieden TR, editor. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring*. 2<sup>nd</sup> editon. Geneva: WHO;2004.p.84-6. (WHO/HTM/TB/2004.334).
158. Gomes M, Saad R, Stirbulov R. Pulmonary tuberculosis: relationship between sputum bacilloscopy and radiological lesions. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2003;45(5):275-81.

159. Harries AD, Maher D, Graham S. TB/HIV: a clinical manual. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: world Health Organization;2004. (WHO/HTM/TB/2004.329)
160. Perlman DC, El Sadr WM, Nelson ET. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997;25:242-6.
161. Enarson DA. Management of tuberculosis: a guide for low-income countries. 5<sup>th</sup> ed. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease;2000.
162. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
163. Gupta S, Berg D, de Lott F, Kellner P, Driver C. Directly observed therapy for tuberculosis in New York city: factors associated with refusal. *Int J Tuber Lung Dis* 2004;8(4):480-5.
164. Smith I. What is DOTS? En Frieden TR, editor. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment, and monitoring. 2<sup>nd</sup> editon. Geneva: WHO;2004.p.214-5. (WHO/HTM/TB/2004.334).
165. Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 2002;325:1282-6.
166. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programme, 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: WHO;2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
167. Rubin EJ. Toward a new therapy for tuberculosis. *N Engl J Med* 2005;352(9):933-4.
168. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistance tuberculosis (MDR-TB) - a report of ten cases. *J Infect* 2006;52(2):92-6.

169. Nayyar A, Jain R. Recent advances in new structural classes of anti-tuberculosis agents. *Curr Med Chem* 2005;12(16):1873-86.
170. Dotres Martínez C, Pérez González R, Santín Peña M, Marrero Figueroa A, editores. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;1999.p.15,72-73.
171. Nachea JB, Chaisson RE. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S24-30.
172. Vázquez-Campos L, Asencios-Solis L, Leo-Hurtado E, Quispe-Torres N, Salazar-Lindo E, Bayona J, et al. Drug resistance trends among previously treated tuberculosis patients in a national registry in Peru, 1994-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;8(4):465-72.
173. Cox HS, Orosco JD, Male R, Ruesch-Gerdes S, Falzon D, Small I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *Emerg Infect Dis* 2004;10(5):865-72.
174. World Health Organization. Anti-tuberculosis drugs resistance in the world: third global report / the WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1992-2002. Geneva;2004(WHO/HTM/TB2004.343).
175. Nathanson E, Lambregts-van Weezenbeek C, Rich ML, Gupta R, Bayona J, Blöndal K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis management in resource-limited settings. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1389-97.
176. Nuovel LX, Kassa-Kalembho E, Dos Vultos T, Zandanga G, Rauzier J, Lafoz C, et al. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, Bangui, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):1454-6.

177. Pérez Guzmán C. A propósito de: “tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente, ¿esquema estandarizado o individualizado?”. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006;19(1):65-7.
178. Díaz Jidy M, González Núñez I, Saladrigas Socarrás C, Pérez Ávila J, Millán Marcelo JC, Valdivia Álvarez JA. Coinfección HIV/TB en Cuba. Rev Cubana Med Trop 1996;48(3):214-17.
179. United States Public Health Service (USPHS), Infectious Diseases Society of America (IDSA). USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons with human immunodeficiency virus. November 28,2001. Accesible en [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default\\_db2.asp?id=69](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/default_db2.asp?id=69).
180. Harries AD, Chimzizi R, Zachariah R. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings. Lancet 2006;367:944-5.
181. Ribera E, Pou L, Lopes RM. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. AIDS 2001;28:450-3.
182. Oliva J, Moreno S, Sanz J. Co-administration of rifampicin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. AIDS 2003;17:637-8.
183. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vighagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600mg/day versus efavirenz 800mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. AIDS 2006;20(1):131-2.
184. Hammer S, Gibb D, Havlir D, Mofenson L, van Beek I, Vella S, editores. Expansión del tratamiento antirretroviral en los entornos con recursos limitados. Directrices para un enfoque de salud pública. Ginebra: OMS;2002.p.20-6.

185. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitcheink AE. Paradoxical worsening of TB following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:157-61.
186. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:97-9.
187. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi E, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
188. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1 infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1488-9.
189. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origen reexamined and redefined. En Remington JS, Swartz MN, eds. *Current clinical topics in infections disease*. Boston: Blackwell; 1991;VIII:35-51.
190. Canueto-Quintero J, Bascuñana Quirell A, Vergara de Campos A, Torres Tortosa M, Escribano Moriana JC, Sánchez Porto A, et al. Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar / diseminada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz. *Rev Clin Esp* 1994;194:87-97.
191. Sauret Valet J. Tuberculosis. En Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina Interna*. 1ª ed. Barcelona: Masson;1997.p. 1141-52.

192. Center for Disease Control. 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;(RR-17):1-19.
193. American Thoracic Society / Center for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
194. Pérez Perdomo R, Pérez Cardona CM, Suárez Pérez E. The epidemiology of tuberculosis in patients with AIDS in Puerto Rico: morbidity and survival, 1981-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(8):713-8.
195. Drug-susceptible tuberculosis outbreak in a state correctional facility housing HIV-infected inmates, South Carolina, 1999-2000. *MMWR* 2000;49(46):1041-44.
196. Orlovic D, Kularatne R, Ferraz V, Smego RA. Dual pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Pneumocystis carinii* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infec Dis* 2001;32:289-94.
197. Masliah E, de Teresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000;14(1):69-74.
198. Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, Murray J, Smit J, De Cock KM. Factors associated with an increased case-fatality rate in HIV-infected and non-infected South African gold miners with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(8):705-12.
199. Cunha BA. Clinical approach to the HIV patients with community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999;16(12):798-800.
200. Levine SJ. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patients part 2: diagnostic approach. *Infect Med* 1999; 16(12):802-14.

201. Hopewell PC. Impacts of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992;15:540-7.
202. Chakraborty MS, Chakraborty A. Tuberculosis and HIV illness. *J Indian Med Assoc* 2000;98(3):103-6.
203. Mayanja-Kizza H, Johnson JL, Hirsch ChS, Peters P, Surewicz K, Wu M, et al. Macrophage-activating cytokines in human immunodeficiency virus type 1 infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2001;183:1805-9.
204. Friedman LLN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV related and non-HIV related. In Friedman LLN editor. *Tuberculosis. Current concepts and treatment*. Boca Raton: CRC Press;1994.p.98-9.
205. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short course (6 month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS* 1999;13(14):1899-1904.
206. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miró JM, Pecchiar M, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients. A case control study. *AIDS* 1998;2:429-32.
207. Martin G, Lazarus A. Epidemiology and diagnosis of tuberculosis: recognition of at-risk patients is key to prompt detection. *Postgrad Med* 2000;108(2):42-54.
208. El-Sohl A, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJ. Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1711-6.
209. de Castro Toledo AC, Greco DB, Antunes CM. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo

- Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). Mem Inst Oswaldo Cruz 2000;95(4):437-43.
210. Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S. Identification and management of tuberculosis. Am Fam Physician 2000;61:2667-82.
211. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med 2001;345(3):189-200.
212. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
213. Van Asten L, Langendam M, Zangerle R, Hernández Aguago I, Boufassa F, et al. Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion. AIDS. 2003;17:1201-8.
214. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, et al. Improved outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:2615-22.
215. Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, et al. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of Southeast of Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003;45(2):69-74.
216. Lee MP, Chan JW, Ng KK, Li PC. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. Respirology 2000; 5(4):423-6.
217. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, et al. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. AIDS. 1998;12:885-93.

218. Kunitomo DY, Chui L, Nobert E, Houston S. Immune mediated HAART attack during treatment for tuberculosis. Highly active antiretroviral therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(10):944-7.
219. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarco Ortiz de Barron A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(4):387-91.
220. Torres R, Fiol J, Carreras L, Pérez J, Hernández O, Marrero A, et al. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis en Cuba. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;119(1):66-73.
221. Navarro V, Guix J, Juan G. Tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax normal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enf Infec Microbiol Clin* 1991;6:26-9.
222. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west africans coinfecting with HIV. *Br J Radiol* 1999;72(856):339-44.
223. Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003;18(4):263-71.
224. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3(5):288-96.
225. Liberato IR, de Albuquerque M F, Campelo AR, de Melo HR. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(1):46-50.

226. Hiransuthikul N, hanvanich M, Dore GJ, Mokkhawes T, Li Y, et al. Factors associated with tuberculosis skin test reactivity among HIV-infected people in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(4):804-9.
227. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120(4):316-53.
228. García I, Merchan A, Chaparro PE, López LE. Overview of HIV / tuberculosis coinfection in Bogota, Colombia, 2001. *Biomedica* 2004;Suppl:132-7.
229. Smit SJ, Du Toit RS. The acute AIDS abdomen: a prospective clinical and pathological study. *S Afr J Surg* 2005;43(3):88.
230. Corti ME, Palmero DJ. Anti-retroviral treatment in patients with AIDS and mycobacterial diseases. *Medicina (B Aires)* 2005;65(4):353-60.
231. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Thomas BE, Anand S, et al. Immune reconstitution syndrome following initiation of antiretroviral therapy in a patient with HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005;47(4):299-304.
232. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5:361-73.
233. 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(3):335-41.
234. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.

235. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005;19(17):2049-50.
236. Lipman M, Breen RA. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(1):20-5.
237. Lado Lado FL, Prieto Martínez A, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Carballo Arceo E, Barrio Gómez E. Recidiva de tuberculosis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)* 2001;18(5):243-7.
238. Anunnatsiri S, Chetchotisakd P, Wanke C. Factors associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis in northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;36(2):324-30.
239. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Rabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(1):78-84.
240. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Vibhagool A. Initiation of antiretroviral therapy in advanced AIDS with active tuberculosis: clinical experiences from Thailand. *J Infect* 2006;52(3):188-94.
241. Vajpayee M, Kanswal S, Seth P, Wig N, Pandey RM. Tuberculosis infection in HIV-infected indian patients. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18(4):209-13.
242. Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA, Güemes Gurtubay JL, Francos JL, et al. Mejoría pronóstica de pacientes con tuberculosis multirresistente asociada a enfermedad por VIH/SIDA tratados con terapia antirretroviral de alta eficacia. *Medicina (Buenos Aires)* 2001;61:810-4.

243. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, et al. Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy. *J Infect Dis* 2006;193:1437-40.
244. Day JH, Grant AD, Fielding KL, Morris L, Moloji V, et al. Does tuberculosis increase viral load? *J Infect Dis* 2004;190(9):1677-84.
245. Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis cases fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52.
246. Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K. Long-term outcome in patients registered with tuberculosis in Zomba, Malawi: mortality at 7 years according to initial HIV status and type of TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:829-36.
247. Del Amo J, Pérez-Hoyos S, Hernández Aguado I, Diez M, Castilla J, Porter K. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33(2):184-90.
248. Perez E, Toibaro JJ, Losso MH. HIV patient's hospitalization during the pre and post-HAART era. *Medicina (B Aires)* 2005;65(6):482-8.
249. Bradi M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):225-32.
250. Falqués Casanovas M, Langohr K, Gómez Melis G, García de Olalla Rizo P, Jansá López del Vallado J, Caylá Buqueras JA. Supervivencia en pacientes con tuberculosis infectados por VIH. Estudio de los fallecimientos en los primeros nueve meses de tratamiento. *Rev Esp Salud Pública* 1999;73:549-62.

251. Mayor AM, Gomez MA, Otero JF, Vila S, Hunter RF. Pulmonary tuberculosis mortality risks in a cohort of HIV/AIDS patients in Puerto Rico. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001;47(7):1143-8.
252. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997;11(4):455-60.
253. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, et al. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS* 2005;19:163-8.
254. Aerts D, Jobim R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brazil in times of AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(6):785-91.
255. Wohl AR, Lu S, Rollins JN, Simon PA, Grosser S, et al. Comparison of AIDS progression and survival in persons with pulmonary versus extrapulmonary tuberculosis in Los Angeles. *AIDS Patients Care and STDs* 2001;15(9):463-71.
256. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Palmieri F, Matteelli A, et al. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J* 2004;24(1):11-7.

**BIBLIOGRAFIA DEL AUTOR RELACIONADA CON EL TEMA DE LA TESIS**

1. **Reyes Corcho A**, Bouza Jiménez Y. La tuberculosis en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Panorámica desde la actual evidencia. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003;16(2):108-15.
2. **Reyes Corcho A**, Díaz Jidy M, Pérez Rodríguez A. Tuberculosis y SIDA: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en 72 enfermos cubanos. Rev Cubana Med Trop. 2004;56(1):35-41.
3. **Reyes Corcho A**, Díaz Jidy M, Pérez Rodríguez A, Bouza Jiménez Y, Bouza Jiménez Y. Factores asociados con la presencia de tuberculosis en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2004;15(5):341-7.
4. **Reyes Corcho A**, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Avila J, Bouza Jiménez Y. Tuberculosis y SIDA en Cuba. Estudio de dos series de casos. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006;19(1):16-27.
5. **Reyes Corcho A**, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Avila J, Bouza Jiménez Y. Supervivencia a los tres años del diagnóstico de 72 casos con tuberculosis y sida en la era pre-TARVAE en Cuba. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006;19(2): 113-21.
6. Bouza JY, **Reyes CA**, Pentón L, León SC, Bouza JY. Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica a la TARGA en enfermos SIDA de dos provincias cubanas. Rev Cubana Med Trop 2006;58(1):73-84.
7. **Reyes Corcho A**, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Avila J, Bouza Jiménez Y. Cambios en la supervivencia de enfermos con SIDA y tuberculosis en Cuba en la era de la TARVAE. Rev Invest Clin (en prensa).

8. **Reyes Corcho A**, Capó de Paz V, Díaz Jidy M, Pérez Avila J, Bouza Jiménez Y. Evolución clínica e inmunoviológica de individuos VIH positivos con tuberculosis en Cuba. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2007;20(3): 32-8.

## **PRESENTACIÓN EN EVENTOS CIENTÍFICOS Y RECONOCIMIENTOS RECIBIDOS POR LOS RESULTADOS DE LA TESIS**

*Estudio de algunos factores relacionados con el desarrollo de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH/SIDA. Cuba. 1997-2001. Premio relevante en la actividad científica anual del HGAL y el XIV forum de ciencia y técnica (2da etapa).* Premio relevante en el XIV forum de ciencia y técnica segunda etapa (nivel provincial). Premio en el Concurso por el Premio Anual de la Salud (nivel provincial) 2002. **Mención en el Concurso Nacional por el Premio Anual de la Salud 2002. Mejor Tesis en Salud.**

MEDINTERN 2002. VIII Congreso Nacional de Medicina Interna. La Habana noviembre del 2002.

Foro 2003. II Foro en VIH/SIDA/ITS en América Latina y el Caribe. La Habana 7-12 de abril del 2003.

*Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica a la TARVAE en enfermos SIDA de dos provincias cubanas. Previo relevante en el XV forum de ciencia y técnica 2004. Provincial. Mención Nacional Concurso Premio Anual de la Salud. 2004. Mejor Tesis en Salud, (tutor).*

*Tuberculosis y SIDA en Cuba. Estudio de dos series de casos. Premio relevante en el XVI forum de ciencia y técnica 2005* Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. **Premio relevante provincial, Cienfuegos, 2005.**

Taller Internacional: Dermatología 2006. Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, 22-24 de febrero del 2006. Conferencia impartida: *SIDA: Actualidad y futuro en Cuba.*

Curso Internacional: Tuberculosis, VIH/SIDA y Multidrogorresistencia en el Nuevo Milenio. IPK, 12-23 junio 2006.

Taller: Fortalecimiento de la respuesta nacional para la eliminación de la tuberculosis. IPK, 21 de junio del 2006.

*Evolución clínica e inmunoviológica de enfermos con SIDA y tuberculosis en la era de la terapia antirretroviral en Cuba. Premio destacado en el XVI forum de ciencia y técnica 2006.* Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, 2006.

*Cambios en la supervivencia de enfermos con SIDA y tuberculosis en Cuba en la era de la TARVAE. Premio relevante en el XVI forum de ciencia y técnica 2006* Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. **Premio relevante provincial, Cienfuegos, 2006. Premio Anual de Ciencia e Innovación Tecnológica Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, 2006.**

Curso Nacional Precongreso MEDINTERN'2006. Conferencia impartida: *Actualidad en SIDA*. Octubre del 2006.

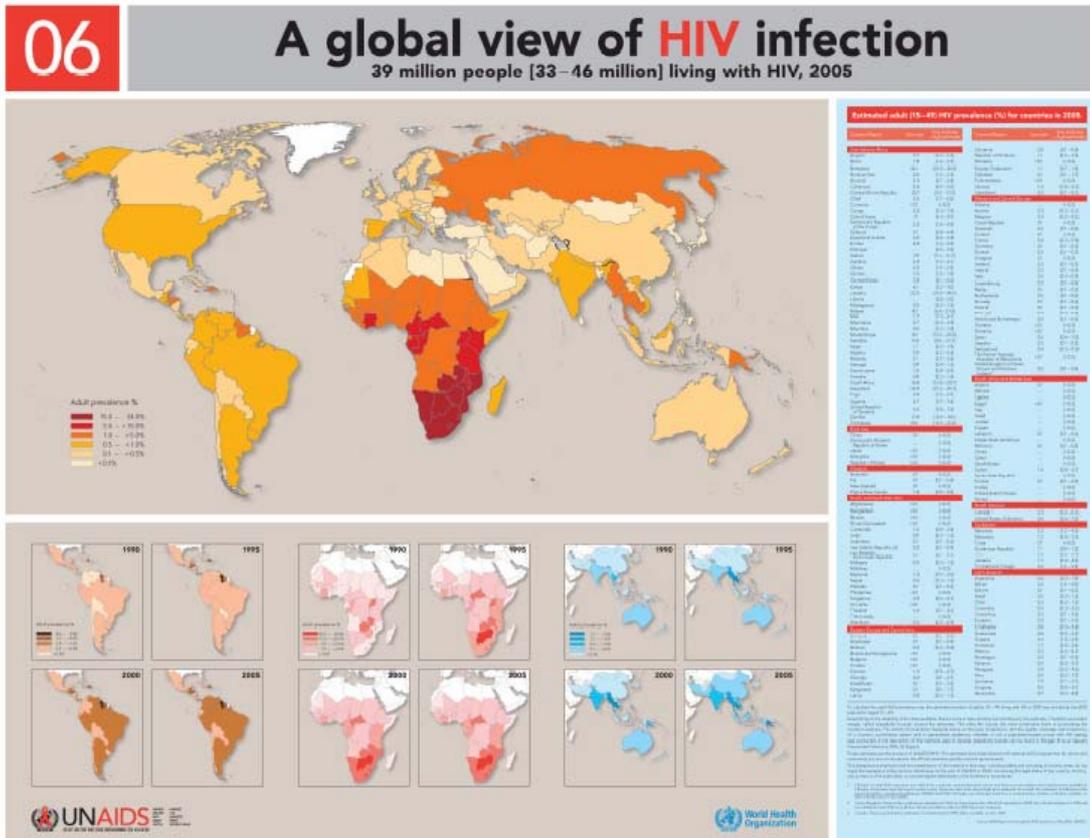
**XII Curso Internacional de Enfermedades Infecciosas, XIII Seminario Integral del SIDA, 2do Curso/Taller Internacional Fogarty sobre coinfección TBC-VIH.** Cali, Colombia 28-31 de Marzo del 2007. Sesión: La Importancia del Dato: Informe de Avance: **Tuberculosis y SIDA en Cuba.**

## **ANEXOS**

## ANEXOS



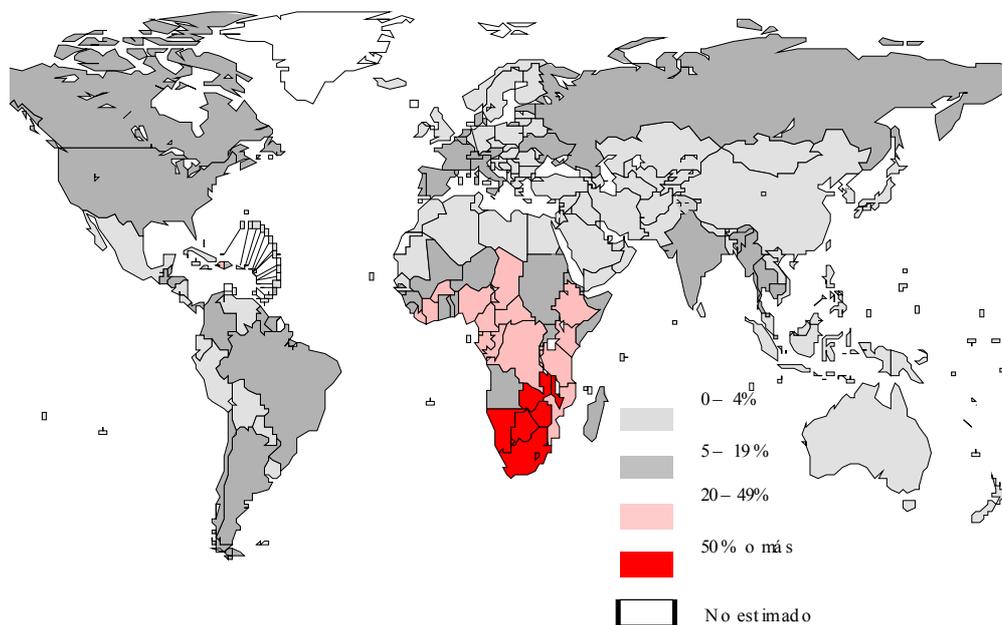
Anexo 1. Veintidós países agrupan más del 80% de los casos de TB. Fuente: OMS, Reporte Global de TB, 2005.



Anexo 2. Distribución de la infección por el VIH por regiones. UNAIDS resumen de la epidemia 2005. Los colores más intensos corresponden a los países de mayor prevalencia. Fuente: OMS, 2005

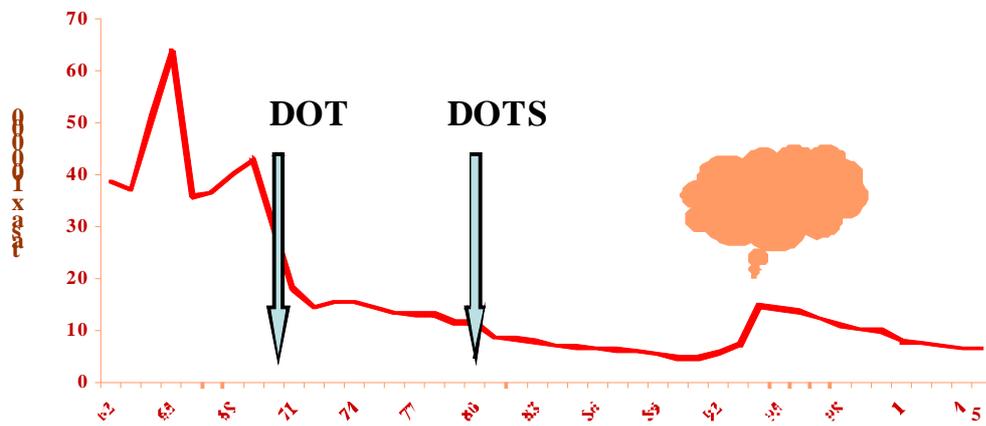
Drug type, brand name	Generic name	Manufacturer	Approval date	Time to approval, months
<b>NRTIs</b>				
Combivir	Lamivudine and zidovudine	GlaxoSmithKline	27 Sep 1997	3.9
Emtriva	Emtricitabine	Gilead Sciences	2 Jul 2003	10
Epivir	Lamivudine	GlaxoSmithKline	17 Nov 1995	4.4
Epzicom	Abacavir and lamivudine	GlaxoSmithKline	2 Aug 2004	10
Hivid	Zalcitabine	Hoffmann-La Roche	19 Jun 1992	7.6
Retrovir	Zidovudine	GlaxoSmithKline	19 Mar 1987	3.5
Trizivir	Abacavir, zidovudine and lamivudine	GlaxoSmithKline	14 Nov 2000	10.9
Truvada	Tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine	Gilead Sciences	2 Aug 2004	5
Videx EC	Enteric-coated didanosine	Bristol-Myers Squibb	31 Oct 2000	9
Videx	Didanosine	Bristol-Myers Squibb	9 Oct 1991	6
Viread	Tenofovir disoproxil fumarate	Gilead	26 Oct 2001	5.9
Zerit	Stavudine	Bristol-Myers Squibb	24 Jun 1994	5.9
Ziagen	Abacavir	GlaxoSmithKline	17 Dec 1998	5.8
<b>NNRTIs</b>				
Rescriptor	Delavirdine	Pfizer	4 Apr 1997	8.7
Sustiva	Efavirenz	Bristol-Myers Squibb	17 Sep 1998	3.2
Viramune	Nevirapine	Boehringer Ingelheim	21 Jun 1996	3.9
<b>Protease inhibitors</b>				
Agenerase	Amprenavir	GlaxoSmithKline	15 Apr 1999	6
Aptivus	Tipranavir	Boehringer Ingelheim	22 Jun 2005	6
Crixivan	Indinavir	Merck	13 Mar 1996	1.4
Fortovase	Saquinavir	Hoffmann-La Roche	7 Nov 1997	5.9
Invirase	Saquinavir mesylate	Hoffmann-La Roche	6 Dec 1995	3.2
Kaletra	Lopinavir and ritonavir	Abbott Laboratories	15 Sep 2000	3.5
Lexiva	Fosamprenavir calcium	GlaxoSmithKline	20 Oct 2003	10
Norvir	Ritonavir	Abbott Laboratories	1 Mar 1996	2.3
Reyataz	Atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb	20 Jun 2003	6
Viracept	Nelfinavir mesylate	Agouron Pharmaceuticals	14 Mar 1997	2.6
<b>Fusion inhibitors</b>				
Fuzeon	Enfuvirtide	Hoffmann-La Roche and Trimeris	13 Mar 2003	6

Anexo 3. Fármacos antirretrovirales disponibles hasta marzo del 2006. Fuente: Vermound SH. JID 2006; 194:1-5.

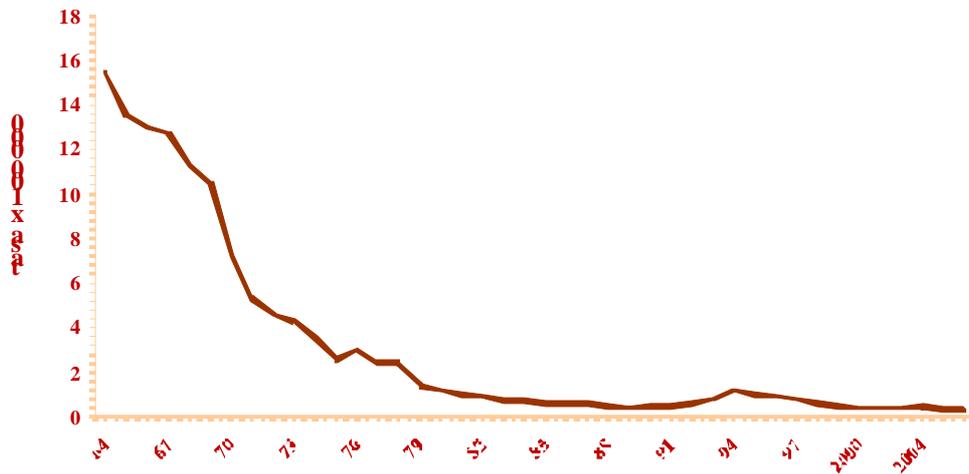


Anexo 4. Prevalencia estimada de infección por el VIH en los nuevos casos de TB en adultos (15-49 años). Las regiones en rojo intenso indican 50% o más de coinfección.

Fuente: OMS, 2005.



Anexo 5. Incidencia de TB en la República de Cuba 1962-2005. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP, Cuba. 2005.



Anexo 6. Mortalidad por TB en la República de Cuba 1964-2005. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP, Cuba. 2005.

---

**Frecuencia de Tuberculosis en VIH/SIDA  
Cuba 1998-2005**

---

<b>Años</b>	<b>Total TB</b>	<b>TB /V IH</b>	<b>%</b>
<b>1998</b>	<b>1237</b>	<b>23</b>	<b>1,9</b>
<b>1999</b>	<b>1119</b>	<b>15</b>	<b>1,3</b>
<b>2000</b>	<b>1135</b>	<b>13</b>	<b>1,2</b>
<b>2001</b>	<b>901</b>	<b>13</b>	<b>1,4</b>
<b>2002</b>	<b>860</b>	<b>23</b>	<b>2,6</b>
<b>2003</b>	<b>807</b>	<b>27</b>	<b>3,3</b>
<b>2004</b>	<b>736</b>	<b>33</b>	<b>4,4</b>
<b>2005</b>	<b>714</b>	<b>37</b>	<b>5,1</b>

---

Anexo 7. Coinfección VIH/TB en la República de Cuba. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP, Cuba. 2005.

Categoría de tratamiento TB	Pacientes de TB	Regímenes tratamiento de TB	
		Fase inicial (diario o 3 veces por semana)	Fase de seguimiento (diario o 3 veces por semana) <sup>a</sup>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes nuevos con frotis de esputo pulmonar positivo</li> <li>• PTB nuevos con frotis negativo con afectación extensiva del parénquima</li> <li>• Enfermedad Severa de concomitante al VIH</li> <li>• Formas Severas de TB extra-pulmonar</li> </ul>	2 (HRZE) <sup>b</sup>	4 (HR) o 6 (HE) diario
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTB con frotis de esputo positivo tratados previamente:</li> <li>• Recaída</li> <li>• Tratamiento después de interrupción</li> <li>• Fracaso de Tratamiento</li> </ul>	2 (HRZE)S / 1 (HRZE)	5 HRE
III <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PTB nuevos con frotis de esputo negativo (otras aparte de la categoría I)</li> <li>• Formas menos severas de TB extra-pulmonar</li> </ul>	2HRZ	4 HR o 6 (HE) diario
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos crónicos (aun después de frotis con esputo positivo después de retratamiento supervisado)</li> </ul>	Nivel Cuidado Terciario Tratamiento por médicos especialistas	

Anexo 8. Regímenes recomendados para el tratamiento de la TB acorde a las categorías de la OMS. 2004. Fuente: OMS/OPS, 2004.

## Tratamiento ARV para personas con TB

Situación de Salud	Terapia Recomendada
TB pulmonar y recuento de CD4 < 50/mm <sup>3</sup> o TB extrapulmonar	Iniciar terapia de TB Iniciar uno de estos regimenes en cuanto la terapia de TB sea tolerada: ZDV/3TC/ABC ZDV/3TC/EFZ ZDV/3TC/SQV/r ZDV/3TC/NVP
TB pulmonar y recuento de CD4 de 50-200/mm <sup>3</sup> o linfocitos totales < 1200/mm <sup>3</sup>	Iniciar la terapia de TB. Iniciar uno de estos regimenes después de 2 meses de terapia TB: ZDV/3TC/ABC ZDV/3TC/EFZ ZDV/3TC/SQV/r ZDV/3TC/NVP
TB pulmonar y recuento de CD4 > 200/mm <sup>3</sup> o linfocitos totales > 1200/mm <sup>3</sup>	Tratamiento de TB. Monitorear recuentos de CD4. Iniciar terapia de ARV de acuerdo a las normas nacionales o normas de OPS

Anexo 9. Regímenes de TARVAE recomendados para pacientes con SIDA / TB.

Fuente: OPS, 2004.

## Anexo 10. Formulario

**1.1 - NOMBRE:****1.2 - AÑO DE DIAGNOSTICO DE LA TB:****1.3 - HCLINICA (NUMERO)****1.4 - EDAD (EN AÑOS)****1.5 - SEXO** 1-MASCULINO 2-FEMENINO**1.6 - CC** 1-CASO 2- CONTROL 3- CASO COHORTE.**1.7 - PESO:****1.8 - TALLA:****1.8 - BMI:****1.9 - VIH/SIDA** 1-VIH 2- SIDA PREVIO.**1.10 - SINDROME RETROVIRAL AGUDO:** 1-SI 2-NO.**2- DATOS PREVIOS A LA ENFERMEDAD.****2.1 - TIEMPO D IAG VIH-TB (EN AÑOS):****2.2 - TIEMPO DIAG VIH – ENF. No -TB (EN AÑOS):****2.3 - TB MARCADOR INICAL SIDA**

1-SI 2- NO 3- NO PROCEDE.

**2.4 - SINDROME DE DESGASTE:**

1-SI 2-NO 3-NO PROCEDE.

**2.5 - INFECCIONES OPORTUNISTAS PREVIAS**

1- SI 2- NO 3- NO PROCEDE

PCP 1- SI 2- NO

MAI 1- SI 2- NO

TOXO 1- SI 2- NO

CRIPT 1- SI 2- NO

H S 1- SI 2- NO

CMV 1- SI 2- NO

HISTO 1- SI 2- NO

N.REC 1- SI 2- NO

ISOSP 1- SI 2- NO

CANDPROF 1-SI 2-NO

**2.6 - SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS**

STOS 1-SI 2-NO

SEXP 1-SI 2-NO

SHEM 1-SI 2-NO

SFOD 1-SI 2-NO

SFIEB 1-SI 2-NO

SSUD 1-SI 2-NO

SPESO 1-SI 2-NO

EGANG 1-SI 2-NO

EHEP 1-SI 2-NO

EESP 1-SI 2-NO

DISNEA 1-SI 2-NO

**3- DATOS DE LA ENFERMEDAD.****3.1 - FORMA CLINICA.**

1-PULMONAR

2-EXTRAPULMONAR

3-MILIAR

4-DISEMINADA

5-PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

4-NO PROCEDE

**3.2 - RADIOGRAFIA DE TORAX**

1-POSITIVA 2-NEGATIVA 3-NO PROCEDE

**3.3 - FORMA RADIOLOGICA**

1-CAVITARIA

2-INFILTRADO INFLAMATORIO APICAL

3-MEDIASTINAL

4- INFILTRADO INFLAMATORIO DIFUSO DE LAS BASES

5- PLEURAL

6-NEUMONIA TUBERCULOSA

7-MILIAR

8-FIBROCASEOSA BILATERAL

9-MIXTA.

10- SIN TRADUCCION RADIOLOGICA

**3.4 - BACILOSCOPIA**

1-POSITIVA 2-NEGATIVA 3-NO PROCEDE

**3.5- CULTIVO**

1-POSITIVO 2-NEGATIVO 3-NO PROCEDE

**3.6 - ESTUDIO HISTOLOGICO BIOP/NECROPSIA**

1-POSITIVO 2-NEGATIVO 3-NO PROCEDE

**3.7 -TUBERCULINA**

1-POSITIVA 2-NEGATIVA 3-NO PROCEDE

**3.8 - CONTEO DE CD4 EN EL DIAGNOSTICO:****3.9- CONTEO DE CD4 EN EL DIAGNOSTICO**

1- &gt;500 CELULAS

2- 200-500 CELULAS

3- 0-199 CELULAS

**3.10 - TERAPIA ANTIRETROVIRAL ANTES DE TB.**

1-SI 2-NO 3-NO PROCEDE

**3.11 - TERAPIA ANTI TB**

1- (R – I – P – ES)

2- (R - I – P – ET)

3- (RB – I – P – ET)

4- OTROS

**4 – DATOS DE RESULTADOS****4.1 - ESTADO AL EGRESO**

1-VIVO 2-FALLECIDO

**4.2 - NECROPSIA**

1-SI 2-NO 3-NO PROCEDE.

**4.3- SOBREVIDA AL AÑO:** 1- SI 2- NO 3- NO PROCEDE**4.3-SOBREVIDA DOS AÑOS:** 1-SI 2-NO 3-NO PROCEDE**5-DATOS: ESTUDIO LONGITUDINAL:****5.1 – MICROBIOLOGICOS:****5.1.1 –BAAR AL MES:** 1- POSITIVO 2- NEGATIVO 3- NO PROCEDE.**5.1.2- BAAR AL 4TO MES:** 1- POSITIVO 2-NEGATIVO 3- NO PROCEDE.**5.1.3-BAAR AL TERMINO:** 1-POSITIVO 2-NEGATIVO 3- NO PROCEDE.**5.1.4-CULTIVO AL MES:** 1-POSITIVO 2-NEGATIVO 3- NO PROCEDE.**5.1.5-CULTIVO AL 4TO MES:** 1-POSITIVO 2- NEGATIVO 3-NOPROCEDE.**5.1.6 CULTIVO AL TERMINO:** 1-POSITIVO 2- NEGATIVO 3-NO PROCEDE.**5.2 TEST DE SUSCEPTIBILIDAD** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.2.1 RESISTENCIA ISN:** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.2.2 RESISTENCIA RIP:** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.2.3 RESISTENCIA A AMBAS:** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.2.4 RESISTENCIA A ET:** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.2.5 RESISTENCIA A PRZ:** 1-SI 2-NO 3-NP.**5.3 RECUENTO DE CD4: (VALOR)**

5.3.1 EN EL DIAGNOSTICO:

5.3.2 A LOS 3 MESES:

5.3.3 A LOS 6 MESES:

5.3.4 A LOS 9 MESES:

5.3.5 AL AÑO:

5.3.6 AL TÉRMINO DEL SEGUIMIENTO:

**5.4 CARGA VIRAL PLASMATICA: (VALOR)**

5.4.1 EN EL DIAGNOSTICO:

5.4.2 A LOS 3 MESES:

5.4.3 A LOS 6 MESES:

5.4.4 A LOS 9 MESES:

5.4.5 AL AÑO:

5.4.6 AL TÉRMINO DEL SEGUIMIENTO:

**5.5 SOBREVIDA 1-SI 2-NO 3-NP.**

5.5.1 A LOS 6 MESES:

5.5.2 AL AÑO:

5.5.3 A LOS 18 MESES:

5.5.4 A LOS 2 AÑOS:

**5.6 PERIODO LIBRE DE HOSPITALIZACIONES:****1-SI 2-NO 3-NP.**

5.6.1 A LOS 6 MESES:

5.6.2 AL AÑO:

5.6.3 A LOS 1 8 MESES:

5.6.4 A LOS 2 AÑOS:

**5.7 PERIODO LIBRE DE INFECCIONES OPORTUNISTAS: 1-SI 2-NO 3-NP.**

5.7.1 A LOS 6 MESES:

5.7.2 AL AÑO:

5.7.3 A LOS 18 MESES:

5.7.4 A LOS 2 AÑOS:

**5.8 VARIABLES DE RESPUESTA TERAPEUTICA: 1-SI 2-NO 3-NP.**

5.8.1 PROBABLEMENTE CURADO:

5.8.2 FRACASO TERAPEUTICO:

5.8.3 RECAIDA:

5.8.4 FALLECIDO POR TUBERCULOSIS:

5.8.5 FALLECIDO AL TÉRMINO DEL SEGUIMIENTO:

5.8.6 ABANDONO:

5.8.7 PERDIDA DEL SEGUIMIENTO:

5.8.8 ÉXITO:

**5.8 REACCION ADVERSA AL TTO: 1-SI 2-NO 3- NP.**

5.8.1 NEUROPATIA PERIFERICA:

5.8.2 RASH:

5.8.3 REACC GASTROINTESTINALES:

5.8.4 HEPATITIS:

5.8.5 CITOLISIS HEPATICA:

5.8.6 ARTRALGIA:

5.8.7 HIPERURICEMIA:

5.8.8 PANCREATITIS:

5.8.9 NEUROLOGICOS NO POLINEUROPATIA:

5.8.10 MISCELANEAS:

**5.9 REACCION PARADOJICA/SINDROME DE RECONST INMUNE: 1-SI 2-NO 3-NP.**

**5.10 CAMBIO DE RIFAMPICINA POR RIFABUTINA: 1-SI 2-NO 3-NP.**

**5.10.1 TERAPIA TARVAE MODALIDAD:**

1. AZT-3TC-INDINAVIR.

2. DDI-D4T-INDINAVIR.

3. D4T-3TC-INDINAVIR.

4. DDI-D4T-NEVIRAPINE.

5. OTROS.

**5.10.2 MOMENTO DE INICIO DE LA TARVAE:**

1. DESDE EL DIAGNOSTICO DE TB.

2. AL TÉRMINO DE LA PRIMERA FASE.

3. AL TÉRMINO DEL TTO ANTI TB.

4. EN OTRO MOMENTO.

5. NO PROCEDE.

Anexo 11. Documentación de consentimiento informado (estudio longitudinal)

La Habana, Cuba, IPK, fecha

Yo, Nombre y apellidos de toda voluntad, no tengo objeción en participar en el estudio sobre TB/SIDA.

Para que conste firmo la presente a los fecha de aceptación

Nombre y firma del enfermo

## Anexo 12. Características demográficas y clínicas de los casos y los controles

Variable		Casos n=72		Controles n=71		Total n=143	
Sexo	masculino	52	72.2%	56	78.9%	108	75.5%*
	femenino	20	27.8%	15	21.1%	35	24.5%
Edad	media	30.83		33.78			
	DE	8.063		10.57		p=0.136316	
Tiempo medio entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la enfermedad		4.82		3.77		p=0.0370*	
Estado clínico previo	VIH +	30	41.7%	51	71.8%*	81	56.6%*
	SIDA	42	58.3%*	20	28.2%	62	43.4%
Antecedente de Infec. oportunistas mayores		37	71.1%*♣	15	28.9%♣	52	36.4%♣♣

\*p< 0.05. ♣ Porcentaje del total (52) de infecciones oportunistas diagnosticadas para casos y controles.

♣♣ Porcentaje respecto a N= 143

## Anexo 13. Recuento de LTCD4+ para casos y controles

Recuento LTCD4+	Casos n=72		Controles n=71		Total n=143	
Media	179.069*		265.94*		222.20	
Desviación estándar	220.60		202.99		215.75	
>=500 células	5	6.9%	6	8.5%	11	7.7%*
200-499 células**	12	16.7%	31	43.7%	43	30.1%*
0-199 células**	55	76.4%	34	47.9%	89	62.2%*

\* p<0.05. \*\*p<0.05. Diferencias entre casos y controles

Anexo 14. Antecedente de infecciones oportunistas mayores según tipo para casos y controles.

Infección	Casos n=72		Controles n=71		Total n=143*	
PCP	19	26.4%	5	7.0%	24	26.9%
NTX	11	15.3%	2	2.8%	13	14.6%
COE	10	13.9%	1	1.4%	11	12.4%
Neumonía recurrente	9	12.5%	10	14.1%	19	21.3%
Criptococosis diseminada	5	6.9%	0	0	5	5.6%
Criptosporidiasis	4	5.6%	0	0	4	4.5%
Otras	12	16.6%	1	1.4%	13	14.6%
Total	70	78.6%*	19	21.4%	89	100.0%

\*p<0.05. Para las diferencias entre proporciones

## Anexo 15. Síntomas y signos clínicos para casos y controles.

Síntomas y signos	Casos n=72		Controles n=71		Total n=143	
Tos	60	83.3%	62	87.3%	122	22.2%
Expectoración	53	73.6%	46	64.8%	99	18.0%
Hemoptisis	7	9.7%	1	1.4%	8	1.45%
Fiebre	7	9.7%	45	63.4%	52	9.45%
FOD	54	75.0%	13	18.3%	67	12.2%
Sudación nocturna	28	38.9%	2	2.8%	30	5.45%
Pérdida de peso	51	70.8%	29	40.8%	80	14.5%
Disnea	3	4.2%	28	39.4%	31	5.64%
Linfadenopatías regionales	9	12.5%	1	1.4%	10	1.8%
Hepatomegalia	21	29.2%	5	7.0%	26	4.7%
Esplenomegalia	20	27.8%	5	7.0%	25	4.54%
Total	313	56.9%*	237	43.1%	550	100.0%

\* p&lt;0.05

## Anexo 16. Variables asociadas con el desarrollo de la TB en los pacientes SIDA.

Resultados del análisis bivariado.

Categorías de las variables	Odds Ratio Crudo	Intervalo de confianza	Valor de p
Estado clínico previo		icls- 7.17	
SIDA/VIH	<b>3.57</b>	icli - 1.78	<b>0.000519</b>
PCP		icls - 15.76	
	<b>4.73</b>	icli - 1.51	<b>0.004086</b>
NTX		icls - 42.99	
	<b>6.22</b>	icli - 1.21	<b>0.02140</b>
COE		icls - 246.5	
	<b>11.29</b>	icli - 1.40	<b>0.01290</b>
Isosporidiasis		icls - 58.08	
	2.00	icli - 0.14	0.99023
Neumonía recurrente		icls - 2.55	
	0.87	icli - 0.30	0.97388
Recuento de LTCD4+			
agrupados	-	-	<b>0.00001*</b>

\*p&lt;0.05 para las diferencias entre casos y controles según categorías de LCD4+

## Anexo 17. Variables asociadas con el diagnóstico de la TB asociada al SIDA.

Resultados del análisis bivariado.

Presencia del síntoma o signo	Odds Ratio Crudo	Intervalo de confianza	Valor de p
Tos	0.73	icls - 2.04 icli - 0.26	0.66151
Expectoración	1.52	icls - 3.32 icli - 0.69	0.33619
Hemoptisis	<b>7.54</b>	icls - 170.34 icli - 1.88	<b>0.03280</b>
FOD	<b>13.38</b>	icls - 32.96 icli - 5.55	<b>0.00000</b>
Fiebre	0.06	icls - 0.17 icli - 0.02	0.00000
Sudoración nocturna	<b>21.95</b>	icls - 142.43 icli - 4.66	<b>0.00000</b>
Pérdida de peso	<b>3.52</b>	icls - 7.55 icli - 1.65	<b>0.00057</b>
Linfadenopatías regionales	<b>10.00</b>	icls - 220.31 icli - 1.22	<b>0.00921</b>
Hepatomegalia	<b>5.44</b>	icls - 17.95 icli - 1.76	<b>0.00113</b>
Esplenomegalia	<b>5.08</b>	icls - 16.83 icli - 1.63	<b>0.00233</b>
Disnea	0.07	icls - 0.25 icli - 0.01	0.00000

## Anexo 18. Variables asociadas con el diagnóstico de la TB asociada al SIDA.

## Resultados del análisis multivariado.

Presencia del síntoma o signo	Odds Ratio *	Intervalo de confianza	Valor de p
Hemoptisis	<b>12.1730</b>	icls - 144.07 icli - 1.0285	<b>0.0474</b>
FOD	<b>6.8609</b>	icls - 17.254 icli - 2.7281	<b>0.0000</b>
Sudación nocturna	<b>7.7885</b>	icls - 40.891 icli - 1.4834	<b>0.0153</b>
Pérdida de peso	<b>2.9234</b>	icls - 7.4161 icli - 1.1516	<b>0.0240</b>
Linfadenopatías regionales	10.510	icls - 126.82 icli - 0.8711	0.0641
Esplenomegalia	1.8706	icls - 7.4208 icli - 0.4715	0.3731

\*Modelo de regresión logística, excluyendo el signo hepatomegalia

Anexo 19. Situación clínica e inmunológica de los enfermos con TB asociada al SIDA en relación con la TARVAE. Serie II (2001-2004).

Variable	Estado clínico antes de la TB*		TARVAE*					
			<u>Seropositivo</u>		<u>Enfermo SIDA</u>		<u>Si</u>	
Estratos del recuento de LTCD4+	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
>=500 células	2	6.1	5	11.4	5	15.0	2	4.5
200-499 células	21	63.6	7	15.9	4	12.1	24	54.5
0-199 células	10	30.3	32	72.7	24	72.8	18	40.9
Total**	33	42.9	44	57.1	33	42.9	44	57.1

\*  $p < 0.001$  para la diferencia entre proporciones. \*\* % N=77

## Anexo 20. Frecuencia de las infecciones oportunistas mayores padecidas antes de la TB.

Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004

Infección oportunista	Serie I n=72		Serie II n=77		Total n=149	
	No.	%	No.	%	No.	%
PCP	19	26.4♣	8	10.4♣	27	24.3
NTX	11	15.3	10	13.0	21	18.9
COE	10	13.9φ	5	6.5φ	15	13.5
Neumonía recurrente	9	12.5♣	2	2.6♣	11	9.9
Criptococosis diseminada	5	6.9	4	5.2	9	8.1
Criptosporidiasis	4	5.6	2	2.6	6	5.4
Otras	12	16.6	10	13.0	22	19.8
Total	70	63.1♣	41	36.9♣	111	100

♣ P < 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series. φ P > 0.05. Para la diferencia de proporciones entre las series

Anexo 21. Características clínicas, radiológicas y microbiológicas de los enfermos con TB asociada al SIDA con relación a la TARVAE. Serie II (2001-2004)

Variables	TARVAE*			
	<u>SI</u>		<u>NO</u>	
	No.	%	No.	%
Tuberculosis pulmonar	22	66.7	36	81.8
Tuberculosis otras	11	33.3	8	18.2
Con traducción radiológica	25	75.7	32	72.7
Sin traducción radiológica	8	24.3	12	27.3
Baciloscopías positivas	9	27.3	13	29.5
Baciloscopías negativas	24	72.7	31	70.5
• Cultivos positivos	14	42.4	17	38.6
• Cultivos negativos	19	57.6	27	61.4
Mantoux Reactivos	9	27.3	17	38.6
Mantoux Anérgicos	24	72.7	26	59.1
No realizadas	0	0	1	2.3
E. cito - histológicos positivos	8	24.2	5	11.4
No realizados	25	75.8	39	88.6

\*p> 0.05 para la diferencia entre proporciones respecto a las categorías de la variable TARVAE. • De M. Tb

Anexo 22. Características clínicas y demográficas de los enfermos con TB asociada al SIDA. Cohorte 2003-2004

Variables		Cohorte 35 casos	
		No.	%
Sexo	Masculino	27	77.1
	Femenino	8	22.9
	Edad	*35.2 / 10.91 SD	**32.0
	Tiempo VIH / TB (años)	*4.97/ 4.07 SD	**4.00
Estado clínico previo a la TB.	Seropositivo	16	45.7
	Enfermo SIDA	19	54.3
<u>Definición de SIDA</u>			
	Recuento de LTCD4+ < 200 células	10	28.6
	Enfermedades indicadoras	6	17.1
	Ambas condiciones	3	8.6
	Enfermedades indicadoras previas.	10	28.6
	TB. Primera indicadora de SIDA.	25	71.4
	Antecedente de ESP	26	74.3

\* Media aritmética. \*\* Mediana

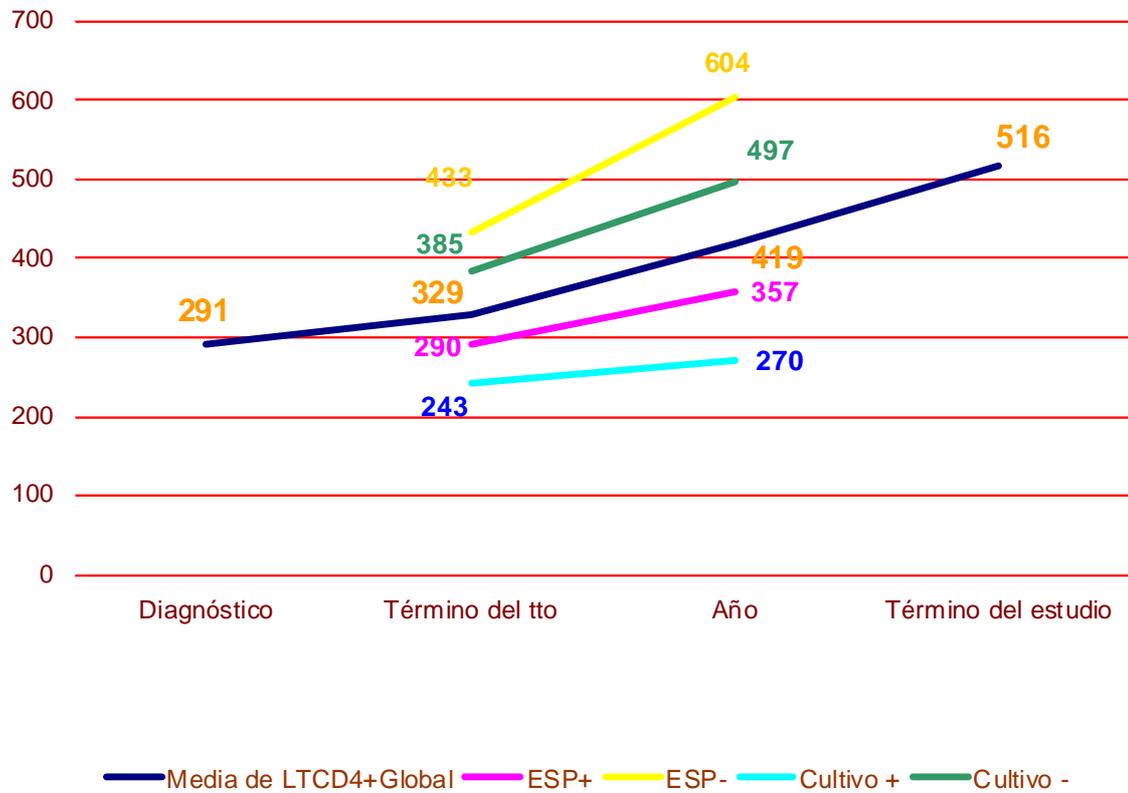
Anexo 23. Frecuencia de los síntomas, los signos y las formas clínicas de la TB asociada al SIDA. Cohorte 2003-2004

Síntomas y signos	Cohorte de 35 casos	
	No.	% N= 35
Tos	24	68.6
Expectoración	18	51.4
FOD	33	94.3
Sudaciones nocturnas	24	68.6
Pérdida de peso	22	62.9
Disnea	5	14.3
Linfadenopatías regionales	12	34.3
Hepatomegalia	6	17.1
SIRI	5	14.3
<u>Formas clínicas</u>		
Pulmonar	21	60.0
Diseminada	10	28.6
Extrapulmonar	4	11.4
<u>Localizaciones extrapulmonares más frecuentes*</u>		
Meningea	1	2.9**
Pleural	1	2.9**
Adénica	2	5.7**

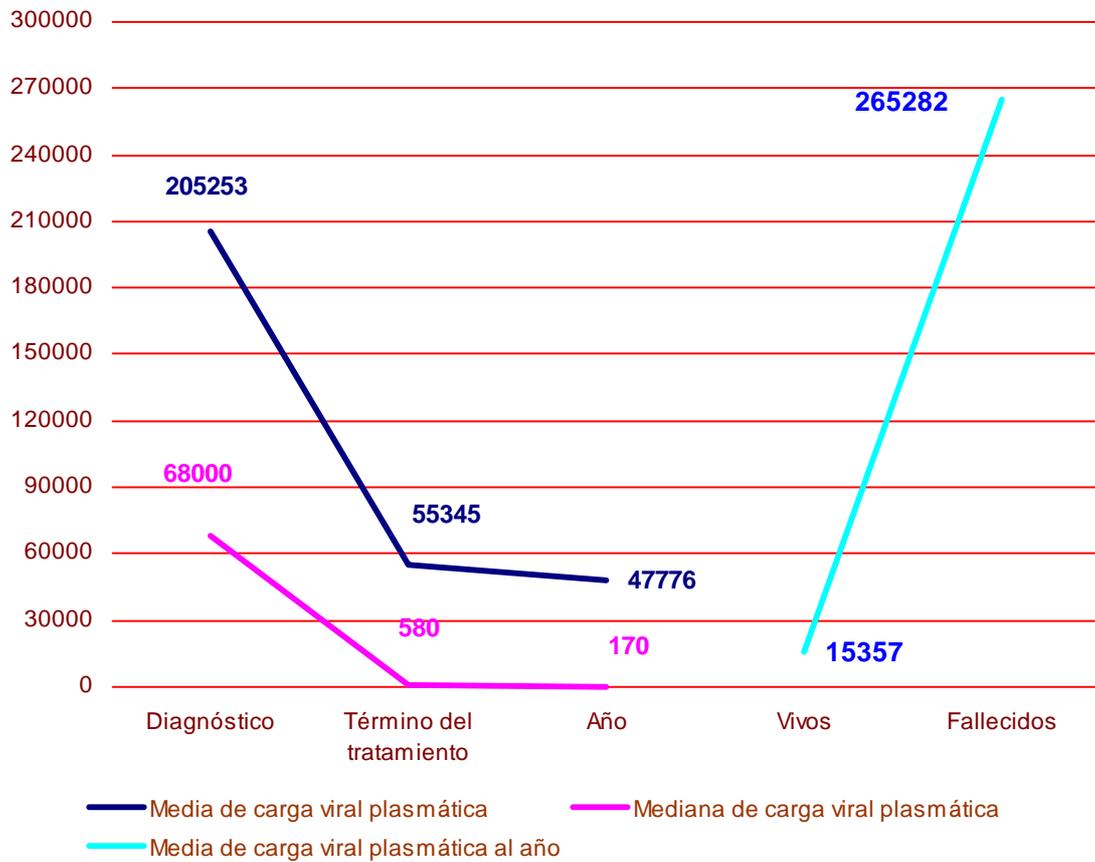
\* Excluye la enfermedad diseminada

Anexo 24. Características microbiológicas, reactividad a la tuberculina y hallazgos radiológicos de los enfermos con TB asociada al SIDA. Cohorte 2003-2004

Pruebas diagnósticas	Cohorte 35 casos	
	No.	% N= 35
Baciloscopías positivas	7	20.0
Cultivos positivos	13	37.1
Mantoux Reactivos	17	48.6
Exámenes cito-histológicos positivos	9	25.7
Radiografía de tórax positivos	24	68.6
<u>Hallazgos radiológicos</u>		
Pleural	6	17.1
Mediastinal	5	14.3
Infiltrado inflamatorio difuso de las bases	5	14.3
Infiltrado inflamatorio apical	4	11.4
Cavitaria	1	2.9
Otros	3	8.1



Anexo 25. Media del recuento de LTCD4+ en las diferentes mediciones del estudio.  
Correlación con las variables: ESP y cultivo. Cohorte 2003-2004.



Anexo 26. Media y mediana de la CVP en las diferentes mediciones del estudio.  
Correlación el estado clínico (vivo o fallecido) al término del estudio. Cohorte 2003-2004.

Anexo 27. Enfermos vivos y fallecidos al término del estudio en relación con las variables seleccionadas. Cohorte 2003-2004.

Variables	Vivos		Fallecidos	
	No.	%	No.	%
TARVAE antes de la TB +	15	51.7	4	66.7
TARVAE antes de la TB -	14	48.3	2	33.3
ESP+	21	72.4	5	83.3
ESP-	8	27.6	1	16.7
Seropositivo antes de la TB	15	51.7	1	16.7
Enfermo SIDA antes de la TB	14	48.3	5	83.3
*TB primera indicadora de SIDA +	23	79.3	2	33.3
*TB primera indicadora de SIDA -	6	20.7	4	66.7
TB pulmonar	18	62.1	3	50.0
TB extrapulmonar	3	10.3	1	16.7
TB diseminada	8	27.6	2	33.3
*Enfermedad indicadora posterior a la TB +	9	31.0	6	100.0
*Enfermedad indicadora posterior a la TB -	20	69.0	0	0

\* $p < 0.05$  para la diferencia entre proporciones respecto a las categorías vivo / fallecido.

VARIABLES SELECCIONADAS: TARVAE antes de la TB, enfermedad sintomática precoz, seropositivo o SIDA antes de la TB, TB como primera indicadora de SIDA, formas clínicas y enfermedad indicadora luego de la TB

## Anexo 28. Características demográficas y clínicas de 167 enfermos con SIDA y TB.

Porcentaje de fallecidos por categorías.

Variable	Categorías	N=167	% N=167	% de fallecidos por categoría
Etapa de diagnóstico*	PreTARVAE	72	43.1	77.8
	PostTARVAE	95	56.9	23.2
Sexo**	Masculino	130	77.8	42.3
	Femenino	37	22.2	62.2
Estado clínico previo a la TB (SIDA)*	Sí	99	59.3	55.6
	No	68	40.7	33.8
TB. 1 <sup>ra</sup> . enfermedad indicadora de SIDA*	Sí	98	58.7	28.6
	No	69	41.3	72.5
Enfermedad indicadora luego de la TB*	Sí	66	39.5	71.2
	No	101	60.5	30.7
COE previo a la TB*	Sí	15	8.9	100.0
	No	152	91.1	41.5
PCP previo a la TB*	Sí	30	17.9	70.0
	No	137	82.1	41.6
NTX previo a la TB**	Sí	21	12.6	76.2
	No	146	87.4	42.5
Formas clínicas***	Pulmonar	124	74.3	50.0
	Otras	43	25.7	37.2

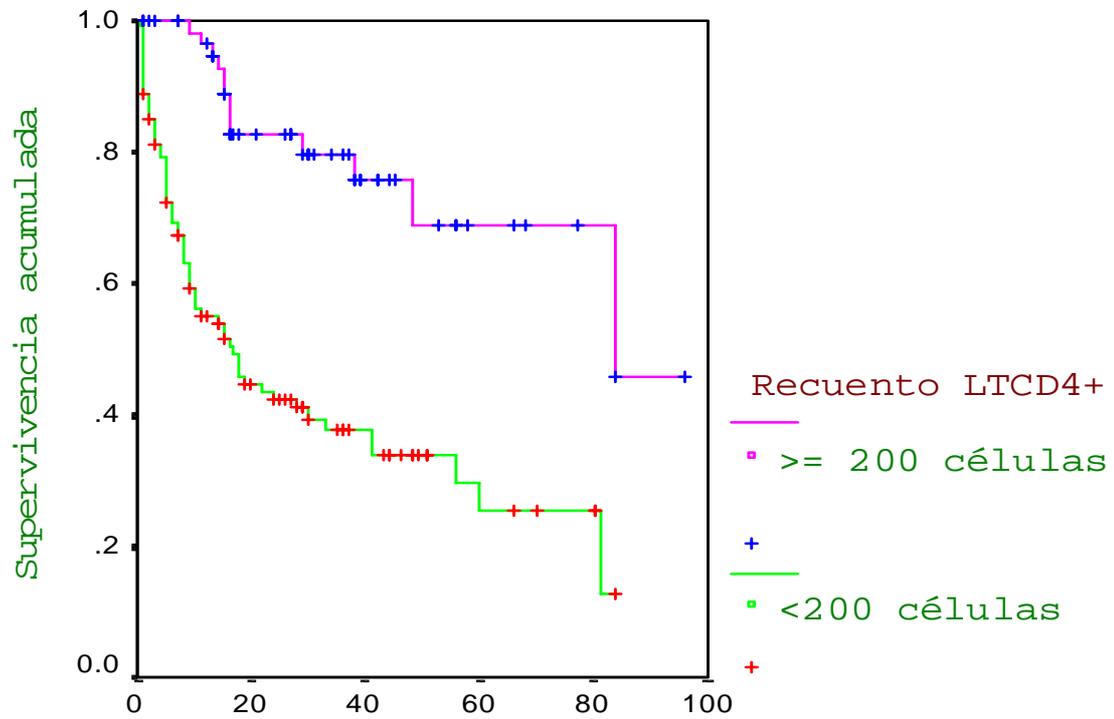
\* p&lt; 0.01 para la diferencia entre categorías. Test de Log rank. \*\* p&lt; 0.05 para la diferencia entre categorías.

Test de Log rank. \*\*\* p&gt; 0.05 para la diferencia entre categorías. Test de Log rank

Anexo 29. Características inmunológicas, radiológicas y microbiológicas de 167 enfermos con SIDA y TB. Porcentaje de fallecidos por categorías

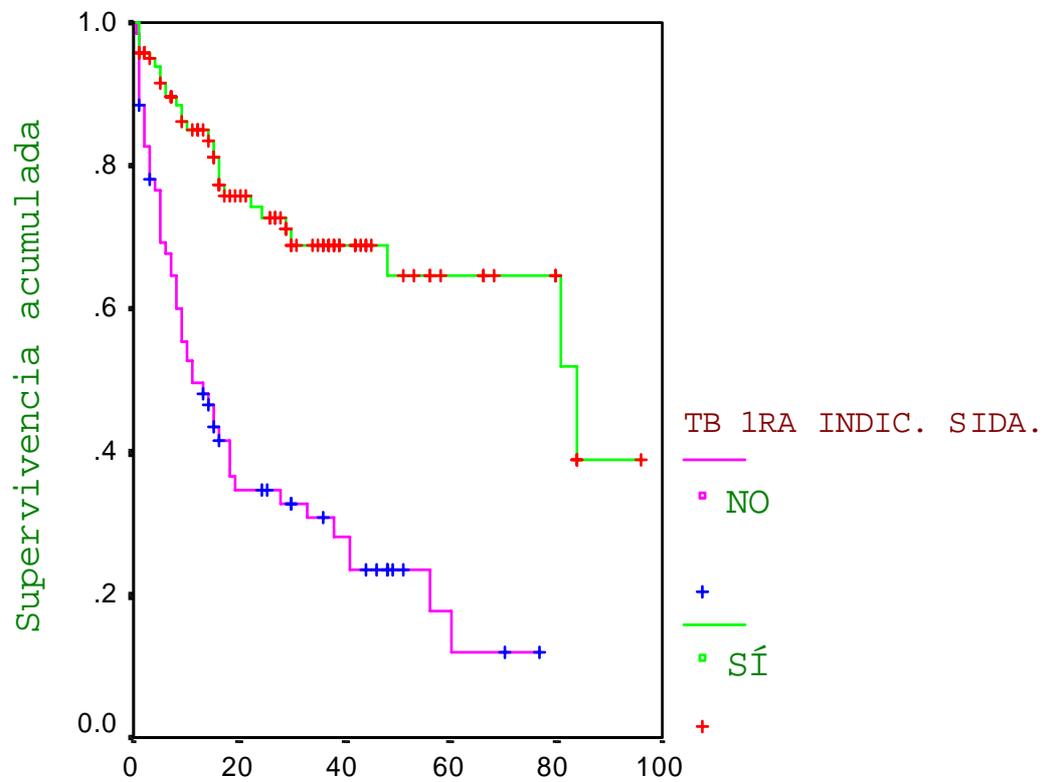
Variable	Categorías	N= 167	% N=167	% de fallecidos por categorías
Recuento de LTCD4+*	>=200 células	61	36.5	21.3
	< 200 células	106	63.5	61.3
Radiología***	Radiología +	133	79.6	48.1
	Radiología -	34	20.4	41.2
Baciloscopía*	Positiva	60	35.9	63.3
	Negativa	107	64.1	37.4
Cultivo*	Positivo	88	52.7	56.8
	Negativo	79	47.3	35.4
Prueba de la tuberculina (Mantoux)*	Reactiva	52	31.1	21.2
	Anérgica	105	62.9	57.1
	No realizada	10	5.9	70.0

\* p< 0.01 para la diferencia entre categorías. Test de Log rank. \*\*\* p> 0.05 para la diferencia entre categorías.  
Test de Log rank



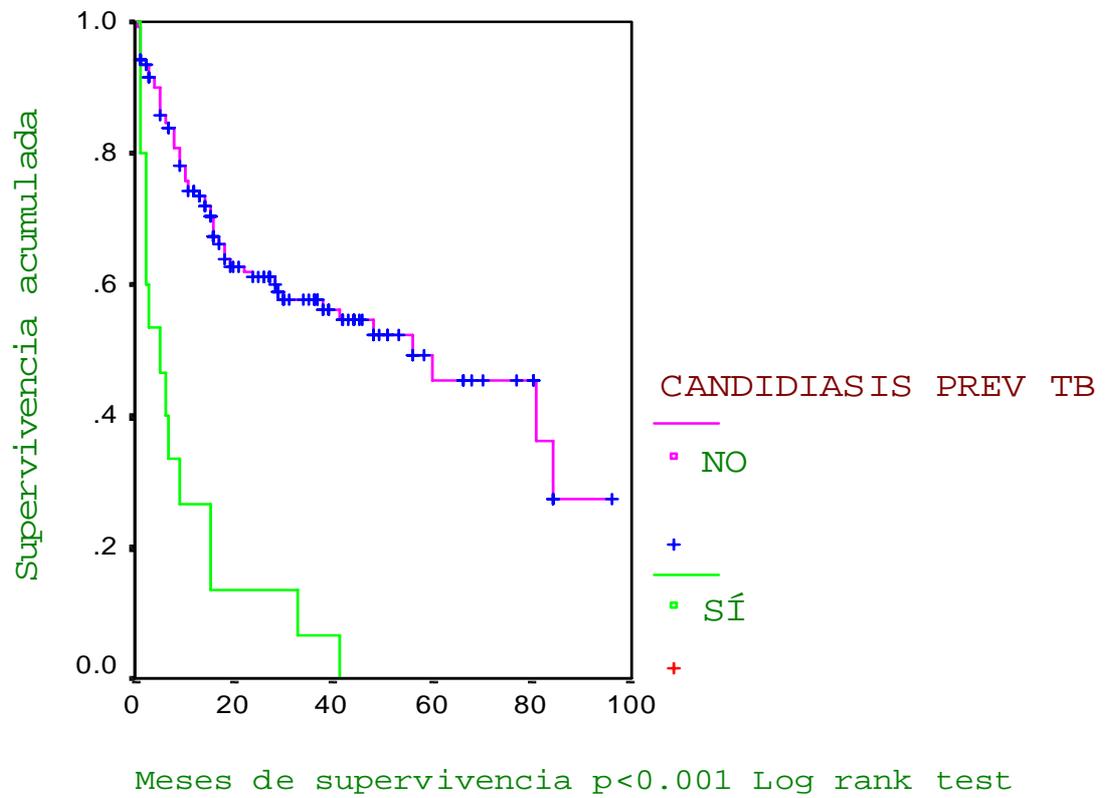
Meses de supervivencia  $p < 0.01$  Log rank test

Anexo 30. Función de supervivencia según Kaplan-Meier por estratos de recuento de LTCD4+. 167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005.



Meses de supervivencia  $p < 0.001$  Log rank test

Anexo 31. Función de supervivencia según Kaplan-Meier para la variable: TB primera indicadora de SIDA. 167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005.



Anexo 32. Función de supervivencia según Kaplan-Meier para la variable COE antes de la TB. 167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005.

Anexo 33. Criterios diagnósticos de TB en individuos infectados por el VIH en Cuba. Se precisan de al menos dos criterios (I-II-III-IV)

---

**I-Criterios Clínicos (dos mayores o uno mayor y tres menores)**

A) Mayores

1. Fiebre con criterios de FOD en el paciente VIH.
2. Sudación nocturna por al menos una semana.
3. Pérdida de peso mayor de 10% del peso corporal.
4. Hemoptisis.
5. Antecedente de candidiasis profunda.

B) Menores

1. Tos con o sin expectoración por al menos cuatro semanas.
2. Linfadenopatía (s) nueva o antigua que crece, en una o varias regiones por más de cuatro semanas\*
3. Hepatomegalia\*\*.
4. Esplenomegalia.
5. Síndrome neurológico febril de curso subagudo.
6. Antecedente de otras infecciones oportunistas mayores.
7. Antecedente de ESP.

**II- Criterios microbiológicos / cito-histológico/ reactividad tuberculínica (uno ó más)**

1. Presencia de BAAR en esputo u otras muestras biológicas. ¶
2. Aislamiento de M. Tb en cultivo de esputo u otras muestras biológicas.
3. Examen cito-histológico compatible con enfermedad por micobacteria específica ¶¶
4. Test de tuberculina con induración  $\geq$  a 5 mm el momento de la evaluación clínica ¶¶¶

### **III- Criterios Radiológicos (uno ó más) por dos observadores independientes**

#### A) Clásicos.

1. Cavitación.
2. Infiltrado apical.
3. Fibrosis y exudación.
4. Afectación pleural.

#### B) Atípicos.

1. Infiltrados difusos predominantemente basales ♣
2. Afectación mediastinal (ensanchamiento).
3. Patrón miliar

### **IV- Criterio Inmunológico**

1. Recuento de LTCD4+ menor a 200 células antes o durante el debut clínico de la enfermedad ♥

---

\*Las linfadenopatías generalizadas sobretodo con participación intraabdominal pueden obedecer a otras micobacteriosis, citomegalovirus (LTCD4+ < 200células) o linfoma

\*\* Sobretodo en presencia de síndrome icterico febril

¶ La presencia de BAAR no es específica de TB

¶¶ Incluye la técnica de PCR en muestra de biopsia o necropsia

¶¶¶ Este criterio exige de la presencia de criterios clínicos (dos mayores) o radiológicos

Registros de 10 mm o mayores son más específicos de TB

♣ En individuos con disnea y recuento de LTCD4+< 200 debe descartarse PCP

♥ En individuos con infección reciente por el VIH o TARVAE puede ocurrir con cifras superiores

## Anexo 34. Tratamiento anti-TB y TARVAE en individuos infectados por el VIH en Cuba

Situaciones clínicas	Decisión de TARVAE	Regimen Recomendado
TBP, TBEP o diseminada y/o LTCD4+ < 200 o elementos clínicos de SIDA	Iniciar tratamiento anti-TB y TARVAE al unísono*	AZT/3TC/ABC** AZT/3TC/EFZ♥ AZT/3TC/NVP*** AZT/3TC/SQV/r
TBP o TBEP no grave, TB 1 <sup>ra</sup> indicadora de SIDA y/o LTCD4+ 200-350.	Diferir la TARVAE para el término de la primera fase del tratamiento anti-TB ¶	AZT/3TC/ABC** AZT/3TC/EFZ AZT/3TC/NVP*** AZT/3TC/SQV/r♦
TBP o TBEP no grave, TB 1 <sup>ra</sup> indicadora de SIDA y/o LTCD4+ > 350	Evaluación cuidadosa del enfermo durante el tratamiento y al término (debe incluir recuento de LTCD4+ - CVP) y se decidirá acorde a las normas nacionales. ¶	

¶La TARVAE debe iniciarse de inmediato ante

- Empeoramiento clínico del caso
- Enfermedades oportunistas mayores durante el tratamiento anti-TB
- Declinar sostenido del recuento de LTCD4+ (<200) en presencia de buena respuesta al tratamiento anti-TB

\*Debe vigilarse la aparición del SIRI sobretodo en la TB diseminada y recuento LTCD4+<200 células. La decisión de tratar debe ser individualizada y cuidadosa

\*\* Debe vigilarse la reacción de hipersensibilidad al ABC

\*\*\* Debe vigilarse estrictamente la función hepática sobretodo en coinfectados por HCV, hepatopatía previa, BMI<21 y LTCD4+ >200

- ♥ Los regímenes con rifabutina se dificultan, sin embargo, es la única opción para incluir los IP en la TARVAE. El EFZ no debe usarse con rifabutina
- ♦ Limitada información acerca de este régimen respecto a su toxicidad