



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**" Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad
tuberculosa en pacientes con infección por VIH en
tratamiento antirretroviral (TARGA) en el Hospital
Nacional Dos de Mayo"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades
Infecciosas y Tropicales

AUTOR

Jaime Ismael SORIA MEDINA

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Soria J. Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral (TARGA) en el Hospital Nacional Dos de Mayo [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.

Agradecimientos a:

- Dr. Eduardo Ticona
- Dr. Gregory López
- Dra. Evelyn Villacorta

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO CONCEPTUAL	5
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	22
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFIA	37

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO
SECCION DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN
PROGRAMA SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

TRABAJO DE INVESTIGACION
(Resumen)

Para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Título: **FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN PACIENTES CON INFECCION POR VIH EN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARGA) EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO**

Autor: **Jaime Ismael Soria Medina**
Asesor: **Dr. Eduardo Ticona Chavez**

Palabras Clave: **VIH – Tuberculosis – Terapia Antiretroviral**

Objetivo: Determinar cuales son los factores de riesgo que presentan los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral para el desarrollo de enfermedad tuberculosa. **Material y métodos:** Se realizo un estudio analítico de casos y controles, no pareado. Se definió como casos a aquellos pacientes con infección por VIH que desarrollaron tuberculosis después de iniciar terapia antirretroviral y los controles fueron pacientes con infección por VIH incluidos en el programa y que no desarrollaron tuberculosis. El marco muestral fue constituido por los pacientes que ingresaron en el periodo comprendido entre mayo del 2004 y diciembre del 2005. Se asigno de manera aleatoria 5 controles por cada caso. Se evaluaron características demográficas así como variables clínicas y de laboratorio. Se calculo el odds ratio como medida de asociación.

Resultados: El promedio de edad de los pacientes fue de 35 años, fueron predominantemente de sexo masculino, no encontrándose diferencia entre casos y controles. No se encontró diferencia entre los esquemas de tratamiento recibidos entre casos y controles. El recuento de CD4 menor de 100 fue la asociación más importante que se encontró, con un OR de 4.8 ($p < 0.005$). El antecedente de tuberculosis se encontró en el 34% de pacientes de la muestra, sin embargo al realizar la comparación entre casos y controles no se encontró diferencia. Al realizar el analisis multivariado el recuento de CD4 inferior a 100 cel con un OR: 4.86 ($p=0.006$) y la presencia de anemia OR: 3.127273 ($p=0.0081$) tuvieron asociación estadísticamente significativa.

Conclusiones: El recuento de CD4 menor de 100 constituye el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de tuberculosis en pacientes que han iniciado TARGA. La presencia de anemia es un factor asociado al desarrollo de tuberculosis.

I. INTRODUCCION

Desde el año 2004 se inicio el programa de terapia antirretroviral de gran actividad en el Perú (TARGA). El Hospital Nacional Dos de Mayo es uno de los centros que atiende a la mayor cantidad de pacientes con infección por VIH/SIDA (PVVS) desde los primeros años de la epidemia y que inicio el Tratamiento antiretroviral antes de la existencia del TARGA. Uno de los problemas que se observo desde entonces fue la alta mortalidad producida por la tuberculosis entre los pacientes con infección por VIH que progresaban a estadio SIDA, así como un mayor número de casos nuevos de tuberculosis entre los pacientes con infección por VIH.

La coinfección TB-VIH es uno de los problemas de salud pública más importantes de nuestro país, esta combinación no solo tiene una alta letalidad sino es uno de los factores que ha favorecido la aparición de cepas resistentes de *M. Tuberculosis*. Por otro lado existen dificultades que se generan en el tratamiento de ambas entidades debido a las interacciones medicamentosas y al mayor numero de eventos adversos, así como el riesgo de falta de adherencia al tratamiento por el número de medicamentos que el paciente debe recibir.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento antiretroviral es un factor protector contra el desarrollo de enfermedad tuberculosa en pacientes que tienen acceso al mismo, sin embargo aun se presenta un número importante de casos entre los pacientes que reciben terapia antirretroviral por lo este estudio busca identificar los factores que permiten esta asociación entre los pacientes que acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo, lo que contribuirá a mejorar el enfoque medico para la atención de los mejorar la calidad de vida de los PVVS en el país.

II. MARCO CONCEPTUAL

Infección VIH

Desde los inicios de la década de los 80s en que se reportaron los primeros casos de SIDA en el mundo, el problema del VIH ha ido creciendo, extendiéndose a todas las áreas del planeta donde inicialmente no fueron afectadas, constituyéndose en el transcurso de los años en la mas devastadora pandemia en la historia de la humanidad, siendo responsable de la muerte de millones de personas en todo el mundo, no siendo nuestro país ajeno a esta realidad¹.

En cifras del problema se puede decir que el número de personas que viven con el VIH sigue aumentando, así como las defunciones causadas por SIDA. Un total de 39,5 millones [34,1–47,1 millones] de personas que vivían con el VIH se registra hasta el 2006, lo cual representa 2,6 millones más que el 2004. Esa cifra incluye los 3,4 millones [3,6 - 6,6 millones] de adultos y niños infectados por el VIH estimados en el 2006, alrededor de 400 000 más que en el 2004^{2, 3}.

En muchas regiones del mundo, las nuevas infecciones por el VIH se concentran sobre todo entre los jóvenes (de 15 a 24 años de edad). Entre los adultos de 15 años o más, los jóvenes representaron el 40% de las nuevas infecciones contraídas, por ello es que se le considera actualmente como la principal causa de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) en adultos de 15 a 59 años².

Se sigue reportando también que África Sub-Sahariana sigue siendo la región más castigada por la epidemia mundial. Las dos terceras partes (65%) del total mundial de adultos y niños con el VIH viven en África Sub-Sahariana, con el epicentro en África meridional. Un tercio (32%) del total mundial de personas con el VIH viven en esa sub-región, donde también se registró el 34% de los fallecimientos por SIDA^{2, 3}.

En América Latina, el Caribe y América del Norte la tendencia es ha mantener en líneas generales una cifra estable de casos desde el 2004^{2, 3}, sin embargo cabe mencionar que existen características diversas al interior de la Región, que refleja grandes diferencias interregionales, intrarregionales y nacionales., así por ejemplo, de todos los países de América Latina, es Brasil quien concentra alrededor del 25 % de los caso de VIH⁵, mientras que por otro lado, la realidad es un tanto diferente en los países andinos quienes se constituyen en los menos afectados, sin embargo, la incidencia es creciente, y esto debido al rápido crecimiento de poblaciones vulnerables como consecuencia de la inestabilidad social, el aumento de la pobreza y otros factores socioeconómicos, los cuales desencadenan una mayor propagación de la infección, con lo cual se reconoce la profunda influencia del entorno social, económico y político sobre la epidemia³.

En nuestro país por ejemplo, desde los reportes de los primeros casos de SIDA en la década del 80⁴⁻⁹ ha habido un curso creciente de la epidemia, que a través de los años a pasado de ser una epidemia de tipo incipiente, a convertirse, en una epidemia concentrada, además ha tenido la epidemia en nuestro país dos fases claramente diferenciadas en estas mas de dos décadas, antes de que el Ministerio de Salud pudiera brindar tratamiento antiretroviral de manera universal; la primera fase entre los años 80 y 90 cuando se inicio la epidemia, se observo que los casos de SIDA notificados mostraron una tendencia creciente hasta 1995 y la segunda fase a partir del año 1996 con la implementación del Programa Nacional de Control de ETS/VIH-SIDA, se observo que la tendencia del diagnostico de casos de SIDA comenzó a "estabilizarse" hasta aproximadamente el año 2003 en donde comenzaron a aumentar nuevamente los reportes de casos.

Actualmente se reporta a nivel nacional una prevalencia de 0.21 % (IC 95 %: 0.13-0.32)¹ y además se sabe que el Ministerio de Salud del Perú ha reportado, según datos oficiales de la Dirección General de Epidemiología (DGE) – MINSA, 18 059 casos de SIDA y 24 449 casos de VIH notificados al 31 de enero del 2006¹⁰.

De estos casos reportados, la mayoría de los casos proceden de las ciudades y departamentos con mayor concentración urbana de la costa y de la selva (Lima-Callao, Loreto, Lambayeque, La Libertad, Ucayali, Arequipa, Junín, Piura, Ancash) y su diseminación correlacionaba con la mayor densidad poblacional y los flujos migratorios. Asimismo se tiene que el 71.5 % de todos los casos de SIDA notificados en 24 años de epidemia pertenecen al departamento de Lima y la Provincia Constitucional del Callao y el 28.5 % al resto del país, y es la vía de transmisión sexual la que predomina hasta en el 97 % de los casos. También se conoce que aproximadamente el 80% de los casos acumulados son hombres. Sin embargo, la relación hombre-mujer ha decrecido de 7.1 en los inicios de la epidemia, hasta 2.71 en el 2005, por lo que la epidemia se estaría haciendo más heterosexual desde 1997 ¹.

Asimismo se conoce que el 70% del total acumulado de casos de SIDA corresponde al grupo etáreo entre 20 a 39 años, lo que estaría sugiriendo que la infección fue adquirida en la adolescencia o juventud temprana. Sin embargo, gracias a las intervenciones en el control de sangre donada en los Bancos de Sangre, así como en la incorporación de la terapia antiretroviral a las gestantes como prevención de la transmisión vertical (madre-niño) hace que tengamos solo 1% y 2% de casos debido a estas vías de transmisión respectivamente.

De lo anterior se entiende el porque desde sus inicios, la epidemia en el Perú ha tenido, en términos de mortalidad el impacto mas

importante en las edades comprendidas entre 25 y 45 años de ambos sexos. Por otro lado en lo que respecta al impacto en términos de los Años de Vida potencialmente perdidos por causa del SIDA llegaron a más de 181 325 años de vida potencialmente perdidos a finales del 2005 ³, esto quizás correlacionado según los registros de la Dirección General de Epidemiología con el hecho que el 80 % de casos de SIDA fallecían antes de los 2 años de diagnosticados.

Coinfección TB-VIH

Así como el VIH /SIDA constituye un grave problema alrededor del mundo, dentro del grupo de enfermedades transmisibles encontramos también a la Tuberculosis como un enorme y serio problema a nivel mundial, tal es así que por ejemplo solamente en el año 2000 se estimaron 8.3 millones de casos nuevos de Tuberculosis, 3.7 millones de los cuales fueron baciloscópicamente positivos.

Tan igual como en el caso de la epidemia por VIH/SIDA, la gran mayoría de caso de Tuberculosis se reportan provenientes de África Sub-Sahariana, aunque también un importante número de casos proviene de Sudeste Asiático así como de América Latina, regiones de las cuales provienen cerca del 85 % de los alrededor de 40 millones de casos de Tuberculosis a nivel mundial.

En nuestro país, la Tuberculosis, por la magnitud de la infección, se constituye quizás en el mas importante problema de salud pública, destacando este hecho por sobre el resto de países de la región.

También cabe mencionar, al respecto, que el vínculo entre el VIH/SIDA y la Tuberculosis ha tenido catastróficas consecuencias en términos de mortalidades, no solo por el hecho de que la Tuberculosis continua siendo una de las infecciones mas importantes que afectan a las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), sino también por sus efectos inmunológicos que potencian y precipitan una acelerada progresión de la infección por el VIH.

Algunos datos estadísticos nos muestran una clamorosa situación, así por ejemplo se reporta que diez millones de personas infectadas con el VIH y Tuberculosis murieron durante los años 1990s, además hay un estimado de 12 millones de personas con la coinfección TB/VIH^{12, 13}, asimismo vemos pues que se reportan hasta el 11 % de los casos nuevos de Tuberculosis en personas previamente infectadas por el VIH /SIDA, y además se atribuye el 9 % de los nuevos casos de Tuberculosis, a la infección por VIH.

Adicionalmente se estima que el 12 % de los alrededor 1.85 millones de fallecidos por Tuberculosis fueron atribuidos a la infección por VIH, y también se señala que la Tuberculosis fue la causa del 11 % de muertes en pacientes con SIDA. Otros datos reflejan, que en el África sub-Sahariana, la incidencia de tuberculosis pulmonar se ha incrementado en 6 veces y hay un riesgo anual del 10% de desarrollar TB.

Mas estudios realizados en Malawi, muestran que el número de casos de TB reportados se ha incrementado por sobre el 600% desde mediados de los años 1980s. Más del 77% de estos casos están relacionados al VIH. En el 2002, hubo más de 27,000 casos de TB en Malawi reportados al Programa Nacional de Control de TB.

En África del Sur las tasas de TB se han incrementado a más de 1400:100000 casos nuevos por año. Hay una relación bi-direccional entre TB y VIH.

De los alrededor de 40 millones de personas estimados que viven con el VIH/SIDA, aproximadamente 90% no han sido analizados y desconocen su estado, a pesar de su disponibilidad de costo, alta

exactitud, y fácil uso de las pruebas rápidas. Este es un factor central que contribuye a la extensión continuada de la enfermedad. En el mundo, según una estimación hecha al 2006, existe alrededor de 9 millones de casos nuevos al año, para la enfermedad tuberculosa, de los cuales el 95% se encuentran ubicados en los grupos vulnerables de los países mas pobres pertenecientes a las regiones ya mencionadas anteriormente. Adicionalmente se menciona que cerca del 70% de los casos esta en edad reproductiva. Otros datos también muestran que la tuberculosis es la causa más común de muerte en mujeres jóvenes y 25% de las muertes prevenibles en adultos son debido a tuberculosis en países en vías de desarrollo¹³⁻¹⁵.

Un estudio en Nigeria reporto altas tasas de coinfeccion Tuberculosis/VIH, mas de las esperadas según la OMS; características de esta población identificada, en su mayoría se perfilan como varones jóvenes trabajadores de construcción que viven en áreas pobres y superpobladas en la periferia de la ciudad. La combinación de factores resulta en un alto riesgo tanto para la transmisión del VIH como la exposición a la tuberculosis. Así mismo no se encontraron diferencias significativas en lo correspondiente a género, educación o trabajo entre los pacientes con tuberculosis siendo estos seropositivos o seronegativos. También se observo que la positividad del frotis es menos sensible en los pacientes co-infectados con VIH, solo el 48% de los pacientes con TB y que estaban coinfectados por el VIH tuvieron frotis positivo en comparación al 62% de pacientes del grupo de los seronegativos

Es claro que la epidemia de la coinfección VIH/TB permite el aumento dramático de las notificaciones de casos de tuberculosis, sobre todo en áreas de pobreza y en aquellos lugares donde la transmisión de TB y VIH no son atendidos con un criterio de estrategia sanitaria de control. La propagación del VIH SIDA y la emergencia de la tuberculosis

multidrogoresistente (TB-MDR) esta contribuyendo a poner en riesgo el control de la tuberculosis. La Tuberculosis-MDR emerge en aquellas sociedades donde el acceso a un cuidado de la salud es limitado, lo cual pone a los pobres sistemáticamente en riesgo¹⁴. Se calcula que entre el año 2000 y 2020 se infectaran casi mil millones de personas, 200 millones enfermaran y 35 millones morirán debido a la tuberculosis, sino se refuerza el control de la enfermedad.

La Tuberculosis es hasta hoy una enfermedad con muchos estigmas, sin embargo ataca a las personas independientemente de su raza o situación económica. Existen factores que condicionan la transmisión de la enfermedad y la severidad del cuadro clínico, contándose entre ellos; el hacinamiento, la pobreza, la falta de buenos hábitos de higiene; incrementándose además por los problemas de saneamiento, la malnutrición, conductas inadecuadas, que promueven la propagación de esta enfermedad¹⁸, algunos de estos factores son comunes para la trasmisibilidad del VIH también, por lo que se entiende el porque coincidentemente en regiones con alto numero de casos con VIH también exista el problema de la Tuberculosis en igual o mayor magnitud, como es el caso resaltante de África Sub-Sahariana.

Ante esta situación, se han optado por muchas estrategias para contrarrestar la avanzada de la enfermedad, por lo cual es preciso mencionar que existen elementos claves y que deben ser de conocimiento general, considerándose entre ellos; la voluntad política para el control de la tuberculosis, suministro regular de medicamentos e insumos para todos los pacientes, capacidad de diagnóstico, capacitación y supervisión y un sistema de registro para evaluar el tratamiento y fundamentalmente sabemos que el gobierno prioriza dentro de sus estrategias la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades transmisibles, dentro de ellas la Tuberculosis,

lineamiento que es también recogido en la estrategia nacional Perú Vida 2012¹⁸.

La Terapia antiretroviral (TARGA)

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los pacientes infectados con el VIH y/o coinfectados VIH/TBC, es la terapia que se ha constituido sin lugar a dudas en una de las mejores alternativas para mejorar la sobrevida y disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes infectados por VIH desde su aparición en 1996¹⁹⁻²², , tal es así que en lugares en donde ha habido acceso al tratamiento antiretroviral a partir de 1996, tales como Norteamérica y Europa, el uso del TARGA ha tenido un impacto notable en la evolución de la enfermedad por VIH¹⁷⁻¹⁹ y una dramática disminución del riesgo de recurrencia de infecciones oportunistas tales como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*, así como también sobre los casos de Tuberculosis, aunque se continué analizándose el real impacto del TARGA sobre esta última, sobre todo en países con una alta incidencia de Tuberculosis. Por ello se puede decir actualmente que con el uso de esta terapia TARGA, se ha permitido transformar, lo que antes era una enfermedad uniformemente fatal, en un padecimiento crónico estable.

Sin embargo, para ello, es importante mencionar que tres fueron las contribuciones fundamentales hechas, que permitieron desarrollar y sustentar esta terapia: el conocimiento del papel central que juega la replicación viral en la patogénesis de la inmunodeficiencia²³, la posibilidad de usar pruebas de diagnóstico capaces de medir la cantidad de partículas virales en plasma y tejidos^{24,25} y el desarrollo de nuevos compuestos con actividad antiviral potente que en combinación con los ya existentes permitieron crear combinaciones con gran potencia antiviral²⁶.

Es así pues que luego de la aparición del primer compuesto antiretroviral que demostró eficacia en un estudio clínico controlado para prolongar la supervivencia de personas con SIDA que fue la Zidovudina (AZT), análogo nucleósido inhibidor de la enzima transcriptasa inversa^{27,28}, y subsiguientemente después con la aparición de otros análogos de nucleósidos como la didanosina (DDI), dideoxicitidina (DDC) y lamivudina (3TC) y más tarde con la aparición de los primeros inhibidores de proteasa, es que se pudo probar el principio de que "a mayor potencia antiviral, mayor eficacia inmunológica y clínica", primero con el uso de combinaciones dobles y al poco tiempo con combinaciones triples.

Con estas combinaciones a partir de 1996 se inició la era de la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA). Además de lograrse mayor recuperación inmune y beneficios clínicos claros, con la supresión virológica máxima alcanzada con los regímenes triples, la duración del beneficio fue mucho mayor debido a la menor variabilidad viral generada en una situación de casi nula replicación, lo cual impide la emergencia de mutaciones en el genoma viral que confieren una menor susceptibilidad a los compuestos antivirales²⁹. Con la combinación de tres antiretrovirales la potencia del régimen alcanza una disminución significativamente importante en la carga viral y en la mayor parte de los casos la supresión virológica en plasma llega a niveles máximos por debajo del límite de detección de los ensayos³⁰.

Actualmente es claro que lograr supresión virológica máxima con TARGA es la única manera de asegurar durabilidad prolongada del tratamiento antes de que se desarrollen mutaciones que ocasionen disminución de la susceptibilidad del virus a los antirretrovirales^{31, 32}, por lo que esto se ha constituido en la estrategia y paradigma del tratamiento actual³¹.

Ahora, si bien el efecto demostrado del TARGA en la actualidad es suficiente para establecer una clara diferencia en la evolución de la enfermedad en nuestros días comparado con la evolución que tenía hace aproximadamente 10 años, y por otro lado que ha sido considerada como una de las mejores estrategias costo-efectiva introducidas en la última década, sin embargo, esta terapia está aún lejos de ser una solución definitiva al problema del SIDA y sobretodo al problema de la coinfección VIH/SIDA - Tuberculosis.

Los estudios sobre el impacto del uso del TARGA en la incidencia de la coinfección con Tuberculosis son variables, sobretodo en lugares de alta incidencia de Tuberculosis, así por ejemplo estudios observacionales desarrollados en países con una incidencia, tanto reducida como elevada, de tuberculosis (TB) han revelado sistemáticamente que el riesgo de desarrollar esta enfermedad disminuye en un 70-90% en pacientes infectados por VIH que reciben TARGA comparado con pacientes no tratados³²⁻³³, sin embargo, otros estudios reportan reducciones no significativas del problema.

Mientras tanto, la tuberculosis asociada al VIH continúa desarrollándose en el contexto de una utilización difundida de TARGA³⁵⁻³⁶. Los datos sobre vigilancia sugieren que, entre pacientes que desarrollan el SIDA, la proporción de aquéllos con tuberculosis es mayor entre los tratados con TARGA y menos inmunosuprimidos, comparado con aquéllos con una mayor inmunosupresión a pesar del TARGA, o los no tratados³⁶.

Basados en esta información nos planteamos la hipótesis de que deben existir factores de riesgo que permiten el desarrollo de enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH que reciben terapia antirretroviral, por lo que nos planteamos como objetivo determinar cuales son los factores de riesgo que presentan los pacientes con

infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral para el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

III. MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio. Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, no pareado. Considerándose como casos a aquellos pacientes con infección por VIH que desarrollaron tuberculosis después de iniciar terapia antirretroviral y los controles fueron pacientes con infección por VIH incluidos en el programa y que no desarrollaron tuberculosis. Se asignó de manera aleatoria 5 controles por cada caso. Se evaluaron características demográficas así como variables clínicas y de laboratorio. Se usó el cálculo del OR como medida de asociación.

Población y muestra.

- Descripción.

En la investigación fueron incluidos todos los pacientes adultos con infección por VIH registrados en el programa de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el Hospital Nacional Dos de Mayo; que hubieran desarrollado enfermedad tuberculosa después de iniciar TARGA y hasta diciembre del 2006, y que hubieran cumplido por lo menos un año desde el inicio de su terapia antirretroviral hasta el momento de la evaluación. Se seleccionaron de manera aleatoria 5 controles entre aquellos pacientes con infección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral durante el mismo periodo y no presentaron evidencia de enfermedad tuberculosa. Para efectos del marco muestral se incluyó a todos los pacientes registrados en el programa de Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) del Hospital Nacional Dos de Mayo; que ingresaron en el periodo comprendido entre mayo del 2004 y diciembre del 2005. Se evaluaron aquellas variables que de acuerdo a la información previa podrían tener asociación con la variable respuesta (desarrollo de enfermedad tuberculosa), tales como edad, sexo, Hematocrito, Neutropenia, CD4, Carga Viral y antecedente de tuberculosis. No fueron evaluadas las variables

socio económicas por cuanto se considero que se distribuyen del mismo modo en casos y en controles por tener similar procedencia. Asimismo dado que son pacientes que acuden regularmente al hospital y tienen contacto con personas enfermas de tuberculosis se considero el antecedente de contacto como una constante entre los pacientes de este estudio por lo tampoco fue incluido en el análisis.

- Criterios de inclusión
 - De Casos:
 1. Infección por VIH
 2. Reciben terapia antirretroviral en el Hospital Nacional Dos de Mayo \geq 1 año hasta el 31 de diciembre del 2006
 3. Evidencia de enfermedad tuberculosa con fecha posterior a inicio de TARGA
 - De controles
 1. Infección por VIH
 2. Reciben terapia antirretroviral en el Hospital Nacional Dos de Mayo \geq 1 año hasta el 31 de diciembre del 2006
 3. No evidencia de enfermedad tuberculosa con fecha posterior a inicio de TARGA
- Criterios de exclusión
 - De Casos y controles
 1. Historias clínicas con faltas de registro. (Datos incompletos)
 2. Pacientes habían abandonado el programa antes del 31 de diciembre del 2006.
 3. Pacientes que fueron derivados a otros centros de atención.

Procedimientos del estudio

En una ficha de investigación se registraron los datos de las variables consideradas para este estudio, tomados al momento de su evaluación

previa al ingreso al programa de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Fueron considerados como documento fuente las fichas de ingreso (hoja I) de pacientes en TARGA, las historias clínicas, el registro de Laboratorio de TB y la base de datos del programa de TARGA del Hospital Nacional Dos de Mayo.

- Toma de datos

Los datos fueron tomados directamente por el investigador. No se han requerido muestras biológicas ya que para efectos del estudio fueron considerados los datos consignados en los documentos fuente.

Variables principales.

- **Edad:** Numero de años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del ingreso a TARGA
- **Sexo:** Definición en cuanto a género, Masculino o Femenino.
- **Antecedente de Tuberculosis:** Historia de enfermedad tuberculosa registrado en los documentos fuente o referida por el paciente, que haya sido desarrollada en algún momento de su vida, antes de su ingreso a TARGA.
- **Esquemas de tratamiento:** Se considero como "naive" al esquema compuesto por los medicamentos Zidovudina, Lamivudina y Nevirapina o Efavirenz, el mismo que es usado comúnmente en los pacientes que por primera vez reciben terapia antirretroviral. Cualquier otra combinación fue clasificada dentro del grupo de "Otros"
- **Hematocrito:** Valor de hematocrito registrado al momento del ingreso al programa. Para efectos del análisis, se definió Anemia con un valor de hematocrito menor a 33

- **Neutrófilos:** Recuento de neutrófilos al momento de iniciar TARGA, se definió como neutropenia aquellos con valor inferior a 1000 y como neutropenia severa aquellos con un recuento menor de 500
- **Carga Viral:** Valor de carga viral registrado al momento del ingreso a TARGA, debido a no existir un valor clínicamente significativo, se realizó la estratificación por percentiles (25p,50p,75p).
- **CD4:** Recuento de CD4 registrado al momento del ingreso a TARGA, realizándose la siguiente estratificación:
 - < 100 cel
 - \geq 100 cel

Definición de variable respuesta

- **Desarrollo de enfermedad tuberculosa:** Presencia de baciloscopia positiva mediante el examen directo del frotis de esputo con la tinción de Ziehl-Nielsen, el cultivo microbiológico del esputo en medio de Lowenstein-Jensen o el estudio histológico del material obtenido por biopsia o necropsia así como otra evidencia directa o indirecta de enfermedad tuberculosa de localización pulmonar o extrapulmonar, registrado en documentos fuente, después del ingreso a TARGA.

Procesamiento y análisis de datos

Los datos fueron tabulados en una hoja de calculo de Excel, (Microsoft office 2003) y luego exportados al programa Stata (versión 9.0) para el análisis estadístico. Se realizó el cálculo del odds ratio como medida de asociación.

Los Casos y sus Controles fueron comparados de manera no pareada entre si en las distintas covariables, se calculo la frecuencia y el odds ratio, así como sus intervalos de confianza de 95% (IC95%). El nivel de significación estadística considerado fue de 0,05.

Para comparar la variable respuesta con las covariables cualitativas (sexo, anemia, antecedente de TB) se realizó la prueba estadística de χ^2 , en caso de tratarse de covariables numéricas (edad, hematocrito, cd4, carga viral, neutrofilos) se procedió a evaluar la normalidad de la distribución de los datos mediante el test de Shapiro-Wilk, si tenían distribución normal se realizó la prueba t, en caso contrario se realizó la prueba de Mann-Whitney. Como análisis complementario se realizó el análisis de regresión logística debido a que la variable respuesta es dicotómica (desarrollo de enfermedad tuberculosa), fueron incluidas todas las covariables usando la metodología de modelos anidados.

Cálculo de tamaño de muestra y potencia estadística.

El marco muestral comprendió el total de los pacientes que habían recibido por lo menos un año de terapia antirretroviral en el Hospital Nacional Dos de Mayo al momento de la evaluación. Se asignó de manera aleatoria 5 controles por cada caso hallado, debido a que se utilizó el total de los casos no se realizó cálculo de tamaño muestral por el contrario se realizó el cálculo de la Potencia Estadística para el total de los casos, tomando como referencia el recuento de CD4 menor de 100 y considerando una diferencia entre las proporciones de expuestos y no expuestos de 40%, obteniéndose un poder estadístico del 90%.

Aspectos éticos

El estudio se realizó en base a documentos fuente, preexistentes. No requirió participación directa de sujetos humanos en el estudio. Se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes, usando solo códigos para el análisis de datos.

IV. RESULTADOS

Se tomo como base el registro de los 522 pacientes ingresados a TARGA durante ese periodo, luego de clasificarlos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se identificaron para el análisis final una población total de 26 casos y 130 controles.

Análisis Bivariado

La **tabla 1** muestra la distribución por género de los casos y controles, habiendo una distribución similar de género entre casos y controles, lo cual es probado estadísticamente por el valor de chi2. Es de notar que en ambos grupos predomina el sexo masculino.

Tabla 1: Distribución de Casos y Controles, según sexo.

SEXO	dx_tb		Total
	Caso	Control	
Femenino	11 42.31	37 28.46	48 30.77
Masculino	15 57.69	93 71.54	108 69.23
Total	26 100.00	130 100.00	156 100.00

Pearson chi2(1) = 1.9500 Pr = 0.163

La **tabla 2** muestra los promedios de edad de ambos grupos, considerando que todos los pacientes incluidos eran mayores de 15 años, se observa en ambos grupos una edad promedio de 35 años al momento del ingreso a TARGA.

Tabla 2. Promedio de edad de Casos y Controles.

dx_tb	Mean	Std. Dev.	Freq.
Caso	35.769231	10.005229	26
Control	35.069231	11.431758	130
Total	35.185897	11.179361	156

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Ho: edad(dx_tb==Caso) = edad(dx_tb==Control)

z = 0.719

Prob > |z| = 0.4724

En la **tabla 3** se muestran los esquemas de tratamiento que recibieron tanto casos como controles, el 42% de los casos recibió esquema "naive" frente al 55% de los controles, no hallándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$).

Tabla 3. Distribución de Casos y Controles, según esquema de tratamiento

ESQUEMA	dx_tb		Total
	Caso	Control	
Naive	11 42.31	71 54.62	82 52.56
Otros	15 57.69	59 45.38	74 47.44
Total	26 100.00	130 100.00	156 100.00

Pearson chi2(1) = 1.3163 Pr = 0.251

En la **tabla 4** se evalúa la carga viral, se compararon los promedios entre los casos y controles, a pesar de existir una diferencia numérica, al aplicar la prueba de Mann-Whitney, esta diferencia de promedios tampoco fue estadísticamente significativa.

Tabla 4. Carga Viral en Casos y Controles.

dx_tb	Summary of C_VIRAL		
	Mean	Std. Dev.	Freq.
Caso	333324.65	401514.31	26
Control	251758.06	289664.51	130
Total	265352.49	311067.95	156

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
 Ho: c_viral(dx_tb==Caso) = c_viral(dx_tb==Control)
 z = 0.725
 Prob > |z| = 0.4683

Lo mismo ocurrió al evaluar la diferencia entre casos y controles de acuerdo a percentiles de carga viral, no se encontró diferencia estadística entre los grupos.

En la **tabla 5** se observa los recuentos de CD4 en casos y controles, luego de realizarse la estratificación considerando valores mayores y menores de 100 cel. Se realizó la comparación hallándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Tabla 5. CD4 en Casos y Controles

cd4_1	dx_tb		Total
	Caso	Control	
<100 cel	22 84.62	69 53.08	91 58.33
>=100 cel	4 15.38	61 46.92	65 41.67
Total	26 100.00	130 100.00	156 100.00

Pearson chi2(1) = 8.8668 Pr = 0.003

La **tabla 6** esta referida a la comparación del hematocrito entre casos y controles, notándose que esta se encontró disminuida en promedio en los casos de tuberculosis, se aplico la prueba t hallándose una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 6. Hematocrito en Casos y Controles

dx_tb	Summary of HCTO		
	Mean	Std. Dev.	Freq.
Caso	32.653846	4.0193761	26
Control	35.353846	4.9647775	130
Total	34.903846	4.913154	156

Two-sample t test with equal variances: $\Pr(|T| > |t|) = 0.0101$

El recuento de neutrofilos también fue evaluado y se observa en la **tabla 7**. No se encontró en promedio ninguna diferencia. El mismo resultado se obtuvo cuando se categorizo por la presencia de neutropenia (neutrofilos menor de 1000).

Tabla 7. Recuento de Neutrofilos en Casos y Controles

dx_tb	Summary of NEUTROFILOS		
	Mean	Std. Dev.	Freq.
Caso	2822.0385	1751.6494	26
Control	2758.2154	1601.2838	130
Total	2768.8526	1621.559	156

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
 $H_0: \text{neutro} \sim s(dx_tb == \text{Caso}) = \text{neutro} \sim s(dx_tb == \text{Control})$
 $z = 0.378$
 $\text{Prob} > |z| = 0.7054$

En la **tabla 8** se analiza la presencia del antecedente de enfermedad tuberculosa entre los casos y controles no encontrándose diferencia al realizar la prueba de chi2.

Tabla 8. Distribución de Casos y Controles según Antecedente de Tuberculosis

A_TBC	dx_tb		Total
	Caso	Control	
Sin Antecedente	14 53.85	89 68.46	103 66.03
Con Antecedente	12 46.15	41 31.54	53 33.97
Total	26 100.00	130 100.00	156 100.00

Pearson chi2(1) = 2.0632 Pr = 0.151

Análisis Multivariado

Luego de analizar cada uno de los factores por separado, se planteo realizar el análisis en conjunto, para evaluar si luego de controlar algunos de los factores asociados los demás factores podrían aun explicar algo de variabilidad en la variable respuesta por lo que se procedió a realizar un análisis de regresión múltiple.

Se realizo el análisis utilizando la metodología de modelos anidados encontrándose nuevamente que el CD4 tuvo la mayor significancia estadística, al igual que el hematocrito, una vez controlado por el CD4 se realizo el análisis de segundo nivel encontrándose un que el hematocrito tuvo un valor significativo. Al realizar el análisis del tercer nivel una vez controlado por CD4 y hematocrito no se encontró asociación con ninguno de los otros factores (tabla 9)

Tabla 9. Análisis de regresión mediante Modelos anidados

Covariables		m0	m1 (CD4)
Edad	p	0.77	0.84
Sexo	p	0.17	0.13
Esquema	p	0.25	0.33
CD4	p	0.0069	
Carga Viral	p	0.24	0.67
Hematocrito	p	0.0095	0.05
Neutrofilos	p	0.85	0.44
Antecedente	p	0.16	0.26

En la **tabla 10** se muestra el de odds ratio para CD4 de 4.9 para aquellos con un recuento menor de 100 cel.

Tabla 10. Calculo de OR para CD4

```

Logistic regression                               Number of obs   =      156
                                                    LR chi2(1)      =       9.86
                                                    Prob > chi2     =      0.0017
Log likelihood = -65.358622                       Pseudo R2      =      0.0701
    
```

dx_tb	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cd4_1	4.862319	2.77766	2.77	0.006	1.587026 14.89714

Tabla 11. Calculo del OR para Anemia

	Exposed	Unexposed	Total	Proportion Exposed
Cases	16	10	26	0.6154
Controls	44	86	130	0.3385
Total	60	96	156	0.3846
	Point estimate		[95% Conf. Interval]	
Odds ratio	3.127273		1.209181	8.341099 (exact)
	chi2(1) =		7.02	Pr>chi2 = 0.0081

V. DISCUSION

La infección con el virus de la inmunodeficiencia humana ha cambiado tanto la epidemiología como la historia natural de la tuberculosis. Aunque se percibe generalmente una buena respuesta a la acción de la terapia antituberculosa, el pronóstico permanece aun ensombrecido.

El inicio del programa TARGA en nuestro país constituye un hecho importante en cuanto permite el acceso universal a los pacientes con infección por VIH que lo requieran, no solo por el hecho de prevenir la aparición de infecciones oportunistas sino en el caso específico de la tuberculosis constituye un factor protector³⁷. Cabe resaltar que el programa TARGA se inicia en el Hospital Nacional Dos de Mayo el 24 de mayo del 2004.

Las enfermedades son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, que como sabemos anuncian el peligro de ruptura del equilibrio que representa la salud, "factores de riesgo", que deben ser bien identificados, bien interpretados y adecuadamente enfrentados, para evitar en lo posible que las personas lleguen a enfermar.

En el presente estudio se ha buscado identificar elementos predictores del desarrollo de Tuberculosis en pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana que reciben terapia antiretroviral, para lo cual se han evaluado factores como el sexo, la edad, el esquema de tratamiento antiretroviral recibido, el recuento de CD4 inicial, la carga viral inicial, el recuento de neutrofilos, el hematocrito y el antecedente de tuberculosis.

No fueron evaluadas las variables socio económicas por cuanto se considero que se distribuyen del mismo modo en casos y en controles por tener similar procedencia. Asimismo dado que son pacientes que

acuden regularmente al hospital y tienen contacto con personas enfermas de tuberculosis se considero el antecedente de contacto como una constante entre los pacientes de este estudio.

Se observo que el promedio de edad de los pacientes fue de 35 años, similar a lo encontrado en los estudios de Seyler y Lawn³⁸⁻³⁹ no encontrándose diferencia entre casos y controles en cuanto a promedios de edad tampoco se encontró diferencias cuando se amplio el análisis tomando la edad promedio -35 años- como punto de corte. Es decir que fundamentalmente se trata de una población joven, económicamente activa cuya actividad productiva se ve alterada por la presencia de estas patologías. Igualmente al evaluar el género fueron mayormente de sexo masculino, lo cual es reflejo aun de lo que sucede a nivel nacional con un mayor porcentaje de pacientes varones en el programa nacional de TARGA. Este factor tampoco tuvo una diferencia en su presencia en ambos grupos,

El programa TARGA tiene como esquema base una asociación de 2 inhibidores de transcriptasa reversa no análogos nucleosidos (AZT y 3TC) y un inhibidor de transcriptasa reversa no análogo nucleosido (NVP) el mismo que es conocido por ser utilizado en los pacientes denominados "naive" o nunca antes tratados, cerca del 50% de los pacientes recibe este esquema mientras que la otra mitad recibe diferentes combinaciones que por ser tan diversas no permiten realizar un análisis por cada uno de ellos. Al realizar el análisis de los esquemas recibidos no se encontró diferencia en su distribución entre casos y controles, similar resultado reporto Seyler.

La carga viral ha sido durante mucho tiempo uno de los marcadores de progresión de enfermedad, en el caso de los pacientes que reciben terapia antirretroviral se ha demostrado que al disminuir se constituye en un factor protector contra el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

En este estudio comparamos el valor promedio de la carga viral entre los pacientes que desarrollaron enfermedad tuberculosa contra sus controles no hallando diferencia estadísticamente significativa. Entonces se procedió a analizar por estratos, dado que no existe un punto de corte específico se realizó la estratificación por percentiles y al realizar la comparación tampoco se halló diferencias ($p > 0.05$). En el estudio de Lawn³⁹ se describe una asociación entre el desarrollo de Tuberculosis y una carga viral mayor de 100,000 este hallazgo no fue confirmado por Seyler³⁸, también realizamos la misma comparación no hallando esta diferencia.

El recuento de CD4 es un marcador importante de progresión de enfermedad y su valor determina la aparición de enfermedades oportunistas, además sirve de parámetro para ciertas decisiones como el inicio de TARGA. En la guía peruana de TARGA se estipulaba 200 cel. como punto de corte para inicio de TARGA. Al realizar el análisis se realizó la comparación de acuerdo a un punto de corte menor (100 cel) para efectos comparativos puesto que este valor fue usado en otros estudios similares.

El valor de CD4 menor de 100 cel. fue la asociación más importante que se encontró, con un OR de 4.8 estadísticamente significativo ($p < 0.005$). Este hallazgo confirmado en otros estudios muestra que el estado de inmunosupresión severa del paciente VIH es por sí solo el factor de riesgo más potente para la progresión de la infección latente de la tuberculosis a la tuberculosis activa. Consecuentemente, el VIH es un factor importante que conduce el resurgimiento global de la tuberculosis.

Otros factores evaluados fueron el hematocrito al ingreso y el recuento de neutrófilos, como potenciales factores de riesgo. Debido a que en la mayoría de los pacientes con infección por VIH la disminución del

hematocrito responde a múltiples factores (enfermedad crónica, carencial, infecciones oportunistas, VIH, etc.), también es posible usarlo como un marcador de progresión de enfermedad. Al realizar el análisis se encontró una diferencia entre las medias de hematocrito, aunque no muy grande, sin embargo significativa con una prueba t. Al analizar el recuento de neutrofilos, tampoco se encontró diferencia. Si bien es cierto pueden ser indicadores de progresión de la infección por VIH no están asociados a un mayor número de casos de tuberculosis.

El antecedente de tuberculosis se encontró en el 34% de pacientes de la muestra, lo cual es alto en comparación con otros estudios como el trabajo de Seyler que reporta 24%, sin embargo al realizar la comparación entre casos y controles no se encontró diferencia. Similar resultado se encuentra en el trabajo de Lawn et al. quienes no encontraron asociación entre el antecedente de tuberculosis y el desarrollo de enfermedad tuberculosa durante el HAART, a diferencia de Seyler et al. quienes si reportan esta asociación.

Una de las explicaciones que se han propuesto al analizar esta diferencia es la diferencia en cuanto a las prevalencias de tuberculosis entre los lugares donde se realizaron los estudios, parece ser que a mayor prevalencia de tuberculosis esta asociación es cada vez menos significativa probablemente debido al hecho que siendo pacientes inmunosuprimidos en el contexto de una mayor prevalencia de tuberculosis sería más probable que tuvieran nuevas infecciones por otras cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que una reactivación de alguna infección previa. Esto concuerda con otros hallazgos que refieren que las personas con VIH presentan un riesgo más alto de reinfección exógena.

Al analizar los resultados del análisis multivariado se han corroborado los hallazgos previos, el recuento de CD4 inferior a 100 cel. Presento

una asociación con el desarrollo de enfermedad tuberculosa durante el TARGA así como el menor valor de hematocrito. El resto de variables evaluadas no presentó diferencias entre ambos grupos (casos y controles) en los análisis univariados ni en los modelos multivariados.

El mecanismo primario por el cual se inhibe la replicación del *M. tuberculosis* y por el cual es destruido finalmente, es la activación de los macrófagos por la liberación de Gamma Interferón (IFN- γ) desde los linfocitos T activados CD4+ y CD8+. Existe evidencia disponible que demuestra que los linfocitos T CD4+ son esenciales para la inmunidad protectora contra el *M.tuberculosis*. Por otro lado a medida que el estado de inmunosupresión avanza se pueden encontrar grandes diferencias con respecto a un paciente que presente tuberculosis siendo no VIH, por lo general la clínica es atípica, lo que comúnmente conduce a retraso en el diagnóstico.

El recuento de CD4 puede constituirse en una herramienta importante si logramos iniciar el tratamiento antirretroviral antes de que lleguen a valores de CD4 que signifiquen un riesgo incrementado de presentar coinfección Tuberculosis/VIH. El otro factor asociado es la disminución del hematocrito marcadamente menor en los pacientes que presentan tuberculosis, presentándose una mayor prevalencia de anemia entre los pacientes con tuberculosis. La anemia asociada a tuberculosis ha sido descrita como un proceso propio de toda enfermedad crónica, la cual es mediada inmunológicamente observándose que las citoquinas y células del sistema reticuloendotelial inducen cambios en la homeostasis del hierro, la proliferación de células progenitoras eritroides, la producción de eritropoyetina y el periodo de vida de las células rojas todo lo cual contribuye a la patogénesis de la anemia. Por otro lado la eritropoyesis puede verse afectada por enfermedades subyacentes a través de la infiltración de células tumorales o microorganismos en la médula ósea. Además las células tumorales

pueden producir citoquinas proinflamatorias y radicales libres que dañan las células progenitoras eritroides⁴⁰.

En estudios realizados para evaluar la anemia en pacientes con tuberculosis se observaron prevalencias entre 16% hasta 94% aunque con definiciones diferentes. En nuestro estudio se considero el punto de corte 34 para definir anemia, presentándose bajo esta definición una prevalencia de 62% de anemia entre los pacientes que desarrollaron tuberculosis frente a un 33% entre los controles, a diferencia de otros estudios en los cuales fueron excluidos aquellos pacientes con tuberculosis que tuvieron alguna coinfección como infección por VIH en nuestro estudio todos los pacientes compartían esta condición, dado que se trato de una asignación aleatoria podemos asumir que la única diferencia entre ellos fue el diagnostico de tuberculosis quedando aquellas variables no identificadas y potencialmente confusoras distribuidas entre ambos grupos.

Cuando se ha evaluado la evolución de la anemia en los pacientes con tuberculosis se ha podido apreciar que solo con el tratamiento específico para tuberculosis se han resuelto en más del 60% de los casos⁴¹ lo cual permite ver como la progresión negativa o positiva de la anemia es potencialmente un predictor del desarrollo de la tuberculosis.

VI. CONCLUSIONES

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa humana más frecuente en el mundo. Según la OMS un tercio de la población mundial vive actualmente infectada de ella, de los que 8 millones desarrollan la enfermedad y 2 millones mueren cada año, el 98 % de ellos pertenecientes a países pobres. Condiciones como la pobreza, el crecimiento poblacional, los programas de control inadecuados, la aparición de cepas resistentes a los diferentes antibióticos, y en las

últimas 2 décadas, la pandemia del SIDA, han venido provocado un empeoramiento progresivo en la situación de la tuberculosis, que fue declarada desde 1993 como emergencia mundial por la OMS.

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa, contagiosa, tratable y potencialmente prevenible, infección oportunista de frecuente asociación al VIH que eleva la mortalidad por el retraso en el diagnóstico y el tratamiento, las dificultades con la adherencia terapéutica y la respuesta inadecuada frente al tratamiento. Constituyen uno de los problemas de salud más descuidados del mundo, de predominio en países subdesarrollados y revitalización en países desarrollados, un serio problema de salud mundial que acapara la atención de la Organización Mundial de la salud (OMS). La detección precoz, el tratamiento oportuno y la adherencia terapéutica, son hasta ahora la garantía de interrumpir el proceso de la enfermedad y evitar las resistencias.

De acuerdo a los resultados observados podemos concluir que la disminución en el CD4 es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad tuberculosa en el paciente con infección por VIH luego de haber iniciado su tratamiento antiretroviral. Esta situación es biológicamente plausible si consideramos que el VIH infecta y destruye a los CD4+ haciendo que su población disminuya conforme la infección progresa. Así, aumenta el riesgo de enfermedad por tuberculosis pudiendo además desarrollar infección micobacteriana diseminada.

Dado que por diversas razones ya mencionadas reconocemos la coinfección por VIH y Tuberculosis como un grave problema de Salud Pública si además consideramos que este problema se hace mas complejo en aquellos pacientes que inician TARGA, una medida adecuada e importante de salud debiera ser el realizar no solo el

diagnostico temprano de infección por VIH sino también debiera realizarse el monitoreo en estos pacientes a través del recuento de CD4.

El recuento de CD4 realizado tempranamente es una herramienta importante en el manejo del paciente con infección por VIH y además predice el riesgo de coinfección TB-VIH, lo que permite intervenir en etapas tempranas.

El otro factor a ser considerado en la evaluación de los pacientes que desarrollaron tuberculosis es la presencia de anemia, si bien es cierto la anemia que presentan los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana usualmente obedece a múltiples causas consideramos que en aquellos pacientes infectados por el VIH que presenten niveles mas bajos de hematocrito debe investigarse la presencia de tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas dada la alta prevalencia de tuberculosis en nuestro medio.

Aunque en el presente estudio no se han podido identificar otros factores consideramos que debe continuar evaluándose en los distintos contextos y esperamos que la identificación de las características de pacientes infectados por VIH que siguen desarrollando tuberculosis en países donde está disponible el TARGA pueda proporcionar una comprensión adicional de sus efectos potenciales sobre la epidemia de tuberculosis/VIH, y contribuir a diseñar intervenciones de control.

Limitaciones del estudio

Debemos precisar ciertas limitaciones en el presente estudio:

1. No pudieron ser incluidos todos los pacientes en el marco muestral debido a faltas en el registro o porque los pacientes fueron derivados a otros establecimientos no habiendo obtenido

información del estado del paciente al momento de realizar el estudio.

2. El antecedente de tuberculosis fue obtenido de los registros médicos pero en muchos casos solo se consiguió la referencia del paciente lo que podría estar condicionando un sesgo de memoria.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Dirección General De Epidemiología/MINSA. Análisis de la Situación Epidemiológica el VIH/SIDA en el Perú – Bases Epidemiológicas para la prevención y control. Noviembre del 2006.
2. UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update: December 2006.
3. Buela-Casal, Gualberto, Bermudez S, María Paz, Sanchez G, Ana I et al. Situación del VIH/SIDA en Latinoamérica al final del siglo XX: Análisis de las diferencias entre países. Rev. méd. Chile, ago. 2001, vol.129, no.8, p.944-954. ISSN 0034-9887.
4. Patrucco R. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en el Perú (SIDA), estudios inmunológicos. Rev.Diagnostico 1985; 16 (5): 122-135
5. Peralta T. Pichilingue O. Ruiz W et al. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Reporte de un Caso. Rev. Gastroenterol. Perú. Agosto-Oct 1985; 5 (3): 139-149
6. Frisancho O, et al. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Predominancia de las manifestaciones digestivas en su perfil clínico de presentación en Lima. Rev. Gastroenterol. Peru. 1987, 7: 23-49
7. Patrucco R. Alteraciones inmunológicas en homosexuales asintomático y oligosintomáticos seropositivos para anticuerpos Anti HTLV-III/LAV (ELISA). Rev. Diagnostico 1987, 2 (1): 5-22
8. Paucar J, Solano R, Uzquiano C. Banco de Sangre y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): a propósito de un caso. Rev. Serv. Fuerzas Polic. Julio-Dic 1988. 49 (2): 168-179
9. Oficina General de Epidemiología - MINSA. Boletín Epidemiológico. Casos de SIDA según año de Diagnóstico Perú 1983 - 2005. Febrero 2006.
10. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep, 2000. 49(RR-6): p. 1-51.

- 11.** Dolin, P.J., M.C. Raviglione, and A. Kochi, Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ*, 1994. **72**(2): p. 213-20.
- 12.** TB/HIV Networking for Policy Change: Participant 's Guide. 2007.
- 13.** Nunn, P., A. Reid, and K.M. De Cock, Tuberculosis and HIV infection: the global setting. *J Infect Dis*, 2007. **196 Suppl 1**: p. S5-14.
- 14.** Lawson, L., et al., Clinical presentation of adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV infection in Nigeria. *Scand J Infect Dis*, 2007: p. 1-6.
- 15.** Conclusiones y Compromisos del Seminario Taller. Evaluacion Nacional de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. 2006.
- 16.** Plan general Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de tuberculosis, M.d. Salud, Editor. 2004-2006: Lima.
- 17.** Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081-1090.
- 18.** Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir (IDV), zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). In: Supplement to the XI International Conference on AIDS, Vancouver, B.C., July 7-12, 1996. Vancouver, B.C.: XI International Conference on AIDS Society, 1996:19. abstract.
- 19.** Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997;336: 1531-1532.
- 20.** Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: recommendations of an international panel. *JAMA* 1996;276:146-154.
- 21.** Connor RI, Ho DD. Transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10(4): 321-3.

- 22.** Cao Y, Ho DD, Todd J, Kokka R, Urdea M, Lifson JD, Piatak MJr, Chen S, Hahn BH, Saag MS, et al. Clinical evaluation of branched DNA signal amplification for quantifying HIV type 1 in human plasma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11(3): 353-61.
- 23.** Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272(5265): 1124-1135.
- 24.** Misson J, Clark W, Kendall MJ. Therapeutic advances: protease inhibitors for the treatment of HIV-1 infection. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22(2): 109-17.
- 25.** Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317(4): 185-91.
- 26.** McLeod GX, Hammer SM. Zidovudine: five years later. *Ann Intern Med* 1992; 117(6): 487-501.
- 27.** Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/(μ)L is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12: 1619-24.
- 28.** Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic mm or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
- 29.** Yeni PG, Hammer SM, Carpenter ChCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JSG, Richman DD, Saag MS, Schechter M, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Volberding PA. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-35.
- 30.** Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, Kajdas J, Monie D, Hutton N, Watson DC, Quinn TC, Ray SC, Siliciano RF. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type 1 in children

on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol* 2004; 78(2): 968-79.

- 31.** Daley, C.L., et al., An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med*, 1992. **326**(4): p. 231-5.
- 32.** De Cock, K.M., et al., Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA*, 1992. **268**(12): p. 1581-7.
- 33.** Dye, C., et al., Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 1999. **282**(7): p. 677-86.
- 34.** Whalen, C., et al., Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(6 Pt 1): p. 1977-81.
- 35.** Wilkinson, D. and D.A. Moore, HIV-related tuberculosis in South Africa--clinical features and outcome. *S Afr Med J*, 1996. **86**(1): p. 64-7.
- 36.** Whalen, C.C., et al., Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS*, 2000. **14**(9): p. 1219-28.
- 37.** Badri, M., D. Wilson, and R. Wood, Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*, 2002. **359**(9323): p. 2059-64.
- 38.** Seyler, C., et al., Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(1): p. 123-7.
- 39.** Lawn, S.D., M. Badri, and R. Wood, Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *Am*

J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(10): p. 1348; author reply 1348-9.

- 40.** Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D, Anemia of Chronic Disease. N Engl J Med 2005;352: 1011-23.
- 41.** Sei Won Lee et al. The prevalence and evolution of anemia associated with Tuberculosis. J Korean Med Sci 2006; 21: 1028-32