

---

---

## **Cambios en la supervivencia de enfermos con SIDA y tuberculosis en Cuba en la era del Tratamiento Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE).**

*Andrés Reyes-Corcho<sup>1</sup>, Virginia Capo de Paz<sup>2</sup>, Manuel Díaz-Jidy<sup>2</sup>, Jorge Pérez-Ávila<sup>2</sup> y Yadira Bouza- Jiménez<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Infectología, Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, <sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana y

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

**Palabras clave:** Infección por VIH, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, tuberculosis, terapia antirretroviral de alta eficacia, supervivencia.

**Resumen.** En Cuba el VIH infecta al 0,06% de la población y la tuberculosis (TB) asociada al SIDA representó el 4,4% de los casos en el año 2004. El objetivo de este estudio fue determinar la supervivencia de los enfermos con SIDA y TB. Se estudiaron 167 individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 15 y 60 años, diagnosticados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, Cuba, entre el 1º de enero de 1997 y el 31 de mayo del 2005. Se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-rank para la supervivencia, un modelo multivariado de Cox para identificar las variables asociadas con la mortalidad mediante SPSS 9.0. De los 167 individuos 78 fallecieron, el 71,8% perteneció a la era-pre Tratamiento Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE) y el 28,2% al periodo posterior. Del total de fallecidos por TB (39), el 82,1% se diagnosticó en la etapa pre-TARVAE. La mediana de supervivencia fue 41 meses (IC=20-62). Se asociaron de forma independiente con la mortalidad las categorías: diagnóstico de TB en la etapa pre-TARVAE, no ser la TB la primera enfermedad indicadora de SIDA, padecer candidiasis oroesofágica antes de la TB y menos de 200 LTCD4<sup>+</sup> en el diagnóstico de la TB. Se demostró el impacto positivo del TARVAE en la supervivencia de los enfermos SIDA con TB en Cuba, y se identificaron la inmunodepresión avanzada y las enfermedades oportunistas como predictores de mortalidad.

## **Change in the survival of Cuban AIDS patients with Tuberculosis in the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) era.**

*Invest Clin 2008; 49(3): 309 - 320*

**Key words:** HIV infection, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), tuberculosis, highly active antiretroviral therapy (HAART), survival.

**Abstract.** HIV infection affected 0.06 % of the Cuban population and AIDS associated tuberculosis (TB) represented 4.4 % of cases in 2004. The objective of this study was to determine the survival of AIDS patients with TB. 167 individuals of both sexes and ages between 15 and 60 years old were studied; all of them were diagnosed in the Havana 's Tropical Medicine Institute "Pedro Kourí", Cuba, between January 1<sup>st</sup> 1997 and May 31<sup>st</sup> 2005. The Kaplan-Meier's method and the Long-rank test were used for the survival, and the Cox's multivariate method to identify the variables associated with mortality by means of SPSS 9.0. 78 individuals of the total died at the end of study, 71.8% belonged to the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era and 28.2% to the later period. From all deceased cases due to TB, 82.1% were diagnosed in the pre HAART era. The median survival was 41 months (CI= 20-62). TB diagnosis in the pre HAART period, TB not being the first disease indicator of AIDS, suffering from candidiasis of esophagus before TB and a LTC<sub>4</sub><sup>+</sup> count < 200 at the diagnosis of TB, were all independently associated with mortality. This study demonstrated the positive impact of HAART in the survival of Cuban AIDS patients with TB and also identified advanced immunodepression and opportunistic infections as predictors of mortality.

*Recibido: 22-02-2007. Aceptado: 11-01-2008.*

### **INTRODUCCIÓN**

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas más importantes en los enfermos de SIDA (1, 2). La explosión epidemiológica de esta enfermedad ha obedecido al fracaso en los programas de prevención, falta de sistematicidad en la estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) en determinadas regiones del mundo, la amenaza creciente de la TB resistente a múltiples drogas (MDR) y un rubro importante inherente a la pandemia del SIDA (3, 4).

De los más de 42 millones de individuos infectados por el VIH-I en el mundo,

un cuarto o más está coinfectado por *Mycobacterium tuberculosis* (5). En los países de elevada endemicidad de ambas enfermedades, el binomio TB/SIDA constituye una creciente amenaza, que ha repercutido en el diagnóstico, la respuesta terapéutica y la calidad de vida de los enfermos (6-10).

El advenimiento de la Terapia AntiRetroviral de Alta Eficacia (TARVAE), no sólo ha reducido el riesgo de TB activa en individuos coinfectados, también ha motivado cambios en la presentación clínica y la eficacia de los tratamientos (11-17).

Cuba, ha logrado un panorama epidemiológico diferente al resto de los países en desarrollo. La prevalencia de la infección

por el VIH es de 0,06% y en el año 2004 la incidencia de TB fue  $6,6 \times 100\ 000$ , con 34 defunciones. La coinfección VIH-TB aportó el 4,4% del total de casos del año 2004. Por otra parte, la TB MDR no es un problema en el país, con una prevalencia de resistencia combinada de 0,5% (18).

La epidemia de TB asociada al SIDA en Cuba se ha caracterizado por un predominio de la localización pulmonar si bien, en la era pre-TARVAE la enfermedad tuvo lugar en asociación con grados extremos de deterioro inmunológico (19, 20). A partir del primer semestre del año 2001, el TARVAE se generalizó a toda la población SIDA del país de forma sistemática y gratuita. Las observaciones posteriores a este acontecimiento, indican mejoría en la situación clínica e inmunológica de los enfermos con TB asociada al SIDA (21); sin embargo, se desconocía la influencia del TARVAE en la supervivencia. El presente trabajo evaluó el impacto del TARVAE en la supervivencia de una cohorte de 167 casos de SIDA y TB en Cuba, considerando la hipótesis de que a pesar de ser Cuba un país en desarrollo, la terapia para la infección por el VIH podía mejorar la sobrevida de estos individuos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de una serie de 167 enfermos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 15 y 60 años, y diagnóstico de SIDA y TB. Estos fueron diagnosticados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana, Cuba entre el 1º de enero de 1997 y el 30 de mayo del 2005, y constituyeron la totalidad de los casos que cumplieron los criterios diagnósticos de TB utilizados a lo largo de la investigación. El dato primario se recogió del expediente clínico de cada uno de los enfermos.

En el estudio se consideraron las variables siguientes: edad en años, sexo, tiempo

entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB (años), TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, etapa en el que se diagnosticó la TB (pre-TARVAE: enero de 1997-marzo del 2001) y (post-TARVAE: mayo del 2001-mayo del 2005), formas clínicas de la TB: pulmonar (TBP) y extrapulmonar (TBEP), radiología (positiva o negativa), baciloscopía y cultivo para *M. tuberculosis* (positivos o negativos), enfermedades indicadoras luego de la TB (presencia o no), TARVAE antes de la TB (sí o no), diagnóstico de candidiasis oroesofágica (COE), pneumocistosis pulmonar (PCP) y toxoplasmosis cerebral (NTX) antes de la TB (sí o no) y estado al término del estudio (vivo/fallecido). En la prueba de la tuberculina se consideró positiva una induración de  $\geq 5$  mm de diámetro (22).

El diagnóstico de TB se realizó mediante el examen directo del esputo con la tinción de Ziehl-Neelsen para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), el cultivo microbiológico del esputo en medio de Lowenstein-Jensen o la identificación de BAAR en el material obtenido por punción aspirativa por aguja fina (PAAF), biopsia o necropsia. Los pacientes sin comprobación microbiológica cumplieron los criterios clínicos y radiológicos de la Sociedad Estadounidense del Tórax (ATS) y del Programa Nacional de Control de la TB de Cuba (PNCT) (23-25). En los pacientes fallecidos se verificó en la necropsia mediante la detección de BAAR en el tejido o el cultivo.

Para la definición de SIDA y de los estratos del recuento de linfocitos TCD4<sup>+</sup> (LTCD4<sup>+</sup>) realizado por citometría de flujo, se utilizaron las categorías del CDC de 1993 (26).

Tiempo de supervivencia: se consideró 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.

Fallecido por TB: consideramos a todo individuo que falleció por cualquier causa durante el tratamiento o que tuvo evidencia microbiológica o histológica de TB al morir (27, 28).

El tratamiento anti-TB se realizó bajo régimen TAES acorde a la recomendación del PNCT (24). Por su parte, la terapia anti-retroviral se definió por el uso de los fármacos antivirales que inhiben la replicación del VIH-I, y se consideró TARVAE a la combinación de al menos tres fármacos, generalmente dos o tres inhibidores de la retrotranscriptasa y/o un inhibidor de la proteasa viral.

#### Análisis estadístico

Se compararon las medias de las variables numéricas a través de la prueba paramétrica ANOVA de análisis de la variancia. Para las categorías de la variable: etapa en que se diagnosticó la TB (pre y post TARVAE) se calculó el número de fallecidos por 100 personas/años de observación. La estimación de la función de supervivencia se realizó por el método de Kaplan y Meier y la prueba de Log-rank. Las categorías de las variables con mayores y significativos porcentajes de fallecidos, se incluyeron en el análisis multivariado (regresión de Cox). Se asumió un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ . Los datos se procesaron y se analizaron con el SPSS 9.0, Chicago, IL, USA.

#### Limitaciones del estudio

La inclusión de enfermos con TB sin documentación microbiológica por cultivo, que de manera uniforme cumplieron los criterios del PNCT y la ATS para el diagnóstico de la TB, pudo influir en las observaciones del estudio. El dato inherente al tiempo de supervivencia se registró al término del estudio para la totalidad de los casos, por lo que al dicotomizar la variable (etapa de diagnóstico de la TB), el periodo de seguimiento no fue homogéneo para ambos gru-

pos de categorías. Por ello, sólo se utilizaron las distribuciones porcentuales de esta variable respecto a la mortalidad.

### RESULTADOS

De la totalidad de individuos, 72 se diagnosticaron en la etapa pre-TARVAE (43,1%); de éstos el 77,8% había fallecido al término del estudio, 95 casos pertenecieron al periodo post-TARVAE (56,9%) y el 23,2% era fallecido al cierre del estudio ( $p < 0,01$ ).

La Tabla I muestra algunas características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. La mediana de edad fue 32 años y el 77,8% del total correspondió al sexo masculino; sin embargo, el porcentaje de mujeres fallecidas fue significativamente superior (62,2%) ( $p < 0,05$ ). Noventa y nueve individuos estaban definidos como enfermos SIDA antes del diagnóstico de la TB (59,3%), de éstos, el 55,6% falleció respecto al 33,8% de los que no eran SIDA previo a la TB ( $p < 0,01$ ). La TB fue la primera entidad indicadora de SIDA en 98 casos de los cuales sólo el 28,6% murió al finalizar la investigación ( $p < 0,01$ ). El 100% de los que enfermaron de COE, el 70% de los que tuvieron PCP ( $p < 0,01$ ) y el 76,2% de los que padecieron NTX antes de la TB ( $p < 0,05$ ), había fallecido al término del estudio. La mortalidad entre los casos que padecieron enfermedades oportunistas indicadoras luego de la TB fue 71,2%. También, el porcentaje de fallecidos resultó superior cuando la localización de la TB fue pulmonar (50%) ( $p < 0,05$ ).

El promedio de LTCD4<sup>+</sup> resultó significativamente inferior en los fallecidos (137 vs 272 células  $\times$  mm<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$ ) y en el grupo de casos severamente inmunodeprimidos, la mortalidad alcanzó el 61,3% ( $p < 0,01$ ). También los porcentajes de fallecimiento fueron superiores cuando la baciloscopía (63,3%) y el cultivo (56,8%) del esputo fue-

**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE 167 ENFERMOS CON SIDA Y TB**  
**(LA HABANA, CUBA. 1997-2005)**

VARIABLES	Nº	%
Mediana de edad: 32 años		
Sexo masculino	130	77,8
Enfermos SIDA antes de la TB	99	59,3
TB primera enfermedad indicadora de SIDA	98	58,7
Enfermedad indicadora de SIDA luego de la TB	66	39,5
Candidiasis oroesofágica antes de la TB	15	8,9
Pneumocistosis pulmonar antes de la TB	30	17,9
Toxoplasmosis cerebral antes de la TB	21	12,6
Tuberculosis pulmonar	124	74,3
Recuento de LTCD4 <sup>+</sup> < 200 células	106	63,5
Radiología positiva	133	79,6
Baciloscopía positiva	60	35,9
Cultivo positivo	88	52,7
Prueba de la tuberculina anérgica	105	62,9

ron positivos. El 57,1% de los casos con anergia tuberculínica murió ( $p < 0,01$ ).

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 la infección por el VIH; y de los fallecidos por TB (39 casos), el 82,1% se diagnosticó en la etapa pre-TARVAE. De la totalidad de casos fallecidos al año del diagnóstico, el 77,1% perteneció al periodo previo al TARVAE, en el cual además, se estimó 36,1 fallecidos por 100 personas/años de observación, respecto a 12,5 fallecidos por 100 personas/años de observación en la etapa posterior. El 20,5% de los muertos al culminar el estudio falleció en los primeros 3 meses del diagnóstico de la TB, el 34,6% a los 6 meses y el 61,5% había fallecido al año ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencia significativa entre las medias de edad (33,6/31,3 años) y el promedio de tiempo entre el diagnóstico de VIH y la TB (5,1/4,9 años) para vivos y fallecidos) (Tabla II).

La función de supervivencia de Kaplan-Meier representa una estimación de la sobrevida en la totalidad de la serie. La mediana de supervivencia fue 41 meses (intervalo de confianza IC 95% = 20-62 meses) (Fig. 1).

En la Tabla III se exponen los resultados de la regresión de Cox en la predicción de la mortalidad. De las categorías de las variables con porcentajes de fallecidos significativamente superiores, se asociaron de forma independiente con la posibilidad de muerte las siguientes: diagnóstico de TB en la etapa 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<sup>+</sup> < de 200 células al diagnosticarse la enfermedad (Exp B =2,70) ( $p < 0,01$ ).

Además, este análisis se realizó con el grupo de enfermos diagnosticados luego del TARVAE, en éste, las variables asociadas de

**TABLA II**  
 CARACTERIZACIÓN DE LA MORTALIDAD SEGÚN ETAPA DE DIAGNÓSTICO DE LA TB.  
 167 ENFERMOS CON SIDA Y TB (LA HABANA, CUBA. 1997-2005)

Variables	Etapa de diagnóstico de la TB				Total	
	Pre TARVAE		Post TARVAE		n	%
	n	%	n	%		
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 al año del diagnóstico de la TB*	37	77,1	11	22,9	48	100,0
Fallecidos por TB*	32	82,1	7	17,9	39	100,0
Número de fallecidos por 100 personas/años de observación	36,1		12,5			

\*  $p < 0,001$  para la diferencia entre proporciones.

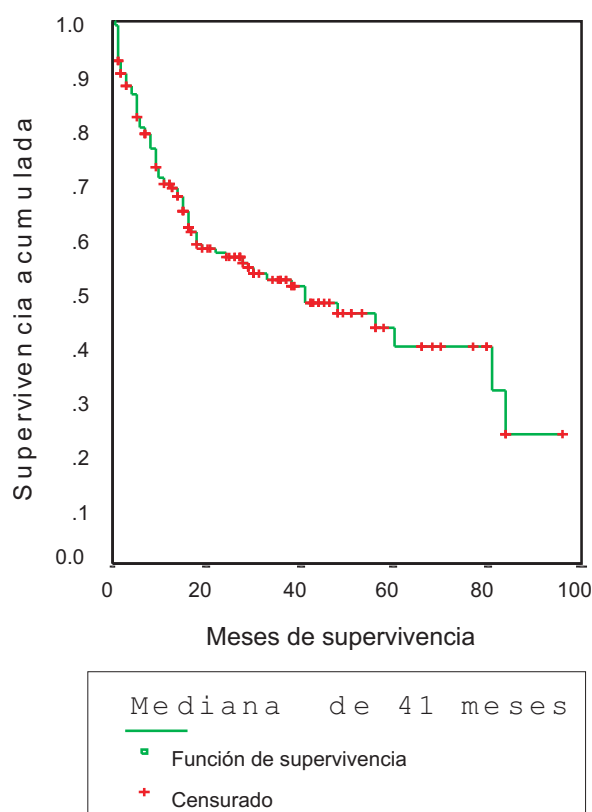


Fig. 1. Función de supervivencia según Kaplan-Meier. 167 enfermos con SIDA y TB. La Habana, Cuba. 1997-2005.

forma independiente con el riesgo de muerte fueron: estar diagnosticado como SIDA antes de la TB (Exp B= 5,63) ( $p < 0,05$ ) y tener enfermedades indicadoras del síndrome 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 IV).

## DISCUSIÓN

Se presentó una serie de 167 individuos cubanos con SIDA y TB diagnosticados durante más de ocho años. El 100% recibió tratamiento anti-TB bajo régimen TAES, en dos fases, la primera intensiva de 60 dosis con cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), y la segunda durante 20 semanas, con dos dosis semanales de isoniacida y rifampicina. Durante este período no se registraron casos con TB-MDR.

El estudio indicó que los fallecidos de la serie murieron tempranamente pues el 61,5% del total murió durante el primer año posterior al diagnóstico; particularmente, de los fallecidos por TB el 41% en los 3 primeros meses posterior al diagnóstico y el 79,5% a los 9 meses (datos no mostrados). Observaciones en África han demostrado

**TABLA III**  
 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE MÚLTIPLES VARIABLES DE COX EN LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FALLECIMIENTO EN 167 ENFERMOS CON SIDA Y TB (LA HABANA, CUBA. 1997-2005)

VARIABLES	Categoría de riesgo*	Riesgo de fallecer (Exp B)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Etapa de diagnóstico de la TB	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. 1ra 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
Candidiasis oroesofágica antes de la TB	Sí	<b>2,65</b>	1,36-5,17	<b>0,0042</b>
Pneumocistosis pulmonar antes de la TB	Sí	0,96	0,51-1,81	0,9170
Toxoplasmosis cerebral antes de la TB	Sí	0,78	0,40-1,51	0,4756
Recuento de LTCD4 <sup>+</sup>	<200 cel	<b>2,70</b>	1,37-5,32	<b>0,0040</b>
Baciloscopía	Positiva	1,40	0,79-2,48	0,2400
Cultivo	Positivo	1,13	0,63-2,04	0,6664
Prueba de tuberculina	Anérgica	0,79	0,32-1,97	0,6261

\* Las categorías de referencia fueron: periodo post TARVAE, sexo masculino, no-SIDA, TB primera enfermedad indicadora de SIDA, no-episodio de COE, PCP, NTX, LTCD4<sup>+</sup> mayor a 200 células × mm<sup>3</sup>, baciloscopía y cultivo negativos, tuberculina reactiva.

**TABLA IV**  
 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 (LA HABANA, CUBA. 1997-2005)

Variable	Categoría de riesgo*	Riesgo de fallecer (Exp B)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Estado clínico previo a la TB	SIDA	5,63	1,34-23,6	0,0183
Enf. indicadora luego de la TB	Sí	3,36	1,28-8,84	0,0137
Recuento de LTCD4 <sup>+</sup>	<200 cel	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

\* Las categorías de referencia fueron: no-SIDA, ausencia de enfermedad indicadora de SIDA posterior a la TB, LTCD4<sup>+</sup> mayor a 200 células × mm<sup>3</sup>, cultivo negativo, existencia de TARVAE.

que entre el 16 y 35% de los enfermos con SIDA y TB fallecen durante el tratamiento (29). En Malawi, Kang'ombe y col. luego de un seguimiento por 7 años de una serie de enfermos de SIDA con TB en la era pre-TARVAE, reportaron 11% de superviven-

cia y alrededor de 1/4 de las muertes durante el primer mes posterior al diagnóstico (30). Nuestros resultados coinciden con las publicaciones internacionales, más aún antes de generalizada la terapia para el VIH en el país (9, 10, 31, 32). Harris y col. seña-

laron la importancia de esta “temprana mortalidad”, para decidir el inicio del TARVAE en individuos coinfectados y los riesgos de dilatar el comienzo hasta la segunda fase de tratamiento anti-TB (33).

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 SIDA, las cuales no demostraron mayor riesgo de muerte atribuible a la enfermedad respecto a otras entidades oportunistas indicadoras (34-36); hasta los estudios epidemiológicos africanos que describieron una sobre-mortalidad en estos casos, probablemente dependiente más que de la TB, del estadio de la infección por el VIH y de las enfermedades asociadas a la inmunodeficiencia (31, 37). No obstante, con independencia del contexto epidemiológico de estos estudios, veinticinco años después del inicio de la epidemia de SIDA, la TB sigue siendo causa frecuente de hospitalización y muerte en la era posterior al TARVAE (38, 39).

En este estudio se evidenció que los casos diagnosticados antes de la generalización del TARVAE tuvieron mayor y más temprana mortalidad. Aún cuando el tiempo de seguimiento no fue homogéneo para los grupos de esta variable, el número de fallecidos por 100 personas/años de observación resultó marcadamente superior en el período pre-TARVAE. De tal forma que, el diagnóstico en la etapa previa a la terapia representó un riesgo 2,94 veces superior de fallecer. Las características de la mortalidad inherente al grupo de enfermos diagnosticados luego del TARVAE, contrastan con un estudio cubano realizado antes de generalizada la terapia para el VIH, en el cual, el 51,4% de los enfermos había fallecido al año del diagnóstico de la TB y el 69,4% no sobrepasó los 3 años (40). De modo, que se demuestra el impacto del TARVAE en la supervivencia de los enfermos con SIDA y TB, evidente desde los países de bajos ingresos de África y Asia,

hasta los más desarrollados de Europa y Occidente (41, 42).

Dheda y col. publicaron que la mortalidad en Londres disminuyó en 72% luego de la introducción de la terapia para el SIDA, este autor comparó 2 series de casos antes y después del TARVAE y señaló reducción de la mortalidad acumulada a los 4 años, 43% vs 22% (43). Leonard y col. en Georgia, EUA estudiaron 644 casos de SIDA y TB en diferentes períodos y reportaron reducción significativa del número de casos y notables aumentos de la supervivencia al año (58% vs 83%) y la mediana de supervivencia de 19 a 36 meses; sin embargo, en este estudio no se pudo atribuir al TARVAE esta mejoría (14). En Europa, recientes investigaciones han identificado al TARVAE como el factor más importante para prolongar la supervivencia de los casos coinfermos (11, 13). En Cuba, los resultados de un trabajo no publicado indicaron que en presencia del TARVAE es posible la recuperación clínica, inmunológica y el control de la viremia en individuos coinfectados.

El recuento de LTCD4<sup>+</sup> es una de las mediciones que con mayor concordancia puede identificar la situación clínica de los enfermos de SIDA con TB. En la serie presentada hubo diferencias notables del recuento medio entre vivos y fallecidos, y un recuento de LTCD4<sup>+</sup> menor a 200 células en el diagnóstico de la TB indicó un riesgo de 2,7 veces de fallecer. Investigadores cubanos han relacionado los bajos recuentos de LTCD4<sup>+</sup> con el riesgo de enfermar y morir en pacientes con SIDA y TB (20, 40). Varios autores fuera de Cuba, señalaron que menos de 200 LTCD4<sup>+</sup> se asocia con la mortalidad y el padecimiento de enfermedades dependientes del deterioro inmunológico, sobretudo durante la fase intensiva del tratamiento anti-TB (6, 42-44). Sólo dos estudios, Whalen y col. y Bradi y col. ambos realizados en países de África subsahariana divergen de estas observaciones, pues reportaron menor



supervivencia en los casos con TB y recuento de LTCD4<sup>+</sup> > a 200 células (31,45).

No obstante, las mejores evidencias indican que no debe demorarse la instauración del TARVAE en los casos con recuentos de LTCD4<sup>+</sup> menor a 100 células, antes del progresivo deterioro de la inmunidad celular y el desarrollo de serias comorbilidades (41, 46). También ha quedado demostrado que la respuesta clínica, virológica y el pronóstico de los enfermos con SIDA y TB tratados simultáneamente para ambas patologías, es similar a los casos sin TB (47, 48). Por lo que ambas terapéuticas al unísono no comprometen el desenlace de las enfermedades (48).

Además, en el estudio se identificaron las variables asociadas con la mortalidad en el grupo de enfermos diagnosticados luego de la introducción del TARVAE, teniendo en cuenta que un estudio previo ya mencionado, había realizado este análisis antes de generalizada la terapia en el país (40). De este modo, las categorías: enfermo SIDA antes de la TB y el diagnóstico de otros trastornos indicadores de SIDA 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 el riesgo de muerte (49). No se encontraron artículos que incluyeran las enfermedades indicadoras del síndrome posteriores a la TB como riesgo de muerte. Kwaru y col. reportaron que el 30% de los casos con TB y menos de 100 LTCD4<sup>+</sup> desarrollaron nuevas enfermedades oportunistas, y concluyeron que la TB puede desencadenar el deterioro clínico en individuos con inmunodeficiencia severa (44).

La ausencia de la terapia antirretroviral en el momento del diagnóstico de 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 observación, que pudiera parecer contradic-

toria, debe evaluarse con reserva si tenemos en cuenta que el 100% de los enfermos sin TARVAE, la iniciaron en algún momento posterior a la TB y no estuvieron ajenos a los beneficios de esta terapia. En Cuba, nuestro grupo demostró la excelente evolución clínica de casos similares, no dependiente del momento de inicio del TARVAE alrededor de la TB (datos no publicados).

Cuando la TB no fue la primera enfermedad indicadora de SIDA el riesgo de muerte fue 3,3 veces mayor, proporcionalmente a la existencia de infecciones oportunistas indicadoras antes de la TB se asoció con la mortalidad, particularmente y de forma independiente la COE. Esta asociación fue descrita previamente en Cuba, y por otros autores foráneos (11, 40, 50, 51).

El estudio presentado no demostró asociación de la TB con baciloscopía negativa y de la anergia tuberculínica con la mortalidad. Por ello, difiere de varios reportes que han relacionado estas situaciones con el deterioro inmunológico y la mortalidad (13, 37, 52, 53). Algo similar ocurrió con la localización de la TB, respecto a la cual, la serie presentada no evidenció diferencia en la distribución de la supervivencia. Este hallazgo concuerda con dos estudios internacionales (54, 55), pero discrepa de varios que indican que la TBEP y la coexistencia de TBP y TBEP, son predictoras de muerte (13, 51-53, 56).

Las reflexiones anteriores evidenciaron el impacto positivo del TARVAE en la supervivencia de los enfermos con SIDA y TB en Cuba, y demostraron que la inmunodepresión avanzada y el desarrollo de enfermedades oportunistas se asociaron con la mortalidad.

## REFERENCIAS

1. Crampin AC, Glynn JR, Traore H, Yates MD, Mwaungulu L, Chagulaka SD, Floyd S, Drobniecowski F, Fine PE. Tuberculosis transmission attributable to close contacts

- and HIV status, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5):729-735.
2. **Mtei L, Matee M, Herfort O, Bakari M, Horsburgh CR, Waldell R, Cole BF, Vuola JM, Tvaroha S, Krebworth B, Pallangyo K, von Reyn F.** High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1500-1507.
  3. **Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Sheare S.** HIV and pulmonary tuberculosis: the impact goes beyond those infected with HIV. *AIDS* 2004; 18:657-662.
  4. **Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C.** Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:887-899.
  5. **Bock N, Reichman LB.** Tuberculosis and HIV/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective). *Semin Resp Crit Care Med* 2004; 25(3):337-344.
  6. **Narain JP, Lo Yin-Ru.** Epidemiology of HIV-TB in Asia. *Indian J Med Res* 2004; 120:277-289.
  7. **Hosegood V, Vanneste AM, Timaeus IM.** Levels and causes of adult mortality in rural South Africa: the impact of AIDS. *AIDS* 2004; 18:663-671.
  8. **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):734-742.
  9. **Sharma SK, Kadhiravan T, Banga A, Goyal T, Bhatia I, Saha PK.** Spectrum of clinical disease in a series of 135 hospitalised HIV-infected patients from north India. *BMC Infect Dis* 2004; 4(1):52.
  10. **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):140-143.
  11. **Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, Zinzi D, De Luca A, Antinori A, Ippolito G.** Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(4):326-331.
  12. **Galvez-Hermoso C, Blanco-Quintana F, del Amo-Valero J, Diez Ruiz - Navarro M, Soriano-Vázquez V.** Effect of antiretroviral treatment and prophylaxis for opportunistic infections on survival of patients with AIDS. *Rev Clin Esp* 2000; 200(4):187-192.
  13. **García-Olalla P, Martínez-González MA, Cayla JA, Jansa JM, Iglesias B, Guerrero R, Marco A.** 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):1051-1057.
  14. **Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, Blumberg H, Lennox JL, Arrellano M, Filip J, Horsburgh R.** Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2002; 43:1002-1007.
  15. **Girardi E, Sabin CA, d'Arminio-Monteforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill M, Dabis F, Reiss P, Kirk O, Bernasconi E, Grabar S, Justice A, Staszewskis S, Fatkenheuer G, Sterne JAC.** Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005; 41(12):1772-1782.
  16. **Narita M, Hisada M, Thimmappa B, Stambaugh JJ, Ibrahim E, Hollender ES, Ashkin D.** Tuberculosis recurrence: multivariate analysis of serum levels of tuberculosis drugs, human immunodeficiency virus status, and other risk factors. *Clin Infect Dis* 2001; 32:515-517.
  17. **Nettles RE, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, Wendel K, Crorin W, Hooper N, Bishai W, Sterling TR.** 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; 38:731-736.
  18. **MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas.** Cuadro Epidemiológico Nacional, Cuba, 2004.
  19. **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.

20. **Reyes-Corcho A, Díaz Jidy M, Pérez-Rodríguez A, Bouza-Jiménez Y.** Factores asociados con la presencia de tuberculosis en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15(5):341-347.
21. **Reyes-Corcho A, Capó de Paz V, Díaz-Jidy M, Pérez-Ávila 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.
22. **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.
23. **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; 356:1488-1489.
24. **Dotres-Martínez C, Pérez-González R, Santín-Peña M, Marrero-Figueroa A, Eds.** Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1999 p.15,72-73.
25. **Canueto-Quintero J, Bascuñana-Quirell A, Vergara de Campos A, Torres-Tortosa M, Escribano-Moriana JC, Sánchez-Porto A.** 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.
26. **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.
27. **WHO Report 2004.** Global Tuberculosis Control, Surveillance, Planning, Financing: Geneva, 2004.
28. **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; 32:623-632.
29. **Ya Diul M, Maher D, Harries A.** Tuberculosis cases fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001; 15:143-152.
30. **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; 8:829-836.
31. **Whalen C, Nsubuga P, Okwera A, Johnson JL, Hom DL, Michael NL, Mugerwa RD, Ellner JJ.** Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000; 14(9):1219-1228.
32. **American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America.** Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603-662.
33. **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: 944-945.
34. **Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN, Johnson AM, Stephenson J, Desmond N, Hanscheid T, Low N, Newell A, Obasi A, Paine K, Pym A, Theodore C, De Cock KM.** Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London. *AIDS* 1998; 12:1007-1013.
35. **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):1159-1164.
36. **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):184-190.
37. **Mukadi YD, Maher D, Harries A.** Tuberculosis cases fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001; 15:143-152.

38. **Perez E, Toibaro JJ, Losso MH.** HIV patients hospitalization during the pre and post-HAART era. *Medicina (B Aires)* 2005; 65(6):482-488.
39. **Lawn SD, Wood R.** Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1783-1786.
40. **Reyes-Corcho A, Capó de Paz V, Díaz-Jidy M, Pérez-Ávila 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):113-121.
41. **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; 367:817-824.
42. **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; 367:926-937.
43. **Dheda K, Lampe FC, Johnson MA.** Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190:1670-1676.
44. **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):341-347.
45. **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):225-232.
46. **Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL.** Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:75-83.
47. **Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC.** Improved outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly activated antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 2615-2622.
48. **Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, Ballinger J, Swaden L, Cropley I, Johnson MA, Lipman MC.** Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by anti-tuberculosis therapy. *J Infect Dis* 2006; 193:1437-1440.
49. **Falqués-Casanovas M, Langohr K, Gómez-Melis G, García de Olalla Rizo P, Jansá López del Vallado J, Caylá-Buqueiras 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; 73:549-562.
50. **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):1143-1148.
51. **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):455-460.
52. **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.
53. **Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF.** Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS* 2005; 19:163-168.
54. **Perez-Perdomo R, Perez-Cardona CM, Suarez-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):713-718.
55. **Wohl AR, Lu S, Rollins JN, Simon PA, Grosser S, Kerndt PR.** Comparison of AIDS progression and survival in persons with pulmonary versus extrapulmonary tuberculosis in Los Angeles. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15(9):463-471.
56. **Aerts D, Jobim R.** The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brazil in times of AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(6):785-791.