

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**“RECIDIVA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES VIH POSITIVOS TRATADOS CON
MÉTODO DOTS Y RELACIÓN CON EL NIVEL DE LINFOCITOS T - CD4 Y LA CARGA
VIRAL PREVIO A LA RECIDIVA, EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE
“PERSONA VIVIENDO CON EL VIRUS DEL SIDA” HOSPITAL GENERAL ENRIQUE
GARCÉS EN QUITO”**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

JHONNY FABIÁN SIMBA VACA

FERNANDO XAVIER TORRES NAVAS

DIRECTOR

M.Sc. ANA MARÍA TROYA ZULETA

QUITO, 2017

A mi abuelo porque siempre me quiso ver como médico,

A mi esposa,

A mis padres y a mi hermana.

Fernando Torres

Dedico este alcance académico y espiritual a mi madre Dra.

Lourdes Vaca, la persona que con sus actos y ejemplo de vida

inspiraron a iniciar esta senda en la que hoy doy un paso más.

Dedico también este logro a la persona que con su presencia hizo

más llevaderos los momentos difíciles y que fue compañía, amiga

y pareja Odont. Carla Moreno. Finalmente dedico esta tesis a mi

padre Dr. Fabián Simba y a mi hermano Ing. Alejandro Simba

quienes estuvieron presentes para inspirarme a culminar esta

meta.

Jhony Simba

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi Universidad fuente y artesana de seres humanos y profesionales, al Hospital General Enrique Garcés por su apertura para llevar a cabo el presente estudio, a la directora de tesis Ana María Troya Zuleta quien nos guió de la mejor manera posible, finalmente a todos los docentes quienes fueron oasis que sacio la sed de conocimiento.

A Dios, por darme el hermoso privilegio de usarme a través de la medicina.

A Daya mi esposa, porque eres mi motor, mi ayuda idónea y has hecho de mí el médico humanitario que soy ahora.

A mis padres que siempre creyeron en mí, gracias a ustedes llegué a ser profesional, los amo.

A Ñatito fuiste lo más lindo que tuve, me motivaste a acabar esto.

Fernando Torres

Agradezco a mis padres Drs. Lourdes Vaca y Fabián Simba, hermano Ing. Alejandro Simba y pareja Odont. Carla Moreno quienes son la fuente de inspiración para cursar con éxito y cumplir cada objetivo que me planteo, son el núcleo de mi vida y el medio que hace posible mis logros.

Jhonny Simba

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1. RESEÑA HISTÓRICA	3
1.1.1. TB	3
1.1.2. DOTS	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	5
1.2.1. TB Mundial	5
1.2.2. Nacional	5
1.2.3. Mortalidad con y sin tratamiento, antes y después del DOTS	6
1.2.4. Relación TB/VIH	6
1.3. ETIOLOGÍA	7
1.3.1. TB	7
1.3.2. VIH	7
1.4. FACTORES DE RIESGO	9
1.5. FISIOPATOLOGÍA	10
1.5.1. TB	10
1.5.1.1. De la exposición a la Infección	10
1.5.1.2. De la infección a la enfermedad	10
1.5.1.3. Evolución natural	11
1.5.2. TB + VIH correlación	11
1.5.2.1. Inmunología: Sinergia entre TB/VIH	11
1.6. CLÍNICA TB	12
1.6.1. Pulmonar	12
1.6.2. Extrapulmonar	13
1.6.3. Presentación extrapulmonar y relación con VIH	17
1.7. DIAGNÓSTICO	17
1.7.1. Criterios para el diagnóstico de TB pulmonar en personas con VIH	17
1.7.2. Clasificación de los diagnósticos	18
1.8. TRATAMIENTO	19
1.8.1. DOTS	19
1.8.2. Programa de Tratamiento	19
1.8.3. Tratamiento para casos nuevos con TB pulmonar y extrapulmonar sensible	20

1.8.4. Régimen de tratamiento estandarizado para casos nuevos con TB/VIH sensible pulmonar y extrapulmonar	21
1.9. JUSTIFICACIÓN	21
2. METODOLOGÍA	23
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
2.2. OBJETIVOS	23
2.2.1. Objetivo general	23
2.2.2. Objetivos específicos	23
2.3. HIPÓTESIS	24
2.3.1. Primarias	24
2.3.2. Secundarias	24
2.4. TIPO DE ESTUDIO	24
2.5. MUESTRA	24
2.5.1. Criterios de inclusión y exclusión	25
2.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA	25
2.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
2.9. ASPECTOS BIOÉTICOS	30
3. RESULTADOS	31
3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LA MUESTRA DE PACIENTES COINFECTADOS CON TB/VIH (n = 136)	31
3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS EN LA POBLACIÓN CON TB/VIH QUE RECIDIVÓ DE TB (n = 4)	33
4. DISCUSIÓN	35
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
5.1. CONCLUSIONES	41
5.2. RECOMENDACIONES	42
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
7. TABLAS	53
8. FIGURAS	58
9. ANEXOS	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxiribonucleico.

ARN: Ácido Ribonucleico.

BK: Bacilo de Koch.

CCR5: C-C Quimiosina Receptora Tipo 5.

CXCR4: C-X-C Quimiosina Receptora Tipo 4.

DOTS: Directly Observe Therapy Short Course, Tratamiento Directamente Observado Programa Corto

EMO: Elemental y Microscópico de Orina.

gp120: Glucoproteína de Superficie.

gp41: Glucoproteína Transmembrana.

HGEG: Hospital General Enrique Garcés.

IUATLD: Unión Internacional Contra la TB y Enfermedades del Pulmón

LT-CD4: Linfocitos T CD4.

MDR: Multiresistentes.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: Punción por Aspiración con Aguja Fina.

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.

PPD: Derivado Proteínico Purificado.

PVVS: Persona Viviendo con el Virus del SIDA.

p7: Proteína de la Cápside 7.

p17: Proteína Matriz 17.

p24: Proteína Matriz 24.

RR: Riesgo Relativo.

TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad.

TB: Tuberculosis.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

XDR: Extremadamente Resistentes

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Prevalencia de recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	52
Tabla 2.	Estadísticos generales de las variables cualitativas analizadas en el estudio	52
Tabla 3.	Distribución de cumplimiento de DOTS y TARGA en pacientes coinfectados con TB/VIH.....	52
Tabla 4.	Distribución de LT-CD4 en pacientes coinfectados con TB/VIH	53
Tabla 5.	Distribución de Carga viral en pacientes coinfectados con TB/VIH	53
Tabla 6.	Distribución de IMC en pacientes coinfectados con TB/VIH	53
Tabla 7.	Distribución de Orientación Sexual en pacientes coinfectados con TB/VIH	54
Tabla 8.	Distribución de consumo de tabaco, alcohol y/o drogas en pacientes coinfectados con TB/VIH.....	54
Tabla 9.	Distribución del cumplimiento de DOTS y TARGA en pacientes que recidivaron.....	54
Tabla 10.	Distribución del nivel de LT-CD4 en pacientes que recidivaron.....	55
Tabla 11.	Distribución de la carga viral en pacientes que recidivaron.....	55
Tabla 12.	Distribución del consumo de tabaco en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.....	55
Tabla 13.	Distribución del consumo de alcohol en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.....	56
Tabla 14.	Distribución del consumo de drogas en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.....	56
Tabla 15.	Distribución del estado nutricional (IMC) en pacientes que recidivaron	57
Tabla 16.	Relación de la mortalidad con la tuberculosis.....	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Prevalencia de la coinfección TB/VIH observada en el estudio	58
Figura 2.	Histograma de la variable edad	58
Figura 3.	Distribución de grupo etario en pacientes coinfectados con TB/VIH	59
Figura 4.	Distribución de sexo en pacientes coinfectados con TB/VIH	59
Figura 5.	Clasificación de los pacientes coinfectados TB/VIH en relación a la adherencia al programa DOTS	60
Figura 6.	Distribución de presentación clínica general en pacientes coinfectados con TB/VIH	60
Figura 7.	Distribución de presentación clínica específica en pacientes coinfectados con TB/VIH	61
Figura 8.	Distribución de los pacientes con recidiva en función a la adherencia al programa DOTS	61
Figura 9.	Distribución de cumplimiento de la TARGA en relación con la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	62
Figura 10.	Distribución de la manifestación clínica específica en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	62
Figura 11.	Distribución del nivel de linfocitos T-CD4 del primer episodio de TB en relación a la recidiva en pacientes coinfectados con TB/VIH	63
Figura 12.	Distribución de la carga viral del primer episodio de TB en relación con la recidiva en pacientes coinfectados con TB/VIH	63
Figura 13.	Distribución del sexo en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	64
Figura 14.	Distribución de la orientación sexual en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	64
Figura 15.	Distribución del estado nutricional del primer episodio de TB en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH	65
Figura 16.	Distribución de la adherencia al programa DOTS en relación al consumo de tabaco en pacientes coinfectados con TB/VIH	65
Figura 17.	Distribución del nivel de linfocitos T-CD4 del primer episodio de TB en relación al consumo de alcohol en pacientes coinfectados con TB/VIH	66

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Ficha de recolección de datos	67
Anexo 2.	Tarjeta de control y administración de tratamiento (DOTS)	68

RESUMEN

La pandemia de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha permitido que la infección de tuberculosis (TB) sufra un repunte en cuanto a su incidencia. Los métodos terapéuticos que se han implementado son adecuados a la hora de tratar a los pacientes coinfectados por TB/VIH, mas existe un porcentaje de pacientes con infección por VIH que a pesar de haber terminado el tratamiento antifímico con base a la estrategia “Directly Observe Therapy Short Course” (DOTS) presentaron una recidiva de TB clínica, por tal motivo fue necesario medir el porcentaje de recidiva de tuberculosis activa en pacientes con infección por VIH en el Hospital General Enrique Garcés (HGEG) y así compararlo con datos encontrados en diferentes estudios alrededor del mundo.

Objetivo: Evaluar la tasa de recidiva de TB en pacientes infectados con VIH tratados con estrategia DOTS y su relación con el nivel de linfocitos T CD4 (LT-CD4) y la carga viral previo al episodio de recidiva.

Metodología: Al tratarse de un muestreo no probabilístico por conveniencia, a la población blanco se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, quedando una muestra de 136 pacientes. Se realizó seguimiento clínico durante 3 años en busca de los casos que presenten recidiva clínica, y se llevó a cabo un análisis con el paquete estadístico SPSS 24, relacionando a las variables: cumplimiento del DOTS, cumplimiento de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), cantidad de LT-CD4, carga viral, sexo, estado nutricional, orientación sexual, presentación clínica, consumo de tabaco, alcohol y drogas; previo al episodio de recidiva. En este estudio la prevalencia de recidiva de TB en pacientes con infección por VIH fue 2,94%; en el primer episodio de TB todos los pacientes tuvieron una media de LT-CD4 de 140,30 cel/dl con carga viral correspondiente a la categoría “elevada”, en la recidiva los niveles de LT-CD4 correspondieron a una media de 110 cel/dl y persistió con una carga viral “elevada”. De

los 394 pacientes diagnosticados de tuberculosis activa en el periodo 2007 - 2012, el 47,21 % de ellos correspondía a coinfección TB/VIH. De los 136 pacientes con coinfección TB/VIH que iniciaron tratamiento antifímico con programa DOTS, el 47,79% cumplieron el 100% de las dosis indicadas, el 47,06% fallecieron durante el tratamiento antifímico, mientras que el 5,15% abandonó el tratamiento.

La presentación clínica general más prevalente en los episodios de recidiva fue la extrapulmonar en el 100% de los casos y la presentación clínica específica más frecuente fue la miliar en el 50%. En relación al sexo y la orientación sexual los más prevalentes en la recidiva fueron el masculino y heterosexual en ambos casos por lo que estas variables influyeron en la recidiva. El cumplimiento de la estrategia DOTS no fue un factor que condicione al episodio de recidiva pues el 75% de los casos tuvieron buena adherencia al mismo y recidivaron. Se encontró que la adherencia a la TARGA es un factor que condiciona el episodio de recidiva pues en el 75% de los casos con recidiva de TB abandonó la TARGA. En la recidiva fue un factor de riesgo tener “bajo peso” y estado de “desnutrición” pues el 100% de los casos correspondieron a estas categorías.

ABSTRACT

The Virus of human immunodeficiency (HIV) pandemic has allowed that tuberculosis (TB) infection suffer a rebound in terms of its impact. Therapeutic methods that have been implemented are suitable when it comes to treating patients Coinfected with TB/HIV, but there is a percentage of patients infected by HIV who despite completing treatment antitubercular based on the "Directly Observe Therapy Short Course" (DOTS) strategy presented a relapse of TB clinic, by such reason was needed to measure the percentage of relapse of active tuberculosis in patients with HIV infection in the General Hospital Enrique Garces (HGEG) and compare it with data found in various studies around the world.

Objective: Evaluate the rate of relapse of TB in HIV-infected patients treated with DOTS strategy and its relationship to the level of lymphocytes T CD4 (LT-CD4) and viral load prior to the episode of relapse.

Methodology: it is a sampling non-probability for convenience, the target population were applied the inclusion and exclusion criteria, leaving a sample of 136 patients. Clinical follow-up was 3 years in search of cases presenting clinical relapse, and was conducted an analysis with the statistical package SPSS 24, relating to variables: fulfillment of the DOTS, enforcement of the anti-retroviral therapy of great activity (HAART), amount of LT-CD4, viral load, sex, nutritional status, sexual orientation, consumption of tobacco, alcohol and drugs, clinical presentation; prior to the episode of relapse. In this study the prevalence of TB relapse in patients with HIV infection was 2.94%; in the first episode of TB all patients had an average of LT-CD4 140,30 cel/dl with a high viral load relapse LT-CD4 levels corresponded to an average of 110 cel/dl and persisted with a high viral load. Of the 394 patients diagnosed with active TB in the period 2007-2012, 47.21% of them corresponded to TB/HIV co-infection. Of the 136 patients with TB/HIV co-infection who

initiated treatment with DOTS programme, 47,79% accomplished 100% of the indicated doses, 47,06% died during antifimic treatment, while 5.15% abandoned treatment.

The overall clinical presentation more prevalent in episodes of recurrence was the extrapulmonary in 100% of cases and the most frequent specific clinical presentation was the miliary by 50%. In relation to sex and sexual orientation the most prevalent in the recurrence were male and heterosexual in both cases then these variables influence the relapse. The implementation of the DOTS strategy was not a factor that condition to the episode of relapse because 75% of the cases had good adhesion and relapsed. We found that adherence to HAART is a factor that determines the episode of relapse because in 75% of cases with relapsed TB, have abandoned HAART. In the relapse was a factor of risk have "low weight" and "malnutrition" state because the 100% of the cases corresponded to these categories.

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH ha contribuido sustancialmente al incremento de casos de TB experimentado en la pasada década en múltiples países y ha modificado tanto la epidemiología como la expresividad clínica de la misma, cuestionando los métodos convencionales de diagnóstico, los esquemas terapéuticos clásicos y los programas de prevención de la TB (Raviglione et al., 1995) (Dye, Scheele, Dolin, Pathania, & Raviglione, 1999). La incidencia de TB es especialmente importante en países con una elevada prevalencia de infección por VIH (Ayuela P, González A, 1993). La respuesta clínica al tratamiento y el tiempo en negativizar esputos parece similar en pacientes con y sin infección por VIH (Brindle et al., 1993). Sin embargo, la información existente acerca del porcentaje de recidiva es hasta el momento muy escasa (Schluger N, 1999.).

El programa DOTS fue propuesto como el método más eficaz y eficiente, una herramienta que permitiría el tratamiento adecuado para en un futuro erradicar la TB como problema de salud pública a nivel mundial (OMS, 2002), (Central TB Division, 2010). Sin embargo, diversas variables entre ellas: la falta de capacitación del tema al personal de salud y comunidad, fallas en el presupuesto para implementación y mantenimiento del programa, falta de compromiso por parte de los gobiernos a la hora de mantener el apoyo para sostenibilidad del proyecto y sus componentes, y la conjunta elevación del porcentaje de coinfección con el VIH a nivel mundial, permitieron que los objetivos planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto a la TB no sean cumplidos (WHO, 2006), (OPS, 2006), (Gobierno Nacional del Ecuador, 2007), (WHO, 2013), .

Al tener el programa DOTS una eficacia mayor al 85% y tras el fortalecimiento del mismo con la política de “Alto a la tuberculosis” es imperativo establecer si la principal causa de mortalidad a nivel mundial en pacientes con infección por VIH, está siendo manejada

correctamente en nuestro país (WHO, 2006), (WHO, 2010). Midiendo estadísticamente y de forma objetiva cuál es la prevalencia de recidiva de TB activa en pacientes infectados con VIH y son tratados con programa DOTS, obtendremos a la par cual es el cumplimiento de este programa en pacientes coinfectados con TB/VIH. En estos pacientes, las pautas para el tratamiento de la TB difieren de las clásicas únicamente en relación a la duración del programa y la respuesta al régimen terapéutico completo es en general favorable, evidenciándose tanto una mejoría clínico-radiológica a corto plazo, como la negativización microbiológica (Small et al., 1991), (Ackah et al., 1995). La recidiva se presenta en su mayoría 6 meses posterior a la finalización del programa de tratamiento antifímico (WHO, 2013), (Unis et al., 2014). Se ha demostrado que el solo hecho de estar infectado con VIH es un factor predisponente per se para presentar una recidiva de TB y es necesario que estudios hechos tanto en la región como alrededor del mundo sean aplicados a nuestra realidad.

Los datos estadísticos obtenidos a cerca de prevalencia de TB en pacientes con infección por VIH, la proporción de cumplimiento de la TARGA y del programa DOTS, el recuento de LT-CD4 plasmáticos, carga viral plasmática, el sexo, estado nutricional, orientación sexual, la presentación clínica y el consumo de tabaco, alcohol y drogas, permitieron abrir paso para un análisis más profundo de factores determinantes a la hora de correlacionar el porcentaje de pacientes que recidivaron y analizar cuáles fueron los motivos para este hallazgo; de esta manera se brindará información estadística que podrá tener repercusión clínica al evitar que los pacientes con infección por VIH tengan factores que les predispongan a la recidiva de TB (Unis et al., 2014).

1. MARCO TEÓRICO

1.1. RESEÑA HISTÓRICA

1.1.1. TB

La tisis o consunción han sido terminologías utilizadas en el pasado para designar a una de las enfermedades infecciosas más antiguas que ha vivenciado la humanidad: la TB (Cartes, 2013). El progenitor más lejano de la TB pudo haber estado presente hace unos tres millones de años (Gutierrez et al., 2005). Se ha considerado que el cambio de estilo de vida de la población nómada a una forma sedentaria (periodo Neolítico) pudo favorecer el desarrollo de la TB (Hershkovitz et al., 2008). Los hallazgos más antiguos de la afectación humana por TB fueron descubiertos en momias egipcias (3500-2650 a.C.) (Hershkovitz et al., 2008), (Azizi & Bahadori, 2011). Hipócrates en la antigua Grecia describe la sintomatología (Azizi & Bahadori, 2011). Robert Koch identifica mediante tinción, aísla, e inocula el bacilo demostrando, mediante esta secuencia experimental, que este organismo era el ente causante de la TB (Sakula, 1983)(Dorronsoro & Torroba, 2007).

1.1.2. DOTS

El tratamiento de la TB ha sufrido una larga evolución, data de registros griegos en los que Hipócrates sugirió el uso de catárticos, dietas especiales (pan y vino mezclado con agua) y lactancia (Christodoulaki et al., 2006), (Cartes, 2013). En 1859 aparecen instituciones como los sanatorios enfocados en el ingreso hospitalario, la exposición a aire fresco, aislamiento y adecuada alimentación, con costos muy altos y que evolucionaron hasta procedimientos como Toracoplastia y Neumotórax (Perez, Garcia, Perez, & Samper, 2009). En 1921 surge la vacuna BCG a partir de *Mycobacterium bovis*, denominado bacilo Calmette-Guering (Sakula, 1983).

Los primeros antituberculosos aparecen después de la segunda guerra mundial, en 1944 la estreptomina, 1946 el ácido para-amino salicílico, 1952 la Isoniazida un antibiótico de mayor actividad que la estreptomina, la cual revolucionó la terapia antituberculosa (Condrau, 2001). En los años siguientes surgen antibióticos como la pirazinamida, cicloserina, etambutol y rifampicina instaurándose nuevos esquemas terapéuticos antituberculosos (Cummings, 2007). A partir de 1980 existe un resurgimiento de la enfermedad a causa de: pobreza, deterioro de sistemas de salud, VIH, cepas multiresistentes (MDR), lo que provoca que la OMS en 1993 declare a la TB como una emergencia global e implemente el programa global de TB que se basará en el Tratamiento Directamente Observado Esquema Corto, (*Directly Observed Therapy Short Course; DOTS*) (WHO, 1999), (OMS, 2002).

La necesidad de estandarizar y crear un sistema efectivo, eficaz y sostenible para tratar de manera correcta la TB impulsó a organismos como la Unión Internacional Contra la TB y Enfermedades del Pulmón (IUATLD) y a doctores entre ellos el Dr. Styblo a crear un denominado: Esquema largo de tratamiento de tuberculosis (12-18 meses) el cual con el advenimiento de nuevos medicamentos y otras medidas fue cambiado al esquema corto ahora llamado DOTS (6-8 meses) (WHO, 1999).

Los cinco elementos de la estrategia DOTS, son: el compromiso político, la detección de casos usando la microscopia de esputo entre las personas con tos prolongada, la quimioterapia de corta duración estandarizada en condiciones adecuadas del manejo de caso incluido el tratamiento directamente observado, suministro regular de medicamentos y un sistema de registro y notificación estandarizado, que permita la evaluación individual de los pacientes, así como el rendimiento general del programa (OMS, 2002).

En 2004, 183 países adoptan la estrategia DOTS y 83% de la población mundial dispone de la cobertura, en América la cobertura llegó al 78%. En 2001 Ecuador implementa la

estrategia DOTS con una cobertura del 69% y en 2008 se asocia con el Plan Alto a la TB de la OMS (Alarcón Arrascue, 2007).

La OMS ha desarrollado una nueva estrategia mundial “Alto a la TB” nueva y mejorada, que aspira llegar a todos los pacientes e intensificar la lucha contra la TB; consta de seis elementos básicos: Proseguir la expiación de la estrategia DOTS de calidad, Enfrentar la asociación TB/VIH y MDR, contribuir al fortalecimiento del sistema de salud, incorporar a todos los proveedores de atención sanitaria, capacitar a los pacientes y a las comunidades y facilitar y promover la investigación (Codina, Martín, & Ibarra, 1983), (WHO, 2006), (WHO, 2010).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. TB Mundial

Un tercio de la población mundial está infectada con TB, esta enfermedad tiene una distribución global pero afecta principalmente a: África 30% y Asia 55%. El 95% de la incidencia se da en países en vías de desarrollo, mas solo el 60% de los nuevos casos es diagnosticado (WHO, 2013). Basados en datos de la OMS existen 9,4 millones de casos nuevos registrados anualmente, con una incidencia de 173/100.000 habitantes por año, y 1,3 millones de muertes anuales, convirtiendo a esta enfermedad en la segunda causa de muerte por infecciones después del VIH. Afecta a la población laboral activa, 15-45 años predominantemente (WHO, 2010). La TB es tratable pero aun así sigue matando 5000 personas cada día (Codina et al., 1983).

1.2.2. Nacional

En el año 2007 existieron 3928 casos notificados, estos recibieron DOTS, con un éxito del 75,4%; 72,1% curados, 3,3% tratamientos terminados, aparte 3,5% fracasos, 5,7% abandonos, 3,1% fallecidos (Alarcón Arrascue, 2007).

En el año 2009 se reportan los siguientes porcentajes: prevalencia de 36,3%, la incidencia es de 30,3% y la tasa de mortalidad 3,4 por cada 100.000. Las poblaciones más afectadas son las rurales, indígenas y afroecuatorianos (Alarcón Arrascue, 2007).

1.2.3. Mortalidad con y sin tratamiento, antes y después del DOTS

Al tratar correctamente la TB las cepas farmacosenesibles se curan prácticamente todos los pacientes, mientras que sin tratamiento más del 50% en un plazo de 5 años morirán (Longo et al., 2012)(26). El tratamiento con DOTS tiene una eficacia en la erradicación de la enfermedad en 85-95% de los casos, diferenciándose de otras medidas terapéuticas no estandarizadas que solo alcanzan menos del 50% de éxito (WHO, 1999). Se ha logrado una incidencia de declinación anual del 12% a nivel mundial lo que permitió que dentro de los objetivos del Plan Global Para Detener la TB plantee una disminución considerable en la incidencia con respecto al año 1991 y encaminado a en el año 2050 declarar como erradicada la TB como un problema de salud pública (WHO, 2010).

1.2.4. Relación TB/VIH

La relación TB/VIH es directamente proporcional y se estima que la cantidad de coinfectados es de 1.1 millón por año (12% de todos los nuevos infectados con TB) de los cuales la mortalidad es de 0,38 millones por año, representando la primera causa de muerte en pacientes infectados con VIH. El 80% de coinfectados pertenecen a África (Longo et al., 2012). Los enfermos que tienen una respuesta positiva a la Prueba Cutánea con Tuberculina – Derivado Proteínico Purificado (PPD) y coinfección con VIH, tienen un riesgo anual de 3 al 13% de desarrollar TB activa, en comparación con el 10% de riesgo durante toda la vida de los pacientes VIH negativos (Longo et al., 2012).

1.3. ETIOLOGÍA

1.3.1. TB

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo aerobio estricto no esporulado, de la familia de Mycobacteriaceae del orden de los Actinomycetales. Esta a su vez pertenece al complejo *M. tuberculosis* siendo el patógeno que más afecta al ser humano (Longo et al., 2012). Mide de 0,5 a 3mm de diámetro. La pared celular es rica en lípidos (ácidos micólicos), lo que la hace hidrofóbica y le confiere resistencia a muchos desinfectantes, antibióticos y a tinciones habituales (colorante de Gram), más cuando son teñidos con soluciones especiales (Tinción Ziehl Neelsen) estos no pueden ser decolorados con soluciones ácidas, motivo por el cual son conocidos con el nombre de bacilos alcohol-ácido resistente (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2009).

La estructura básica de la pared celular es característica de las Gram positivas: una membrana citoplasmática interna cubierta con una gruesa capa de peptidoglucanos y carente de membrana externa. No obstante posee mayor cantidad de lípidos. En la membrana plasmática se anclan proteínas: manósido de fosfatidilinositol, y lipoarabinomanano. Los peptidoglucanos forman un esqueleto básico que se une a los arabinogalactanos para dar lugar a los ácidos micólicos hidrofóbicos. A lo largo de la pared celular se intercalan proteínas transportadoras y porinas las cuales en preparaciones son convertidas en PPD que son usados como prueba de reactividad cutánea para determinar la exposición a *M. Tuberculosis* (Murray et al., 2009).

1.3.2. VIH

El VIH es un ARN virus, perteneciente a la familia *Retroviridae* dentro de la subfamilia de los *Lentiviridae*, es la infección que más muertes causa en el mundo. Se cree que proviene de una mutación del virus de inmunodeficiencia Simia, del que se dividen el VIH-1 y el VIH-2 (Codina et al., 1983), (Murray et al., 2009), (Longo et al., 2012).

Su estructura está dispuesta de la siguiente manera:

- Capa externa o envoltura: formada por una membrana lipídica, donde se insertan las glucoproteínas gp120 (glucoproteína de superficie) y gp41 (glucoproteína transmembrana) y proteínas derivadas de la célula huésped entre las que se encuentran receptores celulares y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II. Debajo de la membrana lipídica, se encuentra la proteína matriz p17 que se une a la gp41 (Codina et al., 1983).
- Cápside icosaédrica formada por la proteína p24 (Codina et al., 1983).
- Capa interna o nucleoide: contiene el ARN viral, la nucleoproteína p7 y algunas enzimas (proteasa, integrasa, transcriptasa inversa) (Codina et al., 1983).

El genoma del VIH está formado por dos moléculas de ARN (Ácido Ribonucleico) monocatenario, idénticas, de polaridad positiva. Además de los tres genes estructurales característicos de los retrovirus (env, gag y pol) presenta una serie de genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx y tev) que determinan la síntesis de las proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral (Codina et al., 1983).

El VIH tiene una predilección por las células del sistema inmunológico, principalmente los LT-CD4, a los cuales se adhiere en su superficie por medio de los receptores CCR5 (C-C Quimiosina Receptora Tipo 5) o CXCR4 (C-X-C Quimiosina Receptora Tipo 4), introduciendo su ARN que se convierte en ADN (Ácido Desoxiribonucleico) proviral en presencia de una enzima, la Transcriptasa Inversa. Esta transformación permite ingresar en el núcleo de la célula huésped, gracias a la enzima integrasa, acoplándose a su material genético donde puede permanecer en forma latente por un periodo indeterminado. Cuando la célula huésped se replica, el virus ejecuta un proceso de transcripción creando ARN mensajeros que forman proteínas víricas, que por medio de la enzima proteasa son seccionadas en cadenas cortas, conformando los nuevos viriones

que adquieren su envoltura de la membrana de la célula huésped (MSP, 2010), (Longo et al., 2012).

1.4. FACTORES DE RIESGO

La mayoría de personas con TB se pueden agrupar en dos categorías:

- Personas con infección reciente:
 - Exposición a una persona con TB activa (etapa infecciosa).
 - Preescolares (hasta 5 años de edad) que han tenido un resultado positivo a la prueba de la TB.
 - Grupos de riesgo con alta prevalencia de transmisión de TB como personas sin hogar, sin servicios básicos ni buena ventilación ni ingreso de luz solar, usuarios de drogas intravenosas y coinfectados por VIH.
 - Personas que están en situación de hacinamiento o privados de libertad que trabajan o residen con otras personas que tienen un riesgo alto de TB (hospitales, albergues, centros correccionales, asilos de ancianos) (Bermejo, Clavera, Michel de la Rosa, & Marín, 2007).
- Personas inmunodeprimidas
 - Los recién nacidos y los niños pequeños no tienen sistemas inmunitarios desarrollados (MSP, 2008).

Los principales factores de riesgo de TB activa en personas infectadas por el bacilo de la TB son: infección reciente (Riesgo Relativo: 12.9), infección por VIH (RR: 21-30), silicosis (RR: 30), Insuficiencia renal crónica (RR: 10-25), consumo de drogas intravenosas (RR: 10-30), derivación yeyunoileal (RR: 30-60) paciente trasplantado (RR 20-70) (Longo et al., 2012).

1.5. FISIOPATOLOGÍA

1.5.1. TB

1.5.1.1. De la exposición a la Infección

Mycobacterium tuberculosis se transmite desde un paciente con TB activa (en especial los que tienen el bacilo positivo en la microscopia de esputo) por medio de microgotas en aerosol después de toser o estornudar (se expulsan 3000 gotas aproximadamente en cada tos/estornudo, de las cuales cada gota tiene 3-5 bacilos). Estas se secan pronto; las menores de 5 a 10µm pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas. En el esputo se eliminan 10^7 a 10^{10} bacilos/ml. Se calcula que la persona con esputo positivo para TB habrá contagiado a 20 personas antes de que se diagnostique de TB. Factores exógenos como, nivel socioeconómico bajo, hacinamiento, falta de servicios básicos y falta de ventilación facilitan la infección (Longo et al., 2012).

1.5.1.2. De la infección a la enfermedad

El riesgo de enfermar después de infectarse depende de factores endógenos (defensas inmunológicas y no inmunológicas) y la eficacia de la inmunidad celular. La TB primaria es aquella que aparece poco después de la infección, común en inmunodeprimidos y niños en primeros años de vida, es poco contagiosa y en pacientes inmunocompetentes suele ser contenida. La TB secundaria puede ser consecutiva a la reactivación del bacilo que estuvo en fase de latencia en un individuo que se inmunodeprime o a la reinfección del mismo, produce cavernas pulmonares que es la forma más infecciosa pues los bacilos son eliminados en grandes cantidades en el esputo. El 10% de sujetos infectados con TB desarrollarán la forma activa, la mitad de ellos lo hará en el primer año (Longo et al., 2012).

1.5.1.3. Evolución natural

Sin tratamiento alrededor del 33% de pacientes fallecería en el primer año y la otra mitad en los 5 años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis de esputo positivo tuvieron una mortalidad del 65% a cinco años y alrededor del 60% de los que sobrevivió a los 5 años consiguieron una remisión espontánea (Longo et al., 2012).

1.5.2. TB/VIH correlación

Los pacientes con TB latente son propensos a una reactivación al ser coinfectados con VIH, y la expresión clínica a forma diseminada en aquellos con TB primaria o secundaria (reinfección o recidiva) tiene un riesgo mayor a 300 veces el de la población general (MSP Perú, 2014).

1.5.2.1. Inmunología: Sinergia entre TB/VIH

Debido a su acción inmunodepresora las dos infecciones se potencian hasta causar la muerte. El VIH promueve la progresión de la TB primaria o secundaria (reinfección o recidiva), siendo sinérgica la TB con el VIH. La epidemia de la TB y la población de riesgo principalmente afectada al ser coinfectado con VIH ha tenido un efecto devastador, de la misma manera alterando el desenlace de los enfermos con TB (Lozano, Plasencia, & Costa, 2012).

El efecto sinérgico está dado por:

- La tasa de replicación viral se incrementa 160 veces, ya que el desenlace VIH, SIDA, muerte es más rápida (Lozano, Plasencia, & Costa, 2012).
- La TB es la principal causa de infecciones oportunistas en pacientes VIH. Los pacientes coinfectados son los nichos para la generación de cepas farmacoresistentes a los antituberculosos debido a las recidivas (OPS, 2010).

El VIH actúa a favor del bacilo de la TB, destruyendo células inmunes contra la defensa de la TB. La disminución de LT-CD4 permite las presentaciones pulmonares de la TB de manera más frecuente, distinto de lo que sucede en inmunocompetentes (Bermejo et al., 2007), (OPS, 2010):

- El factor más importante de TB latente a activa es la coinfección por VIH. El riesgo de progresión extrapulmonar 5-15% por año, y aumenta al más del 30% a lo largo de la vida.
- Las poblaciones con mayor coinfección TB/VIH aumentan el riesgo de transmisión de TB a la comunidad.
- Tasa de mortalidad aumentada.
- La forma de TB extrapulmonar y BK (Bacilo de Koch) negativa se favorece.
- La tasa de reinfección o recidiva aumentan.
- Las pruebas de TB suelen ser negativas en pacientes VIH.
- Los efectos indeseados de los fármacos aumentan considerablemente.
- La tasa de erradicación del tratamiento antifímico disminuye (Bermejo et al., 2007), (OPS, 2010).

El recuento de LT-CD4 que determina que pacientes VIH puedan ser proclives a la infección por el bacilo de la TB, oscila entre 145-282cel/mm³ con una media de 188 cel/mm³ y una vez que el nivel de LT-CD4 descienden a <200 cel/mm³ aumenta la mortalidad significativamente (Bermejo et al., 2007), (OPS, 2010) (Murcia et al., 2001).

1.6. CLÍNICA TB

1.6.1. Pulmonar

- Enfermedad Primaria

Aparece poco después de la infección inicial y puede cursar desde asintomática o tener presentaciones en inmunocomprometidos o niños pequeños por su inmadurez inmunitaria

y presentar: fiebre, dolores pleuríticos, afectación en las bases pulmonares con la formación del foco de Ghon, que puede además cursar con adenopatías hiliares y paratraqueales más derrame pleural (66% de los casos) conformando en conjunto el complejo de Ghon. Los ganglios regionales pueden romperse y vaciar su contenido en las vías respiratorias causando neumonía. Si la respuesta inmune adquirida no es lo suficiente para contener la infección se producirá Tb miliar o diseminada (Longo et al., 2012).

- Enfermedad Secundaria

Puede ser consecutiva a la reactivación de un foco o a la reinfección. La afectación pulmonar será importante en los segmentos apicales de los lóbulos superior e inferior, donde hay más tensión de oxígeno y facilita la proliferación de la bacteria. La confluencia de varias lesiones de un lóbulo da lugar a la neumonía caseosa que forma cavidades las cuales se comunican con las vías respiratorias y permiten la expulsión del bacilo mediante la tos (esta es la etapa más infecciosa llamada TB activa). En la mayoría de pacientes se evidencia signos sugestivos del diagnóstico que sumados dan una alta probabilidad de TB estos son: Fiebre, diaforesis nocturna, tos productiva por más de 15 días, pérdida de peso no justificada siendo ahora catalogados como sintomáticos respiratorios. El 20-30% de los casos presenta hemoptisis consecuencia de la erosión de un vaso en la pared de la cavitación (aneurisma de Rasmussen). Puede haber disnea, dolor pleurítico, estertores después de toser y soplo anfórico (Longo et al., 2012).

1.6.2. Extrapulmonar

Por orden de frecuencia se manifiesta: ganglios linfáticos (cuadro inicial más frecuentes en sujetos VIH positivos más del 40% y VIH negativos menos del 30%), pleural (20%),

aparato genitourinario (10-15%), osteoarticular (10%), meníngea (5%), peritoneal (3.5%) y pericárdica (Longo et al., 2012).

- Ganglios Linfáticos

Estas adenopatías son más frecuentes en los pacientes VIH, niños y mujeres que son la población más vulnerable, representan el 35% de las presentaciones extrapulmonares, estas suelen ser indoloras y su localización más común son los ganglios cervicales y supracervicales, algunas de estas se manifiestan como un trayecto fistuloso que emana material caseoso conocido como “Escrófula”. El diagnóstico se basa en el punción por aspiración con aguja fina (PAAF) que tiene una efectividad del 80% más cultivo (Longo et al., 2012).

- Pleural

Esta presentación que generalmente se presenta como un derrame pleural se presenta en el 20% de los casos de TB extrapulmonar, puede dar pleuritis a causa de una propagación al parénquima continuo, el tamaño del derrame se va a relacionar con la presentación clínica; si es de menor tamaño va a ceder sin mayor complicación, sí es de mayor tamaño se presenta fiebre más dolor pleurítico y disnea. Una complicación menos común es el empiema, este se debe a una rotura de la cavitación en el cual el bacilo invade la pleura. El diagnóstico de esta se basa en la paracentesis (Longo et al., 2012).

- Genitourinaria

Representa del 10 al 15% de las presentaciones extrapulmonares, un gran grupo de estos son asintomáticos, sin embargo los que presentan síntomas locales frecuentemente son: polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria, dolor abdominal en flanco predominante, o algunos de ellos presentan síntomas demasiado tarde ya cuando existe lesión renal.

Estos pacientes en el más del 90% presentan un Elemental y Microscópico de Orina (EMO) anormal con piuria y hematuria “estéril”. En los genitales masculinos se manifiesta como: tumor de epidídimo con fístula, orquitis, prostatitis. En los genitales femeninos se manifiesta con: infertilidad con afectación específica en las trompas de falopio y endometrio, dolor pélvico, trastornos menstruales (Longo et al., 2012).

- Osteoarticular

Representa el 10% de las presentaciones extrapulmonares, esta se relaciona con una reactivación y proviene de focos hematógenos, también puede ser por una diseminación linfática paravertebrales próximas. Las áreas afectadas con mayor frecuencia son las que soportan más peso como por ejemplo; columna 40%, cadera 13%, rodillas 10%, eventualmente también afectan el tobillo. La enfermedad o mal de Pott se presenta cuando están afectadas 2 o más vertebras, la localización de este depende del grupo etario, por ejemplo; en los niños es más frecuente la porción superior torácica, en los adultos la porción inferior torácica al igual que la porción superior lumbar y destruye los cuerpos vertebrales. Una complicación común es el absceso paravertebral frío, si se ubica en la región superior esta penetra la pared torácica, si es en la parte inferior penetra los ligamentos inguinales o músculo psoas, también hay una presentación de una artritis pero frío que es bastante característico de la TB. El diagnóstico se basa en imagen, en aspiración más biopsia del absceso, y en cultivo (Longo et al., 2012).

- Meningitis y Tuberculoma

Es más frecuente en los niños pequeños, en los adultos y en los pacientes VIH positivo. Es resultado de una diseminación hematógena o rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo. Esta tiene característica de ser subaguda, y la mayoría presenta pródromos como; evoluciona en semanas, fiebre, malestar general, anorexia,

irritabilidad, luego ya evoluciona con algunos otros síntomas como cefalea leve, cambios ligeros en el estado mental, se relaciona de igual manera con paresias de los pares craneales III y VI, la evolución final de estos síntomas son; hidrocefalia, hipertensión endocraneana y coma, al menos el 25% de estos pacientes tienen secuelas neurológicas. El diagnóstico se basa en estudios de imagen además de estudio de líquido cefalorraquídeo (Longo et al., 2012).

- **Gastrointestinales**

Se encuentra dentro de las presentaciones extrapulmonares menos comunes con 3,5%, el mecanismo de acción para que este se presente es por medio de una diseminación directa por deglución del esputo, también puede ser por diseminación hematógena, de igual manera aunque menos frecuente por la leche de las vacas por medio de la TB bovina. Las localizaciones más frecuentemente afectadas son el íleon terminal y el ciego debido a su gran cantidad de cúmulos linfoides. La clínica se presenta dolor abdominal que se puede confundir fácilmente con una apendicitis, distensión abdominal, obstrucción intestinal, rectorragia, tumoración abdominal palpable, fístulas anales, se puede además complicar con peritonitis por ganglios linfáticos rotos o por diseminación hematógena (Longo et al., 2012).

- **Miliar o Diseminada**

Es una presentación de una infección reciente o por una reactivación por una diseminación hematógena, que es más frecuente en niños, los síntomas generalmente son inespecíficos como; tos, molestias respiratorias y abdominales, hepato-esplenomegalia, adenopatías, en los ojos es posible visualizar los tubérculos coroides que es patognomónica de la enfermedad. El diagnóstico principalmente se lo lleva a cabo

con imagen en el cual se visualiza un patrón reticulonodular miliar, infiltrado intersticial extenso y derrame pleural (Longo et al., 2012).

1.6.3. Presentación extrapulmonar y relación con VIH

La TB extrapulmonar es la presentación más frecuente en pacientes infectados con VIH, 40 a 60% de estos pacientes se manifiesta sola o bien junta a una neumopatía, las presentaciones extrapulmonares más frecuentes en estos pacientes son; linfática, diseminada, pleural, pericárdica, meningitis. Estas presentaciones es lo que le caracteriza ser la primera causa de muerte de las infecciones oportunistas en pacientes infectados con VIH con una mortalidad de hasta el 50% (Longo et al., 2012).

1.7. DIAGNÓSTICO

1.7.1. Criterios para el diagnóstico de TB pulmonar en personas con VIH (MSP, 2015)

Criterios Clínicos

- Los siguientes síntomas son sospecha para TB y los más importantes en una persona con VIH: fiebre, tos reciente por más de 15 días, pérdida de peso y diaforesis nocturna son sintomáticos respiratorios. (93,7% de posibilidad de tener TB activa en presencia de los cuatro síntomas), (Longo et al., 2012), (MSP, 2015).
- Todos los pacientes que sean PVVS con sospecha de TB pulmonar se le debe solicitar baciloscopia de esputo, cultivo, tipificación y prueba de sensibilidad a drogas. (MSP, 2015).
- Un paciente que presenta como síntoma la tos en la persona con VIH independientemente de sus características o duración, recogiendo muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico de TB. La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes pues hay menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial. (MSP, 2015).

Criterios Bacteriológicos

- El diagnóstico se debe realizar a través de la baciloscopia y/o cultivo de esputo, además se debe realizar pruebas moleculares como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real desde la sospecha si es posible (MSP, 2015).
- El uso del cultivo como un examen de rutina, se debe tomar en cuenta que con frecuencia estos pacientes son paucibacilares, que es más sensible que la baciloscopia y puede aportar a la confirmación bacteriológica entre un 15% a 20% más (MSP, 2015).
- Todo PVVS debe de tener cultivo y prueba de sensibilidad a drogas a medicamentos de primera línea con métodos rápidos para la definición del esquema de tratamiento de forma oportuna (MSP, 2015).

Criterios Radiológicos

- Una radiografía de tórax que sea sospechosa se debe tomar en cuenta la clínica y el nexa epidemiológico, pero sobre todo realizar los estudios microbiológicos en todos los pacientes. La TB pulmonar con VIH puede no presentar ningún signo radiológico patognomónico (MSP, 2015).

1.7.2. Clasificación de los diagnósticos (MSP, 2010)

- Caso nuevo: Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o sólo lo recibió por menos de cuatro semanas.
- Recidiva: Paciente previamente tratado por TB, cuya condición de egreso fue curado o tratamiento terminado, que presenta nuevamente clínico, baciloscopía y cultivo positivo.
- Abandono recuperado: Paciente con diagnóstico de TB pulmonar que recibió tratamiento antituberculoso por cuatro semanas o más, luego abandonó el tratamiento por un mes o más, regresa al establecimiento de salud y presenta

baciloscopía o cultivo positivo. Si se recupera a un abandono y tiene menos de dos años de haber dejado el tratamiento, al momento de recuperarlo y si presenta baciloscopías negativas, se completa el tratamiento. Si el abandono recuperado es asintomático, después de dos años de haber abandonado, sólo se le observa y controla periódicamente.

- Otros: Este grupo incluye todos los casos que no corresponden a las demás definiciones mencionadas, entre ellos están los casos crónicos: pacientes que siguen presentado o vuelven a presentar baciloscopía positiva.
- Transferencia recibida: El paciente es transferido desde otro establecimiento de salud por cambio de domicilio.

1.8. TRATAMIENTO

1.8.1. DOTS

Objetivos del tratamiento (MSP, 2010):

- Proporcionar tratamiento gratuito y observado a todos los pacientes diagnosticados de TB.
- Cortar la cadena de transmisión de la enfermedad.
- Evitar las recidivas.
- Prevenir las complicaciones y muertes.
- Evitar la resistencia a medicamentos antituberculosos.

1.8.2. Esquemas de Tratamiento

La presentación clínica de la TB, ya sea este pulmonar o extrapulmonar, no interfiere en el tipo de esquema de tratamiento requerido para el paciente (MSP, 2015).

Existen dos esquemas de tratamiento:

- a) Para casos con TB sensible: casos nuevos o antes tratados sin riesgo o sin evidencia de presentar MDR, para lo cual existe el DOTS que consiste en un ciclo de tratamiento que dura aproximadamente 6 meses con una combinación de 4 fármacos de primera línea antituberculosos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y ethambutol (MSP, 2015).
- b) Para casos con riesgo o evidencia de tener MDR: donde se indican fármacos de segunda línea como pueden ser: inyectables de segunda línea kanamicina o capreomicina; medicamentos orales: fluoroquinolonas de última generación levofloxacin o moxifloxacin; etionamida, cicloserina y/o ácido paraaminosalicílico. Adicionalmente, para casos con XDR podrían indicarse fármacos del grupo 5 clofazimina, amoxicilina-ácido clavulánico, linezolid, imepenen o meropenen, entre otros, teniendo una duración aproximadamente de 24 meses en la mayoría de los casos (MSP, 2015).

1.8.3. Tratamiento para casos nuevos con TB pulmonar y extrapulmonar sensible

El esquema 1 para todos los casos nuevos sin factor de riesgo de resistencia; o que haya sido comprobada la sensibilidad por lo menos a isoniacida y rifampicina por pruebas de sensibilidad rápida; específicamente los siguientes casos: 1. Casos nuevos con TB pulmonar bacteriológicamente positiva. 2. Casos nuevos con TB pulmonar por diagnóstico clínico. 3. Casos nuevos con TB extrapulmonar; excepto del sistema nervioso central y osteoarticular (MSP, 2015).

Este esquema se divide en dos fases: primera fase o inicial de 50 dosis (aproximadamente 2 meses), seguida de una segunda fase o consolidación de 100 dosis (aproximadamente 4 meses). Los medicamentos se administran en forma diaria (5 días por semana en casos ambulatorios y 7 días a la semana en hospitalización) (MSP, 2015).

La administración de los medicamentos debe ser observada en el 100% de los casos y en el 100% de las dosis.

1.8.4. Régimen de tratamiento estandarizado para casos nuevos con TB/VIH sensible pulmonar y extrapulmonar

En estos pacientes se modifica el esquema 1 extendido, para los casos nuevos con TB/VIH. La mayor prioridad en estos pacientes es iniciar el tratamiento antituberculosos, seguido por el tratamiento con antirretrovirales y cotrimoxazol (MSP, 2015).

Este esquema de igual manera se divide en dos fases: una primera fase o inicial de 50 dosis (aproximadamente 2 meses), seguida de una segunda fase o consolidación de 175 dosis (aproximadamente 7 meses). Los medicamentos se administrarán en forma diaria (5 días por semana en casos ambulatorios y 7 días a la semana en hospitalización) (MSP, 2015).

1.9. JUSTIFICACIÓN

La primera publicación en la que se asocia la TB y el VIH surgió en 1983, poco después del inicio de la epidemia del VIH (Vieira, Frank, Spira, & Landesman, 1983), en 1993 surge el programa DOTS planteado por la OMS y en el año 2001 es implementado en Ecuador, esta secuencia nos permite llegar a la conclusión de que en Ecuador el esquema cumple 16 años, motivo suficiente para evaluar si su aplicación en pacientes con VIH positivos está teniendo un bajo porcentaje de abandono respecto a otras zonas a nivel mundial (MSP, 2010), (MSP Perú, 2014).

Se ha evidenciado en diferentes estudios a nivel mundial y regional que el solo hecho de que un paciente que fue previamente tratado para TB y se infecta con VIH predispone a

la recidiva de TB (Peñuela et al., 2006), (Unis et al., 2014). Esta recidiva es de gran importancia pues posterior a su presentación el paciente afectado deberá ser tratado con esquemas alternos que son mucho más costosos largos y tienen un efecto directo sobre el paciente y el sistema de salud ya que es probable que se presenten cepas multiresistentes que implicarán un accionar multidisciplinario para tratar al paciente y a los posibles nuevos casos (OMS, 2002). Muchas veces no se podrá tener un efecto favorable lo que ocasiona un aumento en la morbimortalidad de los pacientes implicados (OMS, 2002), (Unis et al., 2014), (Wang et al., 2015).

La coexistencia de estas dos enfermedades genera un círculo vicioso científicamente demostrado de morbilidad y mortalidad mayor (Gandhi et al., 2006), (OPS, 2010), (Alvarez, Naik, Pakam, Bachu, & Midde, 2012) generando un impacto económico, sociocultural y biológico importante, que ha determinado que la coinfección TB/VIH deba ser analizada de manera prioritaria en cuanto a su distribución por cumplimiento del DOTS, cumplimiento de la TARGA, cantidad de LT-CD4, carga viral, sexo, estado nutricional, orientación sexual, consumo de tabaco, alcohol y drogas, además de evidenciar cuál es la presentación clínica que tiene la TB en portadores de VIH; para que de esta manera los agentes de salud vinculados con estas enfermedades adquieran una herramienta útil que les permita reafirmar y mejorar sus conocimientos sobre atención clínica al momento de tratar con un paciente con VIH-SIDA y coinfectado con TB; por consiguiente evitando episodios de recidiva clínica y el uso de esquemas de segunda línea contra la TB mismos que tienen gran probabilidad de fracaso terapéutico (OMS, 2002), (Vasankari et al., 2007), (OPS, 2010), (MSP, 2010).

2. METODOLOGÍA

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué porcentaje de recidiva de TB tienen los pacientes con infección por VIH y cuál es su relación con el cumplimiento del DOTS, cumplimiento de la TARGA, cantidad de LT-CD4, carga viral, sexo, estado nutricional, orientación sexual, consumo de tabaco, alcohol y drogas previo al episodio de recidiva?

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo General

Evaluar cuál es el porcentaje de recidiva de TB en pacientes con infección por VIH tratados con programa DOTS y su relación con el nivel de LT-CD4 y la carga viral previo al episodio de recidiva.

2.2.2. Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de TB en paciente con infección por VIH.
- Valorar el cumplimiento y abandono al programa DOTS.
- Jerarquizar las presentaciones clínicas “General” y “Específica” de TB que se manifestaron en el episodio de recidiva.
- Determinar si el cumplimiento del DOTS, cumplimiento de la TARGA, sexo, estado nutricional, orientación sexual, consumo de tabaco, alcohol y drogas, presentación clínica, son variables que modifican el porcentaje de recidiva de TB en pacientes portadores de VIH.

2.3. HIPÓTESIS

2.3.1. Primarias

- El porcentaje de recidiva de TB en pacientes con infección por VIH es del 5%.
- El conteo de LT-CD4 es menor a 200 células/dl y carga viral plasmática mayor a 1000 copias al inicio del programa DOTS en el episodio de recidiva.

2.3.2. Secundarias

- La presentación clínica extrapulmonar, en especial la forma ganglionar; son las formas más prevalentes.
- El cumplimiento del DOTS y la TARGA, el sexo, estado nutricional, orientación sexual, consumo de tabaco, alcohol y drogas, son variables que modifican el porcentaje de recidiva de tuberculosis en pacientes con infección por VIH.

2.4. TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio realizado es de corte transversal descriptivo y analítico, en una población blanco u objetivo.

2.5. MUESTRA

Al tratarse de un muestreo no probabilístico por conveniencia, se trabajó con la población blanco, conformada por los pacientes que presentaban la coinfección TB/VIH. El universo compuesto por 186 pacientes que tuvieron el primer episodio de TB entre las fechas 1 de enero del 2007 y 31 de diciembre del 2012, y que recibieron el programa DOTS en el periodo antes mencionado. Para la muestra se aplicaron criterios de inclusión y exclusión.

2.5.1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios aplicados para la selección de la muestra fueron:

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes con coinfección TB/ VIH atendidos en PVVS durante el periodo 1 de enero 2007 a 31 de diciembre 2012.	Pacientes que hayan sido transferidos y/o su historia clínica no tenga las variables de este estudio.

2.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA

La técnica de investigación corresponde a una revisión documental, para la cual se utilizó una matriz elaborada en el programa Microsoft Excel 2010 de Windows, que corresponde al instrumento de recolección de datos (Anexo 1).

Se realizó la recolección de datos de los pacientes infectados con TB de la “Ficha de Cumplimiento DOTS” encontrada en los registros de la secretaría de consulta externa del HEGG en Quito. Una vez encontrado el universo de pacientes de la Ficha de Cumplimiento DOTS se recolectó la información pertinente de las historias clínicas de cada paciente.

Se encontró 394 pacientes infectados con TB entre las fechas 1 enero del 2007 a 31 de diciembre del 2012 que corresponden al universo. De este universo, 186 son coinfectados con TB/VIH. De la población blanco conformada por 186 pacientes, 39 de ellos no cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose una muestra final de 147 pacientes; además se excluyeron a 11 pacientes que fueron transferidos y se desconoce el desenlace de su cuadro clínico, con una muestra final de 136 pacientes. Se realizó seguimiento clínico durante 3 años en el periodo del 2013 a 2015, en busca de los casos que presenten recidiva clínica.

2.7. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSION	TIPO	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA O CATEGORIZACIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido un ser vivo en años	Edad del paciente cuando presenta el éxito o recidiva al esquema de tratamiento	Cuantitativa, discreta	Años cumplidos	Años de vida
Sexo	Condición biológica con la que se nace, es el genotipo (XX o XY)	Genotipo XX o XY	Cualitativa, nominal - dicotómica	Hombre o mujer	1: Hombre 2: Mujer
Orientación sexual	Identidad sexual de la persona	<ul style="list-style-type: none"> - Hombres y mujeres cuya orientación sexual hacia personas del sexo opuesto. - Hombres y mujeres cuya orientación sexual es hacia personas del mismo sexo. - Hombres y mujeres cuya orientación sexual es hacia personas del mismo sexo así como del sexo opuesto - Personas cuya identidad sexual y/o género difieren del sexo biológico con el que nació. - Persona que a distintos grados y diferente regularidad, se viste con ropa que tradicionalmente corresponde al sexo opuesto sin importar la orientación sexual de este. 	Cualitativa, nominal - policotómica	<ul style="list-style-type: none"> - Heterosexual - Homosexual - Bisexual - Transexual - Travesti 	1: Heterosexual 2: Homosexual 3: Bisexual 4: Transexual 5: Travesti

Cumplimiento de DOTS	Paciente que recibe el programa DOTS completo, considerando a este como curado o tratamiento terminado	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que cumplen y culminan el esquema al 100% - Pacientes que abandonan el esquema 	Cualitativa, nominal - dicotómica	Cumplimiento o Abandono	<ol style="list-style-type: none"> 1: Cumplimiento 2: Abandono 3: Muerto
Cumplimiento de TARGA	Paciente que recibe un esquema de tratamiento antirretroviral y cumple con una adecuada adherencia del mismo	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente que cumple con una adherencia al esquema de tratamiento óptima - Paciente que tiene una sub óptima adherencia al esquema de tratamiento 	Cualitativa, nominal - dicotómica	Adherencia igual al 100% ó inferior al 100%	<ol style="list-style-type: none"> 1: Adherencia del 100% 2: Adherencia < 100%
Linfocitos T CD4	Son glóbulos blancos que ayudan a organizar la respuesta del sistema inmunitario que se mide en la sangre	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con Linfocitos T CD4 adecuados para su enfermedad. - Pacientes con Linfocitos T CD4 con niveles inferiores al adecuado para su enfermedad. - Pacientes con Linfocitos T CD4 correspondientes a fase de SIDA - Pacientes con Linfocitos T CD4 muy bajos y alto riesgo de muerte 	Cualitativa, ordinal	Células por decilitro	<ol style="list-style-type: none"> 4 : ≥ 500 cel/dl 3 : 201 a 499 cel/dl 2 : 101 a 200 cel/dl 1 : 0 a 100 cel/dl
Carga viral	Cantidad de virus de VIH que se encuentra en la sangre	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 20 = Carga viral indetectable o nula - Entre 21 a 10.000 = Carga viral baja - Mayor a 10.001 = Carga viral elevada 	Cualitativa, ordinal	Número de copias del virus	<ol style="list-style-type: none"> 1: Carga viral indetectable 2: Carga viral baja 3: Carga viral elevada

Estado nutricional	Estado nutricional en el cual se encuentran los pacientes al culminar el esquema de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Desnutrición: < 16 - Bajo peso: ≤ 18,5 - Normal: 18,5 - 24,9 - Sobre peso: 25 - 29,9 - Obesidad: > 30 	Cualitativa, ordinal	IMC = kg/m ²	<ol style="list-style-type: none"> 1: Desnutrición 2: Bajo peso 3: Normal 4: Sobre peso 5: Obesidad
Presentación clínica de la recidiva	Presentación clínica de la tuberculosis que se limite o no al árbol respiratorio una vez que el paciente haya culminado el esquema de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculosis pulmonar - Tuberculosis extrapulmonar 	Cualitativa nominal	Tuberculosis pulmonar Tuberculosis extrapulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1: Pulmonar 2: Miliar 3: Osteoarticular 4: Genitourinaria 5: Peritoneal 6: Ganglionar 7: Meníngea 8: Pericárdica 9: Pleural 10: Hepática

2.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El programa que se usó para el análisis estadístico fue el IBM-SPSS 24. Donde se realizó un estudio de prevalencia, obteniendo los estadísticos descriptivos como son tendencia central y dispersión para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se obtuvo frecuencias, modas y porcentajes. Las variables codificadas como escalas fueron agrupadas para trabajarlas como variables ordinales. Dentro del análisis bivariado se utilizó medidas de correlaciones y asociaciones: *D* de Somers para el cruce de variables nominales-ordinal y ordinal-ordinal, Coeficiente de Contingencia para el cruce de variables nominal-nominal, con sus respectivas medida de significancia con valor *p* de 0.05.

En esta matriz se obtuvo la prevalencia de recidiva de TB entre los pacientes coinfectados con TB/VIH, la adherencia al programa DOTS, el cumplimiento de la TARGA, la relación con el porcentaje de LT-CD4 y carga viral, la distribución en relación con el sexo y grupo etario, estado nutricional, orientación sexual, consumo de tabaco, alcohol y drogas; además de la correlación entre consumo de tabaco con adherencia al programa DOTS y a la orientación sexual.

De los 136 pacientes se presentó recidiva en 4 pacientes, en los que se obtuvo la distribución de la cantidad de LT-CD4, carga viral, estado nutricional y presentación clínica específica del primer episodio de tuberculosis y de la recidiva.

En los 4 pacientes con recidiva de TB se realizó un análisis del estado de los pacientes en el momento de la recidiva, respecto del conteo de LT-CD4, carga viral y estado nutricional además se jerarquizó las presentaciones clínicas tanto general como específica. Las pruebas de asociación y significancia no se pueden realizar ya que al ser 4 casos de recidiva el programa utilizado no puede calcular con una muestra de este tamaño. Aun así cabe recalcar que los hallazgos encontrados confirman la hipótesis planteada al inicio del estudio.

2.9. ASPECTOS BIOÉTICOS

El estudio que se llevó a cabo no implica ningún riesgo humano, ya que se utilizó información de la base de datos de las ficha de tratamiento del Programa DOTS, historias clínicas y ficha de cumplimiento del DOTS encontradas en el área de consulta externa del HGEG y Clínica de atención integral de PVVS del mismo hospital. Se tuvo a estos documentos posteriormente fue emitido una autorización del Líder de la unidad de Docencia e Investigación del HGEG para poder usar la información con fines académicos e investigativos; únicamente se utilizó el número de historia clínica, no se utilizaron nombres ni documentos de identificación (cédula) de las personas que se estudiaron y se respetó en todo momento la privacidad de los pacientes involucrados.

3. RESULTADOS

3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LA MUESTRA DE PACIENTES COINFECTADOS CON TB/VIH (n = 136)

De 394 pacientes con diagnóstico de tuberculosis entre los años 2007 al 2012, el 47,21% (186/394) presentaron coinfección con VIH. 50 pacientes de los 186 coinfectados TB/VIH, fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, quedando 136 pacientes para el análisis estadístico (Figura 1). La prevalencia de recidiva de TB fue de 2,94% (4/136) (Tabla 1).

Dentro del análisis descriptivo se observó que la edad mínima y máxima de los pacientes era de 19 y 66 años respectivamente. La media fue de 36,76, la mediana de 35,00 y la moda de 32 años (Figura 2). Adicionalmente se clasificó a los pacientes en cuatro grupos etarios, el mayor número de pacientes pertenecía al grupo de 19 - 35 años con el 51,47% (70/136), mientras que el grupo etario que menor número de pacientes presentó fue el de ≥ 60 años, con el 2,03% (3/136) (Figura 3). El 76,47% (104/136) de los pacientes corresponde al sexo masculino (Figura 4) (Tabla 2).

De los 136 pacientes con coinfección TB/VIH que iniciaron tratamiento antifímico con programa DOTS, el 47,79% (65/136) cumplieron el 100% de las dosis indicadas, el 47,06% (64/136) fallecieron durante el tratamiento antifímico, mientras que el 5,15% (7/136) abandonó el tratamiento (Figura 5). Al analizar la adherencia a la TARGA, se observó que el 66,18% (90/136) cumplió con el tratamiento en un 100% (Tabla 3).

Dentro del análisis de la variable "tipo de presentación clínica" de TB, se realizaron dos formas de clasificaciones, la primera donde se clasificó o categorizó de forma general, siendo las categorías pulmonar, extrapulmonar y la combinación de ambas. Donde el 64,71% (88/136) tuvo una presentación extrapulmonar, seguido por el 22,53% (32/136) pulmonar y por último el 11,76% (16/136) presentó la combinación de ambas (Figura 6).

Mientras que en la segunda clasificación se analizó la presentación clínica de manera más específica, donde se observó que el 22,53% (32/136) eran pacientes con TB pulmonar, seguidos de miliar con el 19,85% (27/136) y meníngea con el 13,24% (18/136); dentro de las presentaciones combinadas las tres más frecuentes fueron "miliar + ganglionar" con el 4,05% (6/148), y el 3,38% (5/148) se presentó en "pulmonar + miliar" y en tercer lugar "ganglionar + meníngea" (Figura 7).

Para el análisis de la variable recuento de LT-CD4 se clasificó en cuatro categorías, donde se observó que el 52,21% (71/136) se encontraba en la categoría 0 - 100 cel/dl, seguido del 22,79% (31/136) en la categoría 101 - 200 cel/dl y del 23,53% (32/136) de la categoría 201 - 499 cel/dl, mientras que el 1,47% (2/136) perteneció a la categoría de \geq 500 cel/dl (Tabla 4). Para el análisis de la carga viral inicial de los 136 pacientes con coinfección TB/VIH se la clasificó en tres categorías, donde se observó que el 57,35% (78/136) se encontraba con una carga elevada, seguido del 38,24% (52/136) con carga baja y el sólo en el 4,41% (6/136) la carga fue indetectable (Tabla 5).

Para valorar el estado nutricional de los pacientes coinfectados TB/VIH, al inicio del primer episodio de TB, se utilizó el índice de masa corporal, donde se observó que el 64,71% (88/136) se encontraba dentro de la categoría normal, el 22,06% (30/136) corresponde a bajo peso y el 9,56% (13/136) a desnutrición (Tabla 6).

Al analizar la orientación sexual de los pacientes con coinfección TB/VIH, se observó que los mayores porcentajes de pacientes tenía orientación heterosexual, con el 75,00% (102/136), seguido por bisexual con el 12,50% (17/136), y homosexual el 10,29% (14/136) (Tabla 7). Adicionalmente se analizó el consumo de tabaco, alcohol y/o drogas en los pacientes con coinfección TB/VIH. Se evidenció que dentro de los 136 pacientes, los que consumen tabaco son el 42,65% (58/136), el 66,91% consume alcohol y que el 20,06% (30/136) drogas (Tabla 8).

3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS EN LA POBLACIÓN CON TB/VIH QUE RECIDIVÓ DE TB (n = 4)

Al analizar el cumplimiento del tratamiento antituberculoso en los pacientes que presentaron recidiva, se observó que los cuatro pacientes con recidiva cumplieron el 100% de las dosis indicadas durante el primer episodio de TB del programa DOTS. Es importante señalar que sólo uno de ellos fallece durante la recidiva (Tabla 9 y Figura 8). Por otro lado, al analizar la adherencia de TARGA de los pacientes que presentaron recidiva, se observó que un paciente se encontraba en la categoría "cumplimiento" mientras que los tres restantes se encontraban en la categoría "no cumplimiento" (Tabla 9 y Figura 9). La presentación clínica de la recidiva que tuvo mayor frecuencia fue la miliar con el 50% (2/4), seguida de la genitourinaria y meníngea ambas con el 25% (1/4) (Figura 10).

En el análisis del nivel de LT-CD4 durante el primer episodio de TB, se observó que de los 71 pacientes de la categoría "0 – 100 cel/dl" dos recidivaron, entre los pacientes de las categorías "101 – 200 cel/dl" y "201 – 499 cel/dl", sólo uno recidivó en cada una, mientras que ningún paciente recidivó con más de 500 cel/dl (Figura 11). Al analizar el nivel de LT-CD4 durante la recidiva, se observó que el 50% de los pacientes (2/4) que recidivaron tuvieron un conteo de LT-CD4 entre "0 – 100 cel/dl" y el otro 50% de pacientes (2/4) que recidivaron tuvieron un conteo de LT-CD4 entre "101 – 200 cel/dl" (Tabla 10).

De los cuatro pacientes que recidivaron la TB ninguno se encontró dentro de la categoría "carga viral indetectable", dos se encontraron entre los pacientes de la categoría "carga viral elevada" y los dos restantes se encontraban entre los pacientes de la categoría "carga viral baja" al inicio del primer episodio de TB (Figura 12). Durante el segundo episodio de TB el 75% (3/4) de pacientes que recidivaron tuvieron una carga viral inicial catalogada como elevada y el 25% (1/4) que recidivó tuvo una carga viral catalogada como baja (Tabla 11).

Se observó que el sexo que presentó mayor porcentaje de recidiva fue el masculino con el 75% (Figura 13). Dentro del análisis de la orientación sexual de los pacientes y la recidiva, se observó que de los pacientes, dos eran heterosexuales, uno bisexual y un transexual femenino (Figura 14).

Al analizar el índice de masa corporal en los pacientes con recidiva, se pudo observar que de los cuatro pacientes, dos se encontraban durante el primer episodio de TB dentro de los pacientes de la categoría desnutrición, y los dos restantes se encontraban entre los pacientes de la categoría "bajo peso" (Figura 15). En el segundo episodio de TB el 50% (2/4) de pacientes tuvieron un estado nutricional catalogado como desnutrición y el otro 50% (2/4) fue catalogado como peso normal de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) (Tabla 9). Con respecto al análisis del consumo de tabaco, alcohol y drogas en los pacientes con recidiva, se observó que el 50% (2/4) consume tabaco (Tabla 12), el 75% (3/4) consumen alcohol (Tabla 13), y el 25% (1/4) consumen drogas (Tabla 14).

Entre otros hallazgos que se obtuvieron en el estudio, sin ser parte de los objetivos, está que de los 186 coinfectados TB/VIH, se encontró la causa de fallecimiento de 74 pacientes. Se observó que el 72,97% (54/74) "fallece con TB + Otros", seguido por el 14,86% (11/74) "fallece con TB" y 12,16% (9/74) con otra causa diferente a TB.

4. DISCUSIÓN

La prevalencia de recidiva de TB en pacientes coinfectados con VIH a nivel mundial es fluctuante (0,63% – 35%). Dentro de los países con más alta recidiva destacan Sudáfrica y Brasil con prevalencia de 35% y 26,8% respectivamente (Glynn et al., 2010) (Unis et al., 2014) (Unis et al., 2014) (Guerra et al., 2015) (Fitzgerald et al., 2000) (Narita et al., 2001) (Cox et al., 2006) (Glynn et al., 2010) (Balabanova et al., 2006) (Narayanan et al., 2010). En nuestro estudio la prevalencia de recidiva de TB en pacientes con infección por VIH fue de 2,94%, este valor nos ubica dentro de los países que presentan una recidiva menor al 5%, los países con porcentajes más bajos de recidiva son EEUU y España con prevalencias de 0,63% y 1,33% respectivamente (Pascopella et al., 2011) (J. P. Millet et al., 2013) (Picon et al., 2007) (Pettit et al., 2011), (Pascopella, DeRiemer, Watt, & Flood, 2011) (Jacquet et al., 2006) (J. P. Millet et al., 2013), (Schiroli et al., 2015) (Wang et al., 2015) (Melese, Zeleke, & Ewnete, 2016), (Hawken et al., 1993), (Nicholas et al., 2011).

En el meta análisis realizado por Moodley & Govender (2015) en Sudáfrica se comprobó que existe relación entre el CD4 y la carga viral con el episodio recidiva. En nuestro estudio el 100% de los pacientes que recidivaron, iniciaron el primer episodio de TB con un recuento de LT-CD4 menor a 500 cel/dl y con una carga viral categorizada como “baja” y “elevada” es decir mayor a 21 copias, en comparación con Sudáfrica donde se encontró que los pacientes en el primer episodio de TB presentaron una media de LT-CD4 de 96 cel/dl (Wood et al., 2011). En nuestro estudio la totalidad de los pacientes al inicio el segundo episodio de TB presentaron valores de LT-CD4 inferiores a 200 cel/dl y su carga viral fue superior a la categoría indetectable. Estos resultados son similares a los encontrados en: EEUU – Miami (Narita et al., 2001) y Reino Unido (Crofts, Andrews, Barker, Delpech, & Abubakar, 2010), donde la media de LT-CD4 en el episodio de recidiva fue de 165 cel/dl, mientras que en India (Narayanan et al., 2010) la media de LT-

CD4 fue de 220 cel/dl; la carga viral corresponde a elevada en todos estos estudios. El resultado que discrepó con el de nuestro estudio fue el de Haití, donde se demostró que no existe asociación con los niveles de LT-CD4, mas este resultado pudo haber sido una asociación al azar ya que solo a 58,45% de los pacientes se pudo realizar el examen de laboratorio para recuento de linfocitos (Fitzgerald et al., 2000).

Los 394 pacientes diagnosticados de TB entre los años 2007 a 2012, el 47,21% tuvieron coinfección con VIH. Estos resultados reflejan lo encontrado en: Haití (Fitzgerald et al., 2000), EEUU - Miami (Narita et al., 2001), Sudáfrica (Kranzer et al., 2012), (Connolly et al., 1999), (Wood et al., 2011); Uganda (Acuña et al., 2015), Malawi (Tweya et al., 2013) y Kenia (Hawken et al., 1993) ya que los resultados de prevalencia de coinfectados con TB/VIH varía entre 35-56%. Por otro lado, los países que presentaron una prevalencia baja con un rango de 8,3 hasta 28% en comparación a nuestro estudio fueron: Brasil - Minas Gerais (Augusto, Carvalho, Goncalves, Ceccato, & Miranda, 2013), Brasil - Rio de Janeiro (Golub et al., 2009); EEUU - San Francisco (Nahid et al., 2007), España (Álvaro, Rodríguez, Díaz, Gil, & Resino, 2014), Etiopía (Melese et al., 2016) e India (Narayanan et al., 2010) (Vashishtha et al., 2013).

Entre los pacientes coinfectados con TB/VIH el cumplimiento del programa DOTS fue de 47,79% y los que abandonaron la terapia fueron 5,15%. La razón para que el porcentaje de cumplimiento sea bajo, es que la mortalidad durante el programa ocupó un porcentaje elevado (47,06%). En la revisión bibliográfica, se encontró que nuestros hallazgos difieren en cuanto a la categoría "Cumplimiento" con Brasil - Porto Alegre (Picon et al., 2007) pues está en un rango de 25% - 35%. Mientras que nuestros resultados son similares en cuanto a "Cumplimiento" en Brasil - Río Grande del Sur (Unis et al., 2014) y Etiopía (Melese et al., 2016), (Gebremariam et al., 2016) con un cumplimiento mayor del 45%. En cuanto la categoría "Abandono" el resultado fue similar al de Brasil - Porto Alegre (Picon et al., 2007) y Etiopía (Melese et al., 2016) (Gebremariam et al., 2016), pues está en un

rango de menos del 5%, mientras que nuestros resultados discreparon con Uganda (Acuña et al., 2015) e India (Chennaveerappa et al., 2014) pues estos países tuvieron un abandono mayor al 15%.

Entre los pacientes que recidivaron, 100% fueron cumplimiento del programa DOTS. En Taiwán se comprobó que un factor de riesgo para la recidiva es un régimen de consumo de la terapia antifímico subóptimo [OR = 1.55, (95% CI: 1.03–2.33)] (Lee et al., 2014). Los resultados no corresponden a los de Brasil (Unis et al., 2014) donde el abandono del DOTS condicionó la aparición de la recidiva.

La relación con el cumplimiento de la TARGA fue que el 75% de los pacientes que recidivaron no tuvieron adherencia al TARGA lo que nos indica que es un factor de riesgo importante para presentar recidiva de TB. Este resultado concuerda con el de España en donde además se reporta que el no uso del TARGA aumenta en 5 veces el riesgo de recidiva (Millet, Orcau, Casals, Garcia de Olalla, & Cayla, 2013). En un meta análisis realizado en América del Sur, Centro América y África se comprobó que el uso de TARGA está asociado con la disminución de la incidencia de recidiva de TB (Suthar et al., 2012), a diferencia de un meta análisis realizado en Sudáfrica donde se encontró que no hay relación entre el estado actual de adherencia a la TARGA y el episodio de recidiva (Moodley & Govender, 2015).

En pacientes coinfectados con TB/VIH en el primer episodio de TB, la presentación clínica general más prevalente fue la extrapulmonar con 64,71%, mientras que en la presentación clínica específica la más prevalente fue la pulmonar con el 23,53%, seguida de varias formas de extrapulmonar, siendo las más prevalentes miliar con el 19,85%, meníngea con el 13,24% y ganglionar con el 8,09%. Este estudio coincidió con Etiopía (Melese et al., 2016), mientras que se presentó discrepancia con España (Álvaro et al., 2014), Zambia (Miyano et al., 2013), India (Chennaveerappa et al., 2014), (Vasudevan, Jayakumar, & Gnanasekaran, 2014) y Sudáfrica (Wood et al., 2011) donde la

presentación clínica general en el primer episodio de TB fue la pulmonar (50%-75%). No se encontró concordancia de los resultados de presentación clínica específica del primer episodio de TB de este estudio con el resto revisado, sin embargo la presentación clínica pulmonar y miliar están entre las más prevalentes (Álvaro et al., 2014), (Chennaveerappa et al., 2014), además se encontró que la presentación clínica ganglionar también está dentro de las más frecuentes (Singhal & Jaiswa, 2011), aunque este resultado no es comparable a nuestro estudio pues en este ocupa el cuarto puesto. En la población que recidivó la presentación clínica es únicamente extrapulmonar con el 100% de los casos, de los cuales en primer lugar se encuentra la miliar con el 50% seguida de la genitourinaria y meníngea con 25% ambas. Por lo tanto las hipótesis correspondiente a este hallazgo se cumplió en cuanto a que la presentación extrapulmonar fue la más frecuente de la recidiva más la jerarquización de las presentaciones no se cumplió. En relación con Inglaterra (Crofts et al., 2010) y África (Nicholas et al., 2011) se encontró que la presentación pulmonar fue la más frecuente en el episodio de recidiva con el 45% y 70% respectivamente por lo tanto los hallazgos tampoco son correspondientes.

El sexo masculino fue el más prevalente en el primer episodio de TB en pacientes coinfectados TB/VIH con el 76,47%. Los datos encontrados son similares a los de Brasil (Golub et al., 2009), Malawi (Tweya et al., 2013) y Etiopía (Melese et al., 2016). En Taiwán se realizó un estudio de casos y controles donde se encontró que el sexo masculino es un factor de riesgo para presentar recidiva [OR = 2.23, (95% CI: 1.40–3.53)] (Hung, Chien, & Ou, 2015). Los hallazgos fueron diferentes en Zambia (Miyano et al., 2013) pues las mujeres fueron el grupo más frecuente.

Entre los pacientes que recidivaron el sexo masculino es el más prevalente con el 75%(3/4), en los estudios revisados no hubo similitud pues en África (Nicholas et al., 2011) se encontró que el sexo femenino fue el que más recidivó 60%. En Kenia se comprobó que no existe relación entre el sexo y la recidiva (Hawken et al., 1993).

En cuanto a la orientación sexual se observó que la orientación sexual más prevalente es la heterosexual con el 50%(2/4) seguida de la bisexual y transexual con el 25%(1/4) cada una.

En pacientes coinfectados TB/VIH el estado nutricional al inicio del primer episodio de TB según el IMC el grupo más prevalente fue el "Normal" con el 64,71% seguido de "Bajo peso" con 22,06% y "Desnutrición" con 9,56%, resultado comparable con el de Sudáfrica (Kranzer et al., 2012) donde la mayoría de pacientes tuvieron IMC correspondiente a "Normal". En India (Vashishtha et al., 2013) se encontró que los pacientes empezaron el tratamiento con una media de peso correspondiente a "Bajo peso" y terminaron con una media correspondiente a "Normal".

Los pacientes que recidivaron (4/136) tuvieron un estado nutricional disminuido en relación al correspondiente a su IMC considerado "Normal", pues el 50% tuvieron "Bajo peso" y el 50% restante tuvo "Desnutrición". En Taiwán se comprobó que un factor de riesgo para la recidiva es el peso bajo, menos de 50 kg (Lee et al., 2014).

En este estudio el 43,90% de los pacientes coinfectados TB/VIH consumieron tabaco lo que difiere del hallazgo de Sudáfrica (Kranzer et al., 2012) donde la prevalencia de fumadores es de 29,79%. En este estudio el 68,20% de los pacientes consumieron alcohol resultado que difiere del encontrado en Brasil (Picon et al., 2007) y Sudáfrica (Kranzer et al., 2012) donde el consumo es del 25%-35%.

En este estudio se encontró que el 60,22% de los pacientes están vivos y la mortalidad por TB represento el 39,78% (74/186), siendo esta la primera causa de muerte; el porcentaje restante 4,84% corresponde a otros tipos de fallecimientos no relacionados con TB. La mortalidad en pacientes coinfectados con TB/VIH es similar a la encontrada en EEUU (Nahid et al., 2007) pues ahí fue de 43,36% mientras que se diferencia en Uzbekistán (Cox et al., 2006), Malawi (Tweya et al., 2013), Etiopia (Melese et al., 2016), (Gebremariam et al., 2016), Sudáfrica (Connolly et al., 1999) e India (Chennaveerappa et

al., 2014) con mortalidades menores al 25%. En un estudio en África la mortalidad representó el 13%(99/762) en pacientes coinfectados con TB/VIH y el 3% (23/762) de los pacientes que presentaban TB únicamente (Wood et al., 2007).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar que la información de los tarjeteros DOTS, si bien se encontraban registrados del pacientes, no había información completa previo al año 2007. Además la respecto a la accesibilidad a las historias clínicas, estas se encontraban debidamente almacenadas y rotuladas debido a esto muchos de estos pacientes fueron excluidos del estudio, ya sea por datos perdidos o porque fueron transferidos o fallecieron. Además en el estudio realizado cuenta con muestras cambiantes debido a que no todos cuentan con la información pertinente. Debido a que la prevalencia de recidiva es pequeña no se pudieron realizar los cruces estadísticos para poder obtener asociación y significancia.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- En Ecuador en el Hospital General Enrique Garcés en Quito la prevalencia de recidiva es del 2,94%, por lo tanto se encuentra entre los países con baja prevalencia de recidiva alrededor del mundo.
- Respecto al recuento de LT-CD4 y carga viral en el primer episodio de TB, los pacientes tuvieron inmunodepresión y carga viral elevada, mientras que en el episodio de recidiva se mantuvo la carga viral elevada y el conteo de LT-CD4 disminuyó a menos de 200 cel/dl, demostrando que estos son factores que condicionan a la recidiva.
- Este estudio se encuentra en relación con de los países con alta prevalencia (47,21%) de coinfección de TB/VIH, sin embargo debemos tomar en cuenta que la base de datos fue obtenida de un hospital general donde se brinda atención a PVVS.
- Este estudio tiene relación con los países que presentan menor porcentaje de abandono (5,15%), mientras ocupa un lugar entre los países con bajo porcentaje de cumplimiento (47,79%) del programa DOTS.
- En los pacientes coinfectados TB/VIH, durante el primer episodio de TB la presentación clínica general más prevalente fue la extrapulmonar.
- En el episodio de recidiva la presentación clínica general más prevalente fue la extrapulmonar, y en la presentación clínica específica fue la miliar con el 50% de los casos.
- El cumplimiento y en general la adherencia al programa DOTS no es un factor que modifique la recidiva, mientras que la adherencia a la TARGA es un factor que condiciona el episodio de recidiva.

- Se evidencia que en la recidiva fue un factor de riesgo tener “Bajo Peso” y estado de “Desnutrición”.
- La mortalidad fue del 39,78% (74/186). Entre los 74 pacientes fallecidos el 72,97% (54/74) "fallece con TB + Otros", seguido por el 14,86% (11/74) "fallece con TB" y 12,16% (9/74) con otra causa diferente a TB.

5.2. RECOMENDACIONES

- Es importante realizar un análisis más profundo de las variables ocultas que podrían estar incrementando el porcentaje de mortalidad, quizás esté relacionada con el tiempo de infección de VIH que podría estar condicionando a que ciertos pacientes que se infectan de tuberculosis estén con valores de recuento de linfocitos T CD4 cercanos a SIDA.
- Realizar un estudio complementario en alguna otra casa de salud para evaluar si lo encontrado en nuestro estudio es un claro reflejo de lo que está sucediendo en nuestro país, además enfocarlo en la búsqueda de la causa de mortalidad tan alta que existe.
- Se sugiere realizar un estudio prospectivo de seguimiento de los casos de recidiva, para poder evaluar la respuesta terapéutica de la recidiva, el tratamiento antifímico instaurado, cuántos casos de TB MDR o XDR hubieron, y cuál es el porcentaje de cumplimiento del DOTS en el episodio de recidiva.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackah, A. N., Coulibaly, D., Digbeu, H., Diallo, K., Vetter, K. M., Coulibaly, I. M., ... De Cock, K. M. (1995). Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet (London, England)*, 345(8950), 607–10. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898177>
- Acuña, C., Ayakaka, I., Dryden, S., Nakubulwa, S., Worodria, W., Reilly, N., ... Jones, E. C. (2015). High mortality associated with retreatment of tuberculosis in a clinic in Kampala, Uganda: A retrospective study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(1), 73–75. <http://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0810>
- Alarcón Arrascue. (2007). Sistematización de la experiencia y diseño de la propuesta metodológica de DOTS comunitario en el Ecuador. *Union Internacion Contra La Tuberculosis Y Enfermedades Respiratorias*, 95. Retrieved from <http://www.care.org.ec/webcare/wp-content/uploads/2011/04/DOTS-Comunitario-en-Ecuador-Proyecto-TB-20071.pdf>
- Alvarez, G., Naik, P. K., Pakam, R., Bachu, L., & Midde, M. (2012). Natural history and factors associated with early and delayed mortality in HIV-infected patients treated of tuberculosis under directly observed treatment short-course strategy: A prospective cohort study in India. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 9. <http://doi.org/10.1155/2012/502012>
- Álvaro, A., Rodríguez, L., Díaz, A., Gil, Á., & Resino, S. (2014). Incidence and mortality of tuberculosis disease in Spain between 1997 and 2010: Impact of human immunodeficiency virus (HIV) status. *Journal of Infection*, 68(4), 355–362. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.003>
- Augusto, C. J., Carvalho, W. da S., Goncalves, A. D., Ceccato, M. das G. B., & Miranda, S. S. de. (2013). Characteristics of tuberculosis in the state of Minas Gerais, Brazil: 2002-2009. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 39(November 2012), 357–364. <http://doi.org/10.1590/S1806-37132013000300013>
- Azizi, M. H., & Bahadori, M. (2011). A brief history of tuberculosis in Iran during the 19th and 20th centuries. *Archives of Iranian Medicine*, 14(3), 215–9. <http://doi.org/011143/AIM.0018>
- Balabanova, Y., Drobniowski, F., Fedorin, I., Zakharova, S., Nikolayevskyy, V., Atun, R., & Coker, R. (2006). The Directly Observed Therapy Short-Course (DOTS) strategy in

- Samara Oblast, Russian Federation. *Respiratory Research*, 7, 44.
<http://doi.org/10.1186/1465-9921-7-44>
- Bermejo, M. C., Clavera, I., Michel de la Rosa, F. J., & Marín, B. (2007). Epidemiología de la tuberculosis, 30(2), 7–20. <http://doi.org/10.4321/S1137-66272007000400002>
- Brindle, R. J., Nunn, P. P., Githui, W., Allen, B. W., Gathua, S., & Waiyaki, P. (1993). Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *ATS Journals*, 147(4), 958–61. <http://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.958>
- Cartes, J. (2013). Breve historia de la tuberculosis. *Revista Medica de Costa Rica Y Centroamerica*, 70(605), 145–150.
- Central TB Division. (2010). Revised National Tuberculosis Control Programme DOTS-Plus Guidelines. *Ministry of Health & Family Welfare, Nirman Bhavan, New Delhi*, 1–122. Retrieved from <papers2://publication/uuid/6B4ED336-6D98-4ED6-878D-713C5D23BAEB>
- Chennaveerappa, P. K., Nagaral, J., Nareshkumar, M. N., Praveen, G., Halesha, B. R., & Vinaykumar, M. V. (2014). TB - DOTS outcome in relation To HIV status: Experience in a medical college. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(1), 74–76. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7416.3975>
- Christodoulaki, M., Moschaki, G., Kalloniatiou, M., Tsoukalas, G., Kanitsakis, A., Athanasopoulos, D., ... Tsoukalas, I. (2006). B9/210 – Tuberculosis according to hippocrates. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7, S294. <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.068>
- Codina, C., Martín, M. C., & Ibarra, O. (1983). La Infección Por Virus De La Inmunodeficiencia Humana.
- Condrau, F. (2001). Who is the captain of all these men of death?; the social structure of a tuberculosis sanatorium in postwar Germany. *The Journal of Interdisciplinary History*, 32(2), 243–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090050>
- Connolly, C., Reid, A., Davies, G., Sturm, W., McAdam, K. P., & Wilkinson, D. (1999). Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS (London, England)*, 13(12), 1543–7. <http://doi.org/10.1097/00002030-199908200-00015>
- Cox, H., Kebede, Y., Allamuratova, S., Ismailov, G., Davletmuratova, Z., Byrnes, G., ...

- Doshetov, D. (2006). Tuberculosis recurrence and mortality after successful treatment: Impact of drug resistance. *PLoS Medicine*, 3(10), 1836–1843.
<http://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030384>
- Crofts, J. P., Andrews, N. J., Barker, R. D., Delpech, V., & Abubakar, I. (2010). Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. *Thorax*, 65(4), 310–4. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.124677>
- Cummings, K. J. (2007). Tuberculosis control: challenges of an ancient and ongoing epidemic. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 122(5), 683–92.
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17877317>
- Dorronsoro, I., & Torroba, L. (2007). Microbiología de la tuberculosis. *Seminarios de La Fundacion Espanola de Reumatologia*, 30(2), 67–85.
<http://doi.org/10.1016/j.semreu.2014.01.001>
- Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., & Raviglione, M. C. (1999). Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Jama*, 282(7), 677–86. <http://doi.org/10.1001/jama.282.7.677>
- Fitzgerald, D. W., Desvarieux, M., Severe, P., Joseph, P., Johnson, W. D., & Pape, J. W. (2000). Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 356(9240), 1470–1474.
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02870-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02870-1)
- Gandhi, N. R., Moll, A., Sturm, A. W., Pawinski, R., Govender, T., Lalloo, U., ... Friedland, G. (2006). Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 368(9547), 1575–1580. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69573-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69573-1)
- Gebremariam, G., Asmamaw, G., Hussien, M., Hailemariam, M. Z., Asegu, D., Astatkie, A., & Amsalu, A. G. (2016). Impact of HIV Status on Treatment Outcome of Tuberculosis Patients Registered at Arsi Negele Health Center, Southern Ethiopia: A Six Year Retrospective Study. *PLoS ONE*, 11(4), 1–11.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0153239>
- Glynn, J. R., Murray, J., Bester, A., Nelson, G., Shearer, S., & Sonnenberg, P. (2010). High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(5), 704–11.
<http://doi.org/10.1086/650529>

- Gobierno Nacional del Ecuador. (2007). II Informe Nacional de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Sistema de Naciones Unidas Ecuador*, 2.
- Golub, J. E., Durovni, B., King, B. S., Solange, C., Pacheco, A. G., Moulton, L. H., ... Saraceni, V. (2009). Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *NIH Public Access*, 22(18), 2527–2533. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328311ac4e.Recurrent>
- Guerra, J. A., Houben, R. M. G. J., Crampin, A. C., Mzembe, T., Mallard, K., Coll, F., ... Glynn, J. R. (2015). Recurrence due to relapse or reinfection with mycobacterium tuberculosis: A whole-genome sequencing approach in a large, population-based cohort with a high HIV infection prevalence and active follow-up. *Journal of Infectious Diseases*, 211(7), 1154–1163. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiu574>
- Gutierrez, M. C., Brisse, S., Brosch, R., Fabre, M., Omaïs, B., Marmiesse, M., ... Vincent, V. (2005). Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathogens*, 1(1), 0055–0061. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.0010005>
- Hawken, M., Nunn, P., Gathua, S., Brindle, R., Gofrey-Faussett, P., Githui, W., ... McAdam, K. (1993). Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *The Lancet*, 342, 332–337.
- Hershkovitz, I., Donoghue, H. D., Minnikin, D. E., Besra, G. S., Lee, O. Y.-C., Gernaey, A. M., ... Spigelman, M. (2008). Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS One*, 3(10), e3426. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0003426>
- Hung, C. L., Chien, J. Y., & Ou, C. Y. (2015). Associated factors for tuberculosis recurrence in Taiwan: A nationwide nested case-control study from 1998 to 2010. *PLoS ONE*, 10(5), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0124822>
- Jacquet, V., Morose, W., Schwartzman, K., Oxlade, O., Barr, G., Grimard, F., & Menzies, D. (2006). Impact of DOTS expansion on tuberculosis related outcomes and costs in Haiti. *BMC Public Health*, 6(1), 209. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-6-209>
- Korenromp, E. L., Scano, F., Williams, B. G., Dye, C., & Nunn, P. (2003). Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after receipt of rifampin-based treatment: an analytical review. *Clinical Infectious Diseases*, 37(June), 101. <http://doi.org/10.1086/375220>

- Kranzer, K., Lawn, S. D., Meyer-Rath, G., Vassall, A., Raditlhalo, E., Govindasamy, D., ... Bekker, L. G. (2012). Feasibility, Yield, and Cost of Active Tuberculosis Case Finding Linked to a Mobile HIV Service in Cape Town, South Africa: A Cross-sectional Study. *PLoS Medicine*, 9(8), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001281>
- Lee, P.-H., Lin, H.-C., Huang, A. S.-E., Wei, S.-H., Lai, M.-S., & Lin, H.-H. (2014). Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PLoS One*, 9(3), e92623. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0092623>
- Longo, L., Fauci, S., Kasper, L., Hauser, L., Jameson, J., & Joseph, L. (2012). *Harrison Principios De Medicina Interna* (12th ed.). New York.
- Lozano J, Plasencia C, Costa D, P. V. (2012). Coinfección por tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana: confluencia de dos epidemias. *Medisan*, 16(9), 1438–1450. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n9/san15912.pdf>
- Melese, A., Zeleke, B., & Ewnete, B. (2016). Treatment Outcome and Associated Factors among Tuberculosis Patients in Debre Tabor , Northwestern Ethiopia : A Retrospective Study, 2016, 8. <http://doi.org/10.1155/2016/1354356>
- Millet, J.-P., Orcau, A., Casals, M., Garcia de Olalla, P., & Cayla, J. A. (2013). Recurrences in tuberculosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: the influence of highly active antiretroviral therapy. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 31(4), 227–229. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.08.008>
- Millet, J. P., Shaw, E., Orcau, À., Casals, M., Miró, J. M., Caylà, J. A., ... Nelson, J. L. (2013). Tuberculosis Recurrence after Completion Treatment in a European City: Reinfection or Relapse? *PLoS ONE*, 8(6), 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0064898>
- Miyano, S., Muvuma, S., Ishikawa, N., Endo, H., Msiska, C., & Syakantu, G. (2013). Healthcare provision for HIV co-infected tuberculosis patients in rural Zambia: an observational cohort study at primary care centers. *BMC Health Services Research*, 13(1), 397. <http://doi.org/10.1186/1472-6963-13-397>
- Moodley, Y., & Govender, K. (2015). A systematic review of published literature describing factors associated with tuberculosis recurrence in people living with HIV in Africa. *African Health Sciences*, 15(4), 1239–1246. <http://doi.org/10.4314/ahs.v15i4.24>
- MSP. (2008). *Componente Normativo Materno*. CONASA (Dr. Wilfri). Retrieved from

http://www.unfpa.org.gt/sites/default/files/Guia_Tecnica_Atencion_del_Partograma_Culturalmente_Adecuado.pdf

MSP. (2010). *MANUAL DE NORMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ECUADOR* (Vol. 2).

MSP. (2015). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la Tuberculosis* (2nd ed.). Quito. Retrieved from www.msp.gob.ec

MSP Perú. (2014). Situación de la Tuberculosis en el Perú y política nacional para su control.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Tenover, M. C. (2009). *Microbiología Médica* (sexta).

Nahid, P., Gonzalez, L. C., Rudoy, I., De Jong, B. C., Unger, A., Kawamura, L. M., ... Daley, C. L. (2007). Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(11), 1199–1206. <http://doi.org/10.1164/rccm.200509-1529OC>

Narayanan, S., Swaminathan, S., Supply, P., Shanmugam, S., Narendran, G., Hari, L., ... Narayanan, P. R. (2010). Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(5), 691–703. <http://doi.org/10.1086/650528>

Narita, M., Hisada, M., Thimmappa, B., Stambaugh, J., Ibrahim, E., Hollender, E., & Ashkin, D. (2001). Tuberculosis recurrence: multivariate analysis of serum levels of tuberculosis drugs, human immunodeficiency virus status, and other risk factors. *Clin Infect Dis*, 32(3), 515–517. <http://doi.org/10.1086/318490>

Nicholas, S., Sabapathy, K., Ferreyra, C., Varaine, F., Pujades-Rodríguez, M., & Pujades-rodr, M. (2011). Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients before and after starting combined antiretroviral therapy in 8 sub-Saharan African HIV programs. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 57(4), 311–8. <http://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318218a713>

OMS. (2002a). Normas para Establecer Proyectos Piloto DOTS PLUS Para el Tratamiento con Farmacorresistencia Múltiple (MDR-TB). <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

OMS. (2002b). Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis, 26.

OPS. (2006). Tuberculosis - Plan Regional de tuberculosis 2006 - 2015. *Bulletin of the*

World Health Organization, 1. <http://doi.org/10.2471/BLT.06.032748>

- OPS. (2010). *Coinfección TB/VIH: Guía Clínica*. OPS. Retrieved from http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Coinfeccion_TB-VIH_Guia_Clinica_TB.pdf
- Pascopella, L., DeRiemer, K., Watt, J. P., & Flood, J. M. (2011). When tuberculosis comes back: Who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS ONE*, 6(11). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0026541>
- Peñuela, M., Vásquez, M., De la Rosa, K., Hernández, H., Collazos, J., & Yanes, Y. (2006). Factores asociados a la coinfección VIH/SIDA- tuberculosis Barranquilla (Colombia), 2003-2004. *Salud Uninorte*, 22(1), 5–19.
- Perez, H., Garcia, E., Perez, N., & Samper, J. A. (2009). Historia De La Lucha Antituberculosa, 8(2), 0–0. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v8n2/rhcm03209.pdf>
- Pettit, A. C., Kaltenbach, L. A., Maruri, F., Cummins, J., Smith, T. R., Warkentin, J. V., ... Sterling, T. R. (2011). Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *NIH Public Access*, 15(May 2009), 906–911. <http://doi.org/10.5588/ijtld.10.0448.Chronic>
- Picon, P. D., Bassanesi, S. L., Caramori, M. L. A., Ferreira, R. L. T., Jarczewski, C. A., & Vieira, P. R. D. B. (2007). Risk factors for recurrence of tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 33(5), 572–578. Retrieved from http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351464139%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500013%5Cnhttp://sfx.hul.harvard.edu/sfx_local?sid=EMBASE&issn=18063713&id=doi:10.1590/S1806-37132007000500013&atitle=Risk+fa
- Raviglione, M. C., Snider, D. E., Kochi, A., Dolin P, J, R. M. K. A., Styblo K, R. A., Styblo K, M. J. S. I., ... Hong YP, K. S. K. D. et al. (1995). Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA*, 273(3), 220. <http://doi.org/10.1001/jama.1995.03520270054031>
- Sakula, A. (1983). BCG: who were Calmette and Guérin? *Thorax*, 38(August), 806–812. <http://doi.org/10.1136/thx.38.11.806>
- Schirolli, C., Carugati, M., Zanini, F., Bandera, A., Di Nardo Stuppino, S., Monge, E., ... Franzetti, F. (2015). Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection*, 43(6), 647–653. <http://doi.org/10.1007/s15010-015-0759-9>

- Singhal, S., & Jaiswa, P. (2011). Presentation of tuberculosis in TB-HIV co-infection patients and the treatment outcome with directly observed short course therapy. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(SUPPL. 2), S266–S267. [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60168-8](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60168-8)
- Small, P. M., Schechter, G. F., Goodman, P. C., Sande, M. A., Chaisson, R. E., & Hopewell, P. C. (1991). Treatment of Tuberculosis in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 324(5), 289–294. <http://doi.org/10.1056/NEJM199101313240503>
- Suthar, A. B., Lawn, S. D., del Amo, J., Getahun, H., Dye, C., Sculier, D., ... Granich, R. M. (2012). Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with hiv: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 9(7). <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001270>
- Tweya, H., Feldacker, C., Phiri, S., Ben-Smith, A., Fenner, L., Jahn, A., ... Keiser, O. (2013). Comparison of treatment outcomes of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients by HIV and antiretroviral status in a TB/HIV clinic, Malawi. *PLoS ONE*, 8(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0056248>
- Unis, G., Ribeiro, A. W., Esteves, L. S., Spies, F. S., Picon, P. D., Dalla Costa, E. R., & Rossetti, M. L. R. (2014). Tuberculosis recurrence in a high incidence setting for HIV and tuberculosis in Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 548. <http://doi.org/10.1186/s12879-014-0548-6>
- Vasankari, T., Holmström, P., Ollgren, J., Liippo, K., Kokki, M., & Ruutu, P. (2007). Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. *BMC Public Health*, 7, 291. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-7-291>
- Vashishtha, R., Mohan, K., Singh, B., Devarapu, S. K., Sreenivas, V., Ranjan, S., ... Sharma, S. K. (2013). Efficacy and safety of thrice weekly DOTS in tuberculosis patients with and without HIV co-infection: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 13, 468. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-468>
- Vasudevan, K., Jayakumar, N., & Gnanasekaran, D. (2014). Smear conversion, Treatment outcomes and the time of default in registered tuberculosis patients on RNTCP DOTS in Puducherry, South India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(10), JC05-JC08. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8421.4984>
- Vieira, J., Frank, E., Spira, T. J., & Landesman, S. H. (1983). Acquired Immune Deficiency in Haitians. *New England Journal of Medicine*, 308(3), 125–129.

<http://doi.org/10.1056/NEJM198301203080303>

Wang, J.-Y., Sun, H.-Y., Wang, J.-T., Hung, C.-C., Yu, M.-C., Lee, C.-H., & Lee, L.-N. (2015). Nine- to Twelve-Month Anti-Tuberculosis Treatment Is Associated with a Lower Recurrence Rate than 6-9-Month Treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Retrospective Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PloS One*, *10*(12), 13. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144136>

WHO. (1999). What is DOTS ? A Guide to Understanding the WHO-recommended TB Control Strategy Known as DOTS. *Prevention and Control*, 1–39.

WHO. (2006). The Stop TB Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. *WHO Report*, *22*.
<http://doi.org/10.2165/00128413-200615310-00002>

WHO. (2010). The Global Plan To Stop Tb 2011-2015. *World Health Organization*, *3*(1), 1–92.

WHO. (2013). Global Tuberculosis Report 2013. *World Health Organization*, 306.
<http://doi.org/10.3917/spub.092.0139>

Wood, R., Lawn, S. D., Caldwell, J., Kaplan, R., Middelkoop, K., & Bekker, L. G. (2011). Burden of new and recurrent tuberculosis in a major South African city stratified by age and HIV-status. *PLoS ONE*, *6*(10), 1–9.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0025098>

Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., ... Bekker, L. G. (2007). Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: Implications for tuberculosis control. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *175*(1), 87–93. <http://doi.org/10.1164/rccm.200606-759OC>

TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

	Frecuencia	Porcentaje
Si	4	2,94
No	132	97,06
Total	136	100,00

Tabla 2. Estadísticos generales de las variables cualitativas analizadas en el estudio.

	Año de tratamiento DOTS	Grupos etarios	Sexo	Presentación clínica de TB general	Presentación clínica específica
Casos	136	136	136	136	136
Perdidos	0	0	0	0	0
Moda	2007	19-35 años	Masculino	Extrapulmonar	Pulmonar

Tabla 3. Distribución de cumplimiento de DOTS y TARGA en pacientes coinfectados con TB/VIH.

	CUMPLIMIENTO	Frecuencia	Porcentaje
DOTS	Cumplimiento	65	47,79
	Abandono	7	5,15
	Muerto	64	47,06
	Total	136	100,0
TARGA	100%	90	66,18
	< 100%	46	33,82
	Total	136	100,0

Tabla 4. Distribución de LT-CD4 en pacientes coinfectados con TB/VIH.

LT-CD4	Frecuencia	Porcentaje
0 - 100 cel/dl	71	52,21
101 - 200 cel/dl	31	22,79
201 - 499 cel/dl	32	23,53
≥ 500 cel/dl	2	1,47
Total	136	100,0

Tabla 5. Distribución de Carga viral en pacientes coinfectados con TB/VIH.

Carga viral	Frecuencia	Porcentaje
Indetectable	6	4,41
Baja	52	38,24
Elevada	78	57,35
Total	136	100,0

Tabla 6. Distribución de IMC en pacientes coinfectados con TB/VIH.

Categorías IMC	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición	13	9,56
Bajo peso	30	22,06
Normal	88	64,71
Sobre peso	3	2,21
Obesidad	2	1,47
Total	136	100,0

Tabla 7. Distribución de Orientación Sexual en pacientes coinfectados con TB/VIH.

Orientación Sexual	Frecuencia	Porcentaje
Heterosexual	102	75,00
Homosexual	14	10,29
Bisexual	17	12,50
Transexual	2	1,47
Travesti	1	0,74
Total	136	100,00

Tabla 8. Distribución de consumo de tabaco, alcohol y/o drogas en pacientes coinfectados con TB/VIH.

Consumo		Frecuencia	Porcentaje
Tabaco	Si	58	42,6
	No	78	57,4
	Total	136	100,0
Alcohol	Si	91	66,9
	No	45	33,1
	Total	136	100,0
Drogas	Si	30	22,1
	No	106	77,9
	Total	136	100,0

Tabla 9. Distribución del cumplimiento de DOTS y TARGA en pacientes que recidivaron.

Cumplimiento		Frecuencia	Porcentaje
DOTS	Si	4	100
	No	0	0
	Total	4	100
TARGA	Si	1	25
	No	3	75
	Total	4	100

Tabla 10. Distribución del nivel de LT-CD4 en pacientes que recidivaron.

LT-CD4	Frecuencia	Porcentaje
0 - 100 cel/dl	2	50
101 - 200 cel/dl	2	50
Total	4	100

Tabla 11. Distribución de la carga viral en pacientes que recidivaron.

Carga Viral	Frecuencia	Porcentaje
Baja	1	25
Elevada	3	75
Total	4	100

Tabla 12. Distribución del consumo de tabaco en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

		Recidiva (Si/No)		Total	
		Si	No		
Consumo de tabaco	Casos	2	63	65	
	Si	% dentro de Consumo de tabaco	3,10%	96,90%	100,00%
		% dentro de Recidiva	50,00%	43,80%	43,90%
	No	Casos	2	81	83
		% dentro de Consumo de tabaco	2,40%	97,60%	100,00%
		% dentro de Recidiva	50,00%	56,30%	56,10%
Total	Casos	4	144	148	
	% dentro de Consumo de tabaco	2,70%	97,30%	100,00%	
	% dentro de Recidiva	100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 13. Distribución del consumo de alcohol en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

		Recidiva (Si/No)		Total	
		Si	No		
Consumo de alcohol	Si	Casos	3	98	101
		% dentro de Consumo de alcohol	3,00%	97,00%	100,00%
		% dentro de Recidiva	75,00%	68,10%	68,20%
	No	Casos	1	46	47
		% dentro de Consumo de alcohol	2,10%	97,90%	100,00%
		% dentro de Recidiva	25,00%	31,90%	31,80%
Total	Casos	4	144	148	
	% dentro de Consumo de alcohol	2,70%	97,30%	100,00%	
	% dentro de Recidiva	100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 14. Distribución del consumo de drogas en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

		Recidiva (Si/No)		Total	
		Si	No		
Consumo de drogas	Si	Casos	1	32	33
		% dentro de Consumo de drogas	3,00%	97,00%	100,00%
		% dentro de Recidiva	25,00%	22,20%	22,30%
	No	Casos	3	112	115
		% dentro de Consumo de drogas	2,60%	97,40%	100,00%
		% dentro de Recidiva	75,00%	77,80%	77,70%
Total	Casos	4	144	148	
	% dentro de Consumo de drogas	2,70%	97,30%	100,00%	
	% dentro de Recidiva	100,00%	100,00%	100,00%	

Tabla 15. Distribución del estado nutricional (IMC) en pacientes que recidivaron.

Estado Nutricional	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrido	2	50
Normal	2	50
Total	4	100

Tabla 16. Relación de la mortalidad con la tuberculosis.

	Frecuencia	Porcentaje
Fallece con TB	11	14,86
Fallece con Otros	9	12,16
Fallece con TB+ Otros	54	72,97
Total	74	100

FIGURAS

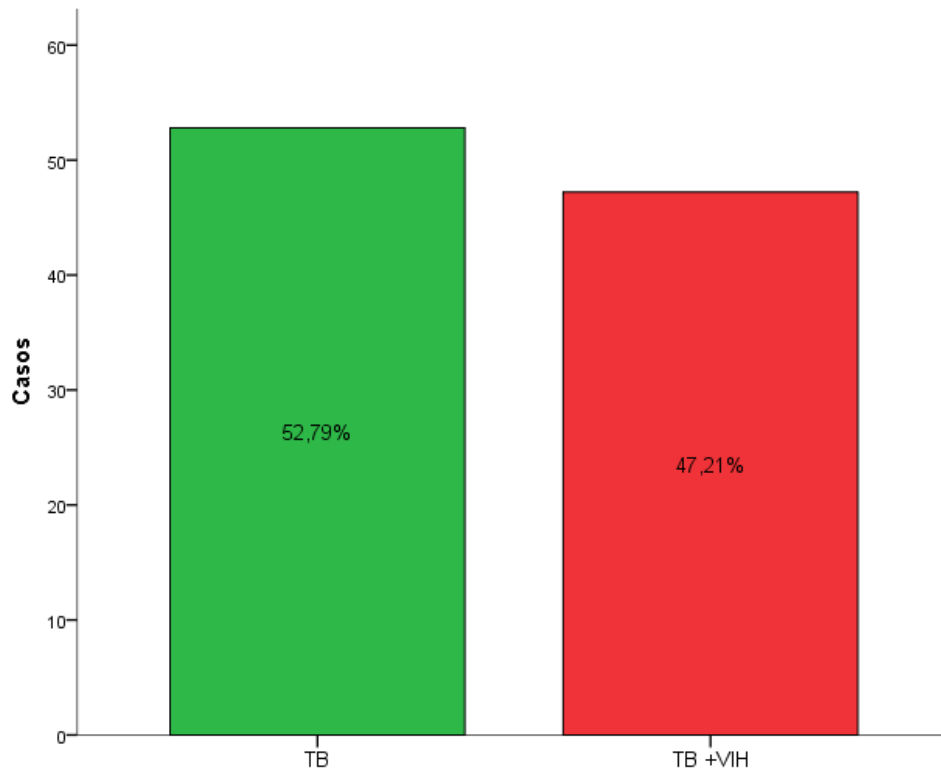


Figura 1. Prevalencia de la coinfección TB/VIH observada en el estudio (n = 394).

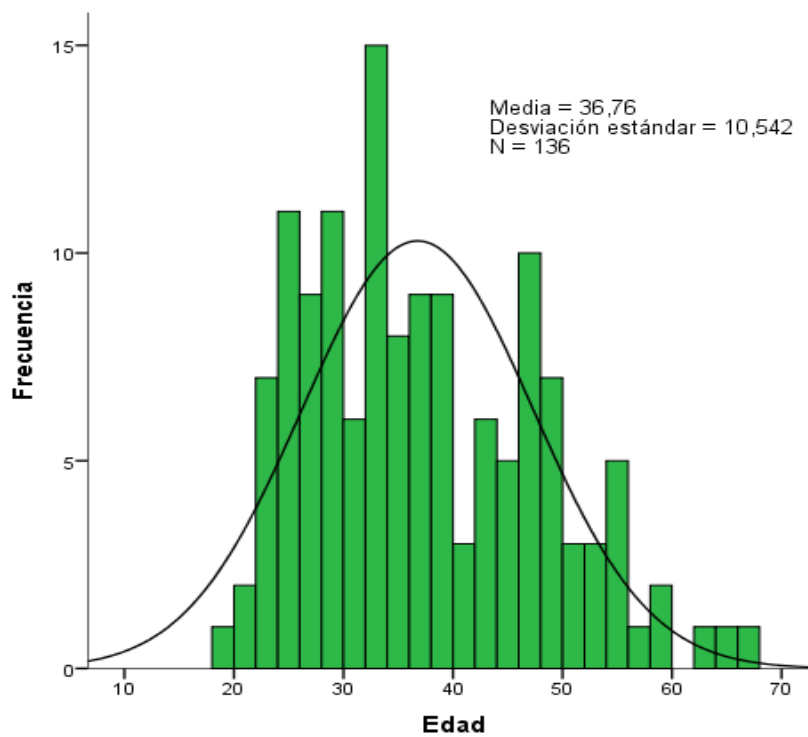


Figura 2. Histograma de la variable edad.

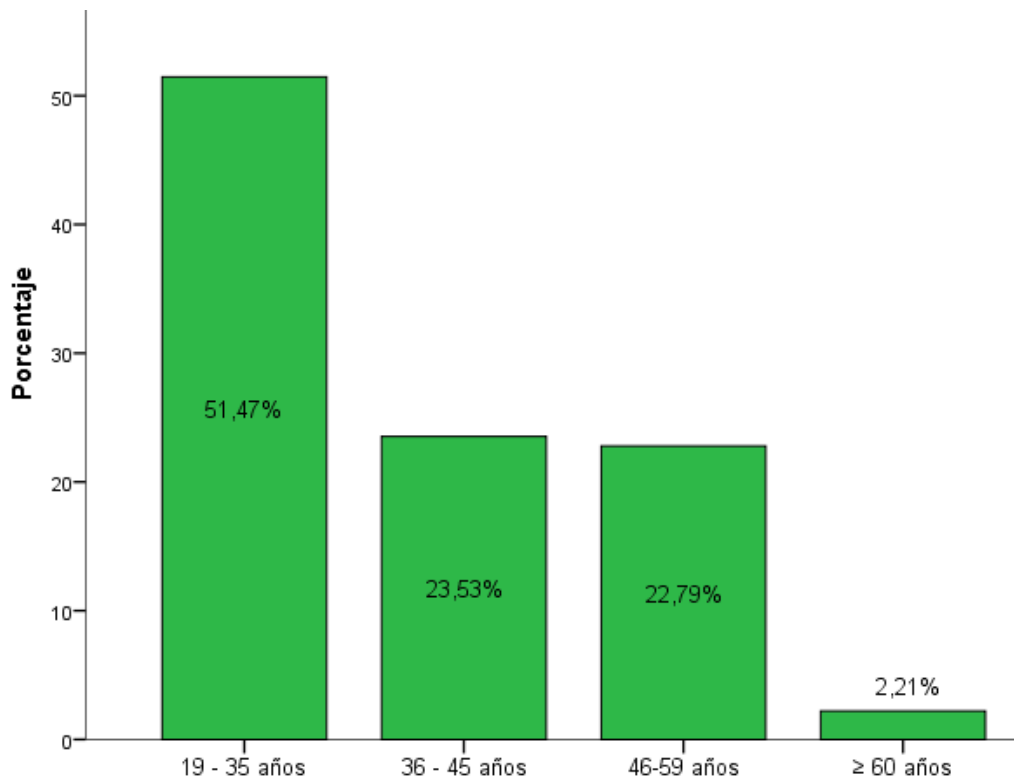


Figura 3. Distribución de grupo etario en pacientes coinfectados con TB/VIH.

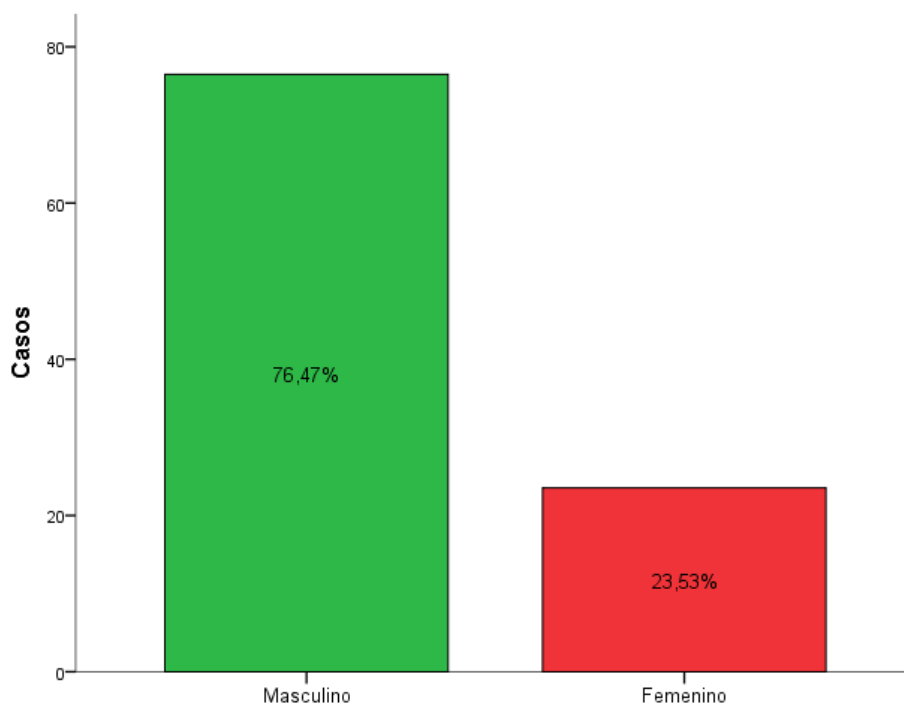


Figura 4. Distribución de sexo en pacientes coinfectados con TB/VIH.

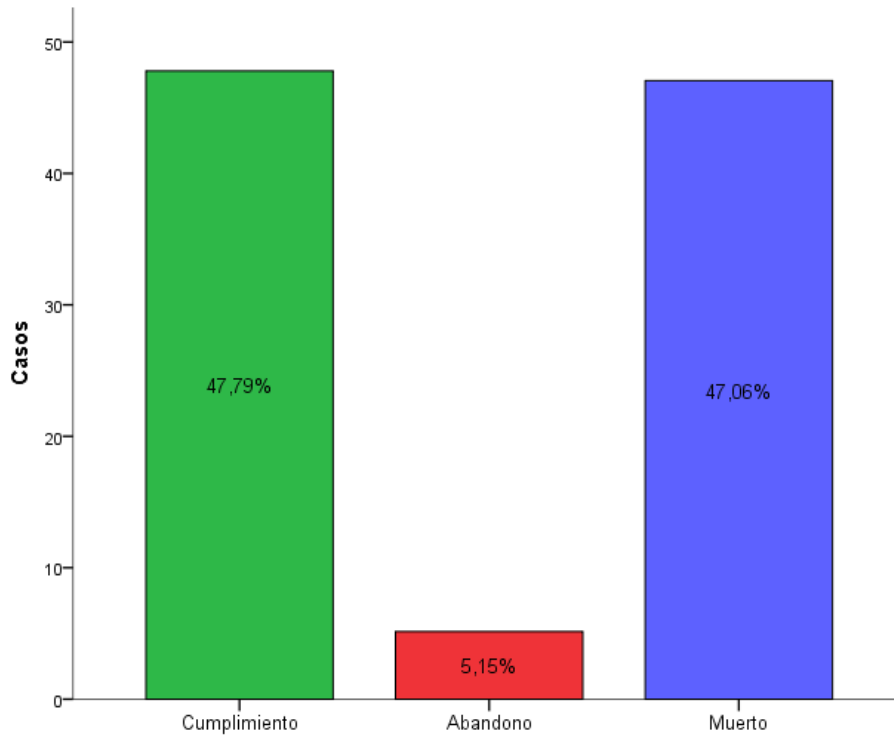


Figura 5. Clasificación de los pacientes coinfectados con TB/VIH en relación a la adherencia al programa DOTS.

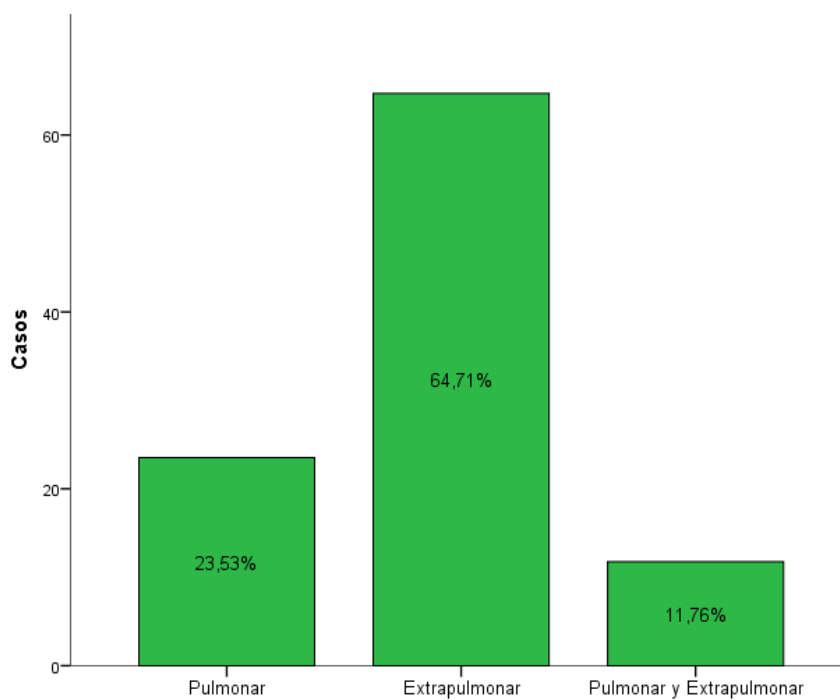


Figura 6. Distribución de presentación clínica general en pacientes coinfectados con TB/VIH.

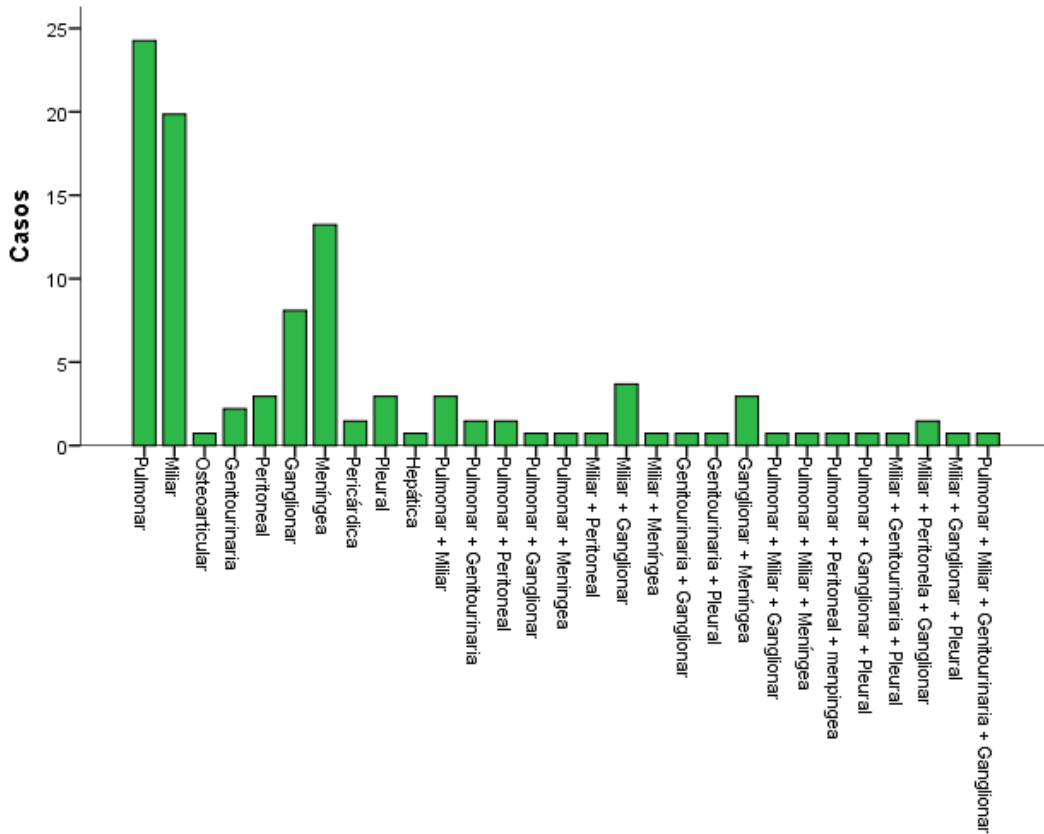


Figura 7. Distribución de presentación clínica específica en pacientes coinfectados con TB/VIH.

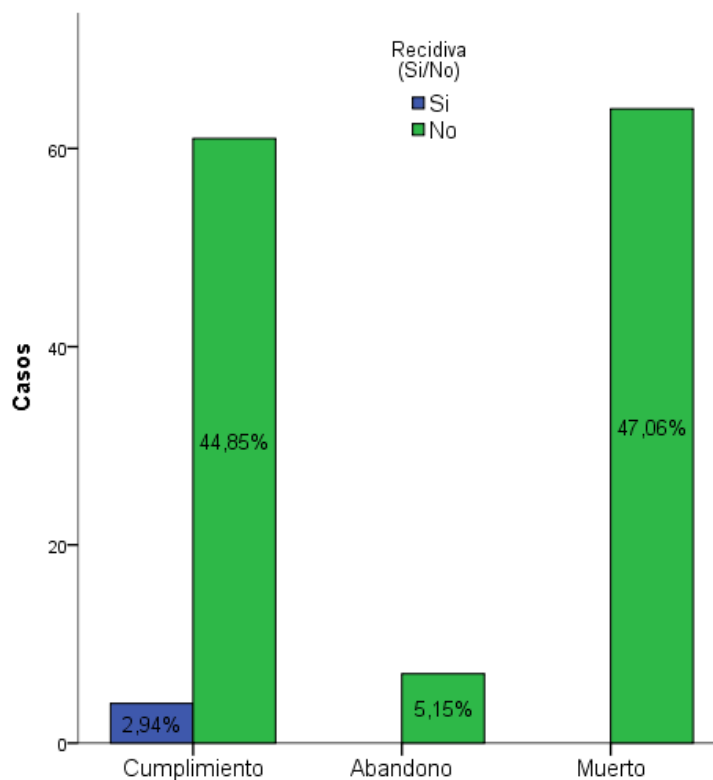


Figura 8. Distribución de los pacientes con recidiva en función a la adherencia al programa DOTS

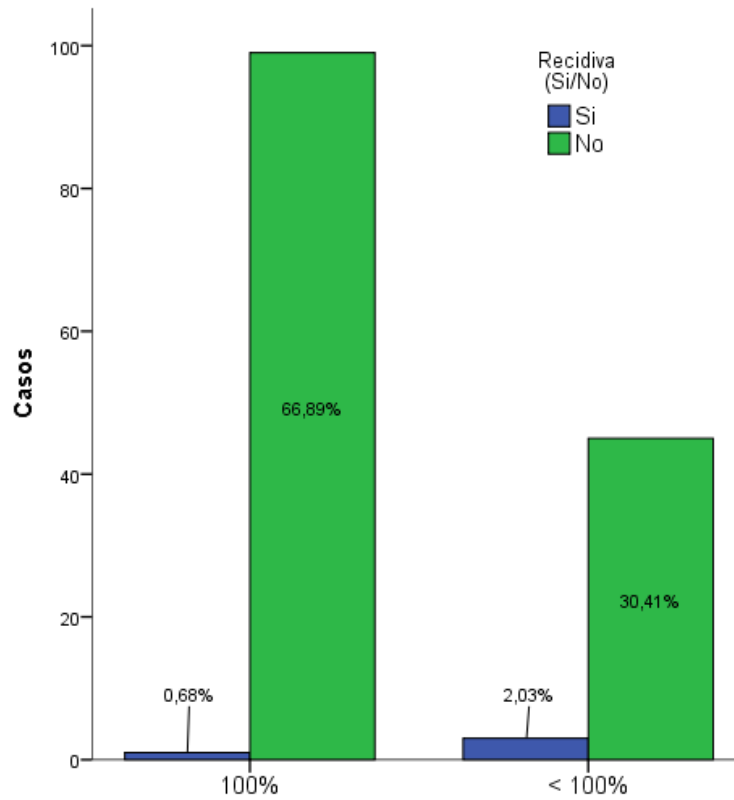


Figura 9. Distribución de cumplimiento de la TARGA en relación con la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

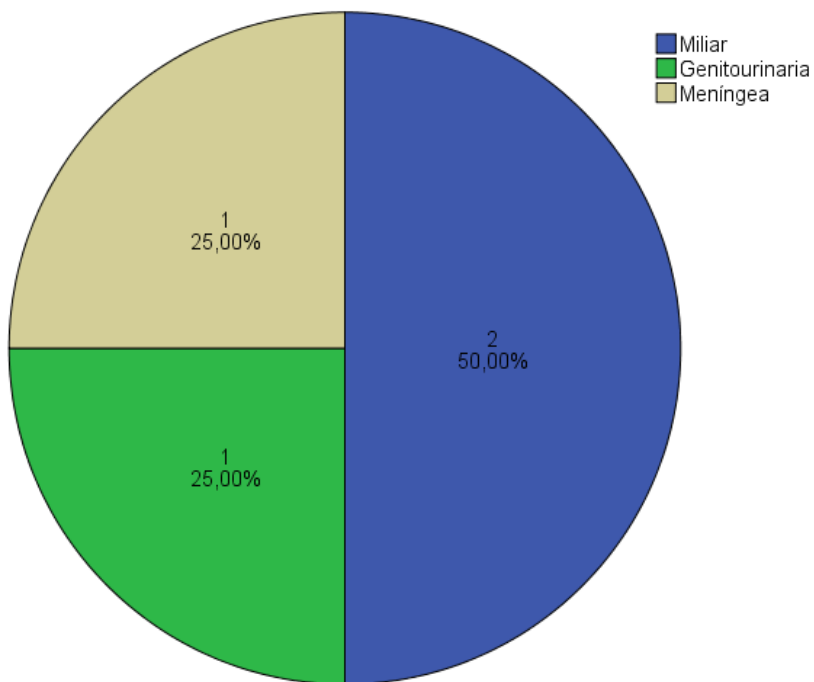


Figura 10. Distribución de la presentación clínica específica en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH (n = 4).

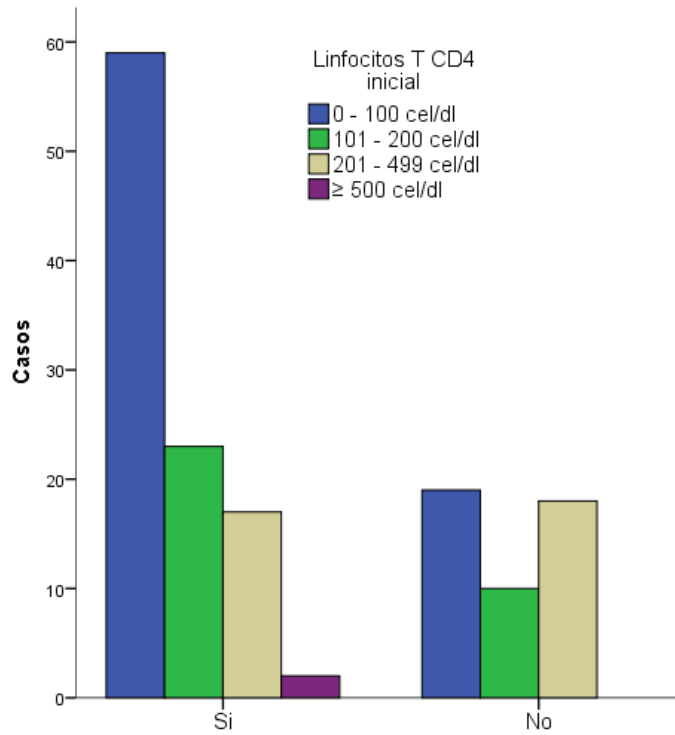


Figura 11. Distribución del nivel de linfocitos T-CD4 del primer episodio de TB en relación al consumo de alcohol en pacientes coinfectados con TB/VIH.

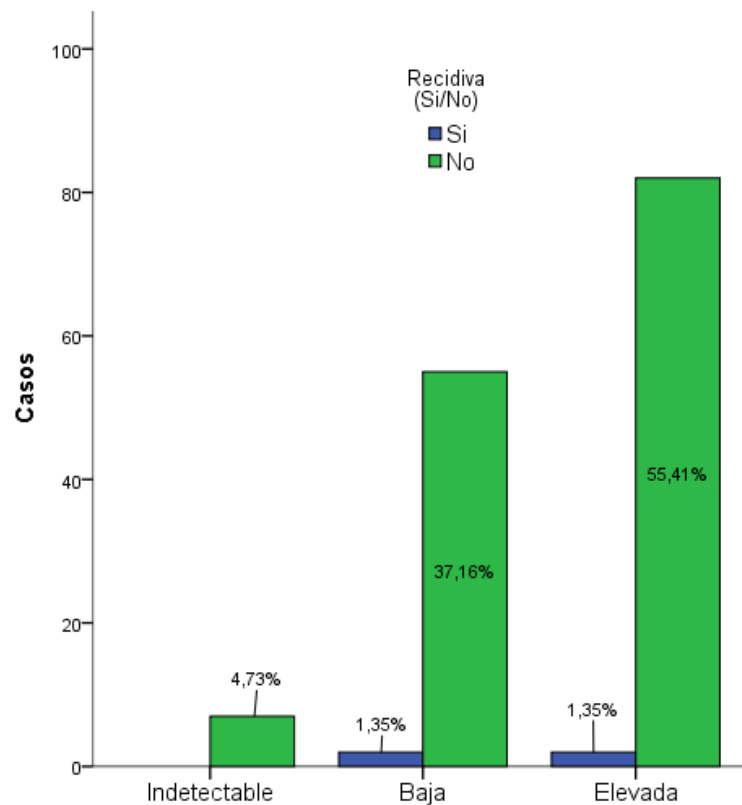


Figura 12. Distribución de la carga viral del primer episodio de TB en relación con la recidiva en pacientes coinfectados con TB/VIH.

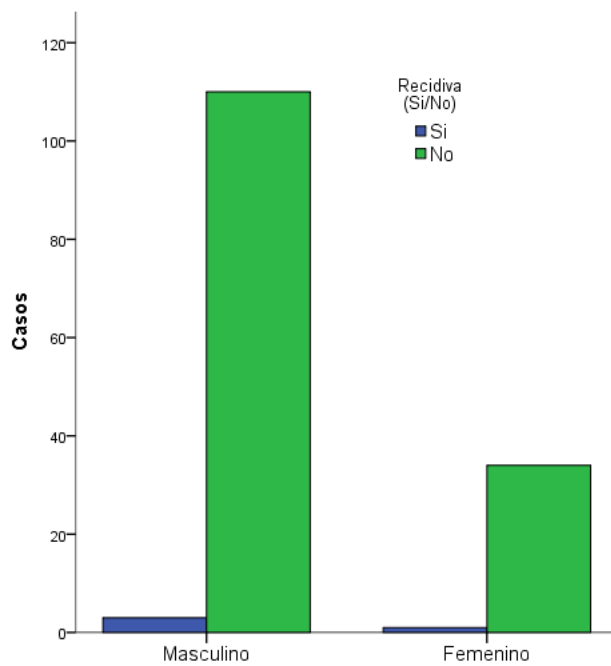


Figura 13. Distribución del sexo en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

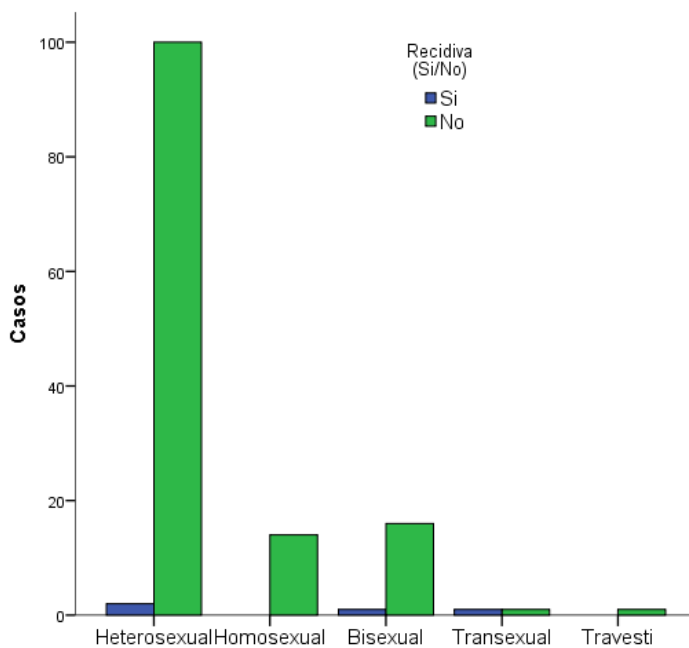


Figura 14. Distribución de la orientación sexual en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

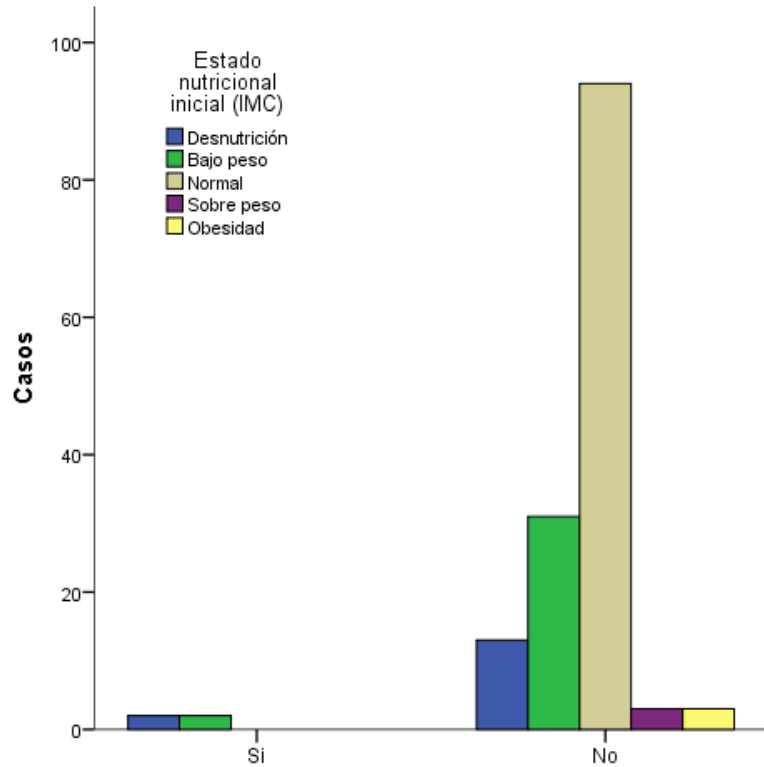


Figura 15. Distribución del estado nutricional en relación a la recidiva de TB en pacientes coinfectados con TB/VIH.

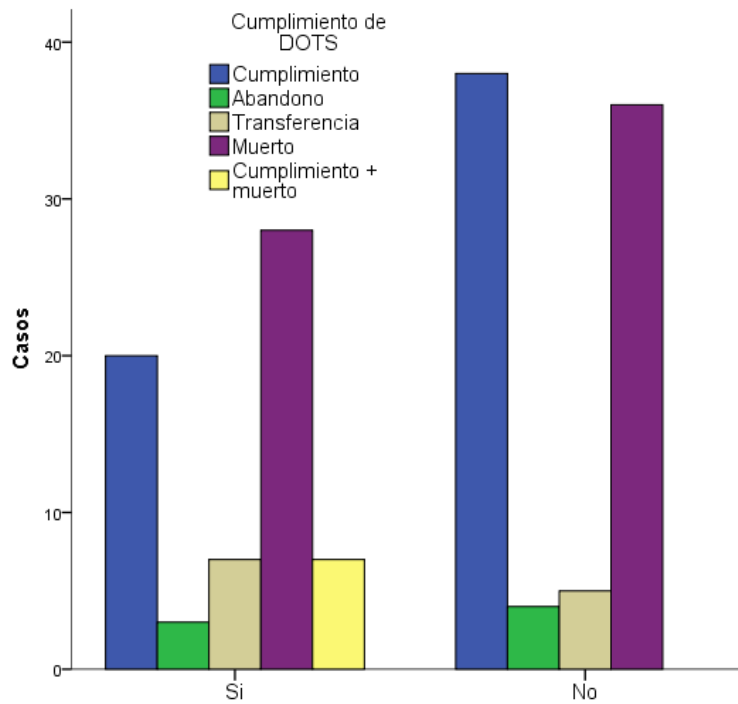


Figura 16. Distribución de la adherencia al programa DOTS en relación al consumo de tabaco en pacientes coinfectados con TB/VIH.

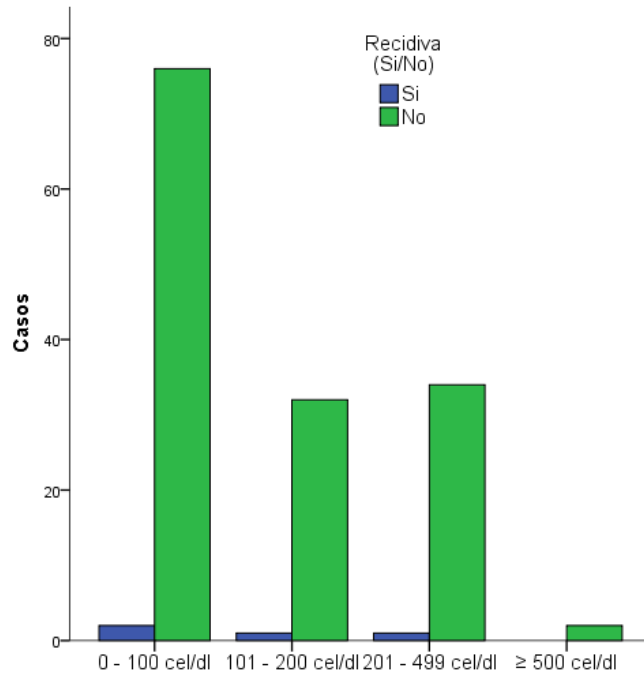


Figura 17. Distribución del nivel de LT-CD4 del primer episodio de TB en relación a la recidiva en pacientes coinfectados con TB/VIH.

ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

ID	Edad	Sexo	Orientación sexual	Parejas sexuales	Cumplimiento de DOTS	Tiempo de administración del DOTS	Cumplimiento de TARGA	Linfocitos T CD4	Carga viral	Estado nutricional	Presentación clínica de la recidiva
ST-001											
ST-002											
ST-003											
ST-004											
ST-005											
ST-006											
ST-007											
ST-008											
ST-009											
ST-010											
ST-011											
ST-012											
ST-013											

