

Supervivencia a los tres años del diagnóstico de 72 casos con tuberculosis y SIDA en la era pre-TARVAE en Cuba

ANDRÉS REYES CORCHO*

VIRGINIA CAPÓ DE PAZ†

MANUEL DÍAZ JIDY‡

JORGE PÉREZ ÁVILA‡

YADIRA BOUZA JIMÉNEZ§

* Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

† Instituto de Medicina Tropical "Dr. Pedro Kouri". La Habana, Cuba.

§ Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

Trabajo recibido: 13-III-2006; aceptado: 08-V-2006

RESUMEN

Fundamento: Hay más de 40 millones de afectados en el mundo por el VIH/SIDA; han muerto alrededor de 20 millones de personas desde los inicios de la epidemia. Hay mayores tasas de mortalidad y menor supervivencia en los enfermos

Palabras clave: Infección por VIH, riesgo de muerte, SIDA, supervivencia, tuberculosis.

Key words: AIDS, HAART, HIV infection, mortality risk, survival, tuberculosis.

con tuberculosis (TB) e infección por el VIH-I. Particularmente, en Cuba no existen estudios previos que aborden la supervivencia en individuos coinfectados por VIH/TB. **Métodos:** Estudio observacional de una serie de 72 casos con TB y SIDA antes de generalizada la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE). Se describen variables clínicas e inmunológicas que se relacionan con la supervivencia a los tres años del diagnóstico de la TB y con el riesgo de muerte. Utilizamos el método de Kaplan-Meier y de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: El 69.4% de los enfermos habían fallecido a los tres años del diagnóstico de la TB. La media del recuento de LTCD4+ resultó significativamente inferior en los muertos: 126 células por mm³ ($p < 0.0001$). El 44.4% de los casos cumplió los criterios de muerte por TB. La mediana de supervivencia global fue de 10 meses. Tener LTCD4+ < a 200 células y padecer candidiasis profunda pre-

ABSTRACT

Background: Infection due to HIV/AIDS affects more than 40 million people worldwide; around 20 million have succumbed since the epidemic began. There are higher mortality rates and shortened survival in those affected by tuberculosis (TB) and HIV-I. In Cuba, there are no previous studies regarding the survival of patients coinfecting by HIV/TB.

Methods: Observational study of a series of 72 cases infected by TB and AIDS before the widespread use of highly active anti-retroviral therapy (HAART); we describe the clinical and immunological variables associated to three year survival from the diagnosis of TB/AIDS and to the risk of death. Survival analyses were done by the Kaplan-Meier method and the log-rank test to determine the survival function according to categories of the variables included. Cox's proportional hazards was used to determine the independent association of each variable with the risk of death.

Results: 51.4% of patients were dead one year and 69.4%, three years after the diagnosis of TB. Mean CD4+ T lymphocyte counts were significantly lower in the deceased, 126 cells/mm³ ($p < 0.0001$); 44.4% fulfilled the criteria of death caused by TB. Mean survival was 10 months; survival was higher in those patients with TB as the first condition indicative of AIDS, in those who were not AIDS before TB, in those

vio a la TB, se asoció independientemente con el riesgo de muerte.

Conclusiones: En ausencia de TARVAE, las infecciones oportunistas y el deterioro inmunológico en los individuos con SIDA y TB se relacionaron con un mayor riesgo de muerte.

not having previous deep candidiasis, when CD4 + T lymphocyte counts $\geq 200/\text{mm}^3$, in those with a reactive tuberculin skin test and when smears from sputum were negative to acid fast bacilli. The risk of death was independently associated to CD4 + T lymphocyte counts $< 200/\text{mm}^3$, and having deep candidiasis before TB.

Conclusions: In the absence of HAART, opportunistic infections and immunologic impairment in patients with AIDS and TB are related to lower survival rates and increased risk of death.

INTRODUCCIÓN

La infección por el VIH/SIDA afecta a más de 40 millones de personas en el mundo y ha terminado con la vida de alrededor de 20 millones desde los inicios de la epidemia^{1,2}. La tuberculosis (TB) ha reemergido como resultado de la creciente pobreza e inequidad social, el fracaso de los programas de control y la superposición con la pandemia del SIDA^{3,4}. Se calcula que entre 11 y 14 millones de individuos están coinfectados por VIH y TB; 9.5 millones de ellos viven en África Subsahariana y 2.3 en el Sudeste Asiático^{1,5,6}. Diariamente ocurren cerca de 5,000 muertes por TB y al año fallecen aproximadamente 2 millones de enfermos, de tal forma que la enfermedad ha matado más de 100 millones de personas en los últimos 100 años. Particularmente en los enfermos de SIDA, la TB destaca como la infección oportunista más frecuente que amenaza la vida de estos enfermos y es responsable de un tercio de todas las muertes por SIDA^{2,7,8}. En la última década del siglo pasado hubo 8 millones de casos de TB atribuibles al VIH, estimándose 300,000 o más muertos por TB relacionada con el SIDA cada año^{9,10}.

La evidencia actual sustenta la bidireccionalidad de la interacción entre estas infecciones^{4,11-14}. La infección por el VIH-I es considerada el factor de riesgo más importante para la TB porque aumenta el riesgo de reactivación de la infección latente y acelera la rápida progresión clínica de la TB primaria o de reactivación^{2,6}. De esta manera, la TB puede acelerar la progresión de la infección por el VIH-I acortando el curso hacia el SIDA clínico, sobre todo en países muy endémicos en ambas enfermedades, donde se han documentado mayores tasas de mortalidad y menor super-

vivencia en los enfermos con TB e infección por el VIH-I¹⁵⁻¹⁸.

En Europa encontraron, en este grupo de enfermos, menor riesgo de morir y supervivencias más prolongadas, en comparación con otras enfermedades indicadoras de SIDA¹⁹⁻²¹. Otros señalan que la TB puede significar el inicio del derrumbe inmunológico y la aparición de nuevas infecciones indicadoras de SIDA¹².

El advenimiento de los potentes inhibidores de la proteasa viral en 1995 y la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), marcó el principio de resultados alentadores, observándose elevados índices de respuesta terapéutica antituberculosa y de supervivencia, semejantes a los obtenidos en personas seronegativas del VIH-I²²⁻²⁵.

En Cuba, la prevalencia de la infección por VIH es 0.06%, característica de una epidemia de bajo nivel; la incidencia de TB al término de 2001 fue 7.9 casos por 100,000 y la asociada al SIDA representó el 1.2% de los casos reportados en este periodo²⁶⁻²⁹, mas se desconoce lo concerniente a la supervivencia luego del diagnóstico de la TB.

El presente estudio describe la sobrevida de una serie de enfermos con SIDA y TB antes de que en Cuba se generalizara la TARVAE e identifica las condiciones asociadas con la mortalidad.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de 72 enfermos que incluye la totalidad de los casos vistos con infección por el VIH-I confirmada mediante la prueba de Western Blott y diagnóstico de TB, egresados del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) de La Habana, República de Cuba, en el periodo comprendido entre el primero de enero de 1997 y el

30 marzo de 2001. Todos los enfermos fueron seguidos por consulta externa e ingresos hospitalarios desde el momento del diagnóstico (durante tres años), cerrando el estudio el 30 de marzo de 2004. El dato primario se obtuvo de la revisión de los expedientes clínicos archivados en el Departamento de Registros Médicos del IPK.

Definiciones operacionales

Diagnóstico de TB. Por examen directo del esputo con tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo en medio de Lowenstein-Jensen o citohistología del material aspirado por aguja fina (BAAF) o necropsia. Se incluyó en las series a pacientes sin comprobación microbiológica si cumplían los criterios clínicos y radiológicos de la American Thoracic Society y del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Cuba para el diagnóstico del primer episodio de TB^{30,31}. En los fallecidos se verificó mediante la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el tejido o el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen.

Estado clínico previo a la TB. Se consideró enfermo de SIDA a todo paciente seropositivo del VIH que había tenido algunas de las enfermedades oportunistas que definen este síndrome o tenía un recuento de linfocitos T CD4+ (LTCD4+) < a 200 células o ambas cosas, acorde a los criterios de 1993 utilizados a lo largo del estudio³².

Recuento de linfocitos T CD4+ (LTCD4+). Se realizó por citometría de flujo, considerando dos estratos: 200 o más células por mm³ y < de 200 células por mm³.

Enfermedad indicadora de SIDA luego de la TB. Consideramos las enfermedades oportunistas que definen al SIDA³².

Formas clínicas de la TB. Se definieron utilizando los siguientes criterios:^{30,31,33} a) *Tuberculosis pulmonar* (TBp): toda lesión tuberculosa en el parénquima pulmonar documentada por observación de BAAR y/o aislamiento de *M. tuberculosis* en el esputo y/o evidencia anatomohistológica de infección tuberculosa en este órgano; en su ausencia, criterios clínicos y radiológicos de TBp activa; b) *Tuberculosis extrapulmonar* (TBep): cuando se observaron BAAR o se aisló *M. tuberculosis* en una única localización (distinta del pul-

món, hígado, médula ósea o sangre) sin evidencia clínica o microbiológica de infección tuberculosa en otros órganos; c) *Tuberculosis diseminada* (TB diseminada): cuando la observación de BAAR o el aislamiento de *M. tuberculosis* se realizó en más de una localización no contigua, incluyendo o no el pulmón, o bien, únicamente en la médula ósea, hígado o sangre; d) *Tuberculosis miliar* (TB miliar): además de la observación de BAAR o del aislamiento de *M. tuberculosis*, existieron lesiones típicas del tamaño del mijo en el órgano afectado; generalmente se trató de un diagnóstico anatomohistológico de biopsia o necropsia y e) *TBp* y *TBep*: cuando existieron criterios de TBp, más una localización contigua, estando descartada la enfermedad diseminada.

Formas radiológicas. Consideramos dos formas básicas, una con traducción radiológica y otra sin traducción radiológica.

Prueba de tuberculina. Mediante la técnica de Mantoux con inyección intradérmica de 0.5 mL de derivado proteico purificado PPD y lectura a las 48-72 horas; consideramos reactiva a toda induración de 5 mm o más³⁴.

Tiempo de supervivencia. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la TB y el fallecimiento. Los vivos, al término del tercer año de seguimiento, se consideraron censurados. No hubo casos perdidos.

Fallecido por TB. Todo individuo fallecido por cualquier causa durante el tratamiento o que tuvo evidencia microbiológica o histológica de enfermedad tuberculosa al morir³⁵.

Otras variables estudiadas fueron: edad, sexo, tiempo entre el serodiagnóstico de la infección por el VIH-I y el diagnóstico de la TB; TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, episodio de candidiasis profunda previo a la TB y baciloscopía (positiva o negativa).

Análisis estadístico

El estudio muestra la descripción porcentual de las variables cualitativas nominales y su relación con la muerte. Se compararon las medias de las variables numéricas a través de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis de análisis de la varianza. Para la estimación de la función de supervivencia utilizamos el método de Kaplan y Meier

y la prueba de log-rank. Las variables que fueron significativas en el análisis bivariado se incluyeron en un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para identificar la asociación con la mortalidad. Asumimos un nivel de significación $\alpha = 0.05$. Los datos se procesaron y se analizaron con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS 9.0, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

La Tabla I resume las características descriptivas de los 72 enfermos con TB y SIDA. Llama la atención los elevados porcentajes de fallecimientos para el sexo femenino (85%), los individuos que estaban definidos como enfermos SIDA antes de la TB (78.6%), cuando la TB no fue la primera condición indicadora de SIDA (81.1%), en los casos con recuento de LTCD4+ < a 200 células

(80%), en los pacientes que padecieron candidiasis profunda antes de la TB (100%), en los que tuvieron TB miliar (100%), en aquellos casos con baciloscopia positiva (81.8%) y en los que mostraron anergia a la tuberculina (78%).

El 51.4% había fallecido al año del diagnóstico de la TB, el 65.3% a los dos años y el 69.4% a los tres años. No encontramos diferencias significativas para la edad entre vivos y muertos (31.32/30.62); tampoco para el tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB (4.28/5.06). La media del recuento de LTCD4+ resultó significativamente inferior en los casos fallecidos: 126 células \pm 147, mediana 92 por mm³ por 298 \pm 303, mediana 197 en los vivos ($p < 0.0001$). De la totalidad de enfermos, el 44.4% cumplió los criterios de fallecidos por TB.

El análisis de la supervivencia a los tres años del diagnóstico destacó una mediana de supervi-

Tabla I. Características descriptivas de los enfermos con TB y SIDA; porcentaje de fallecidos por categorías. La Habana, Cuba.

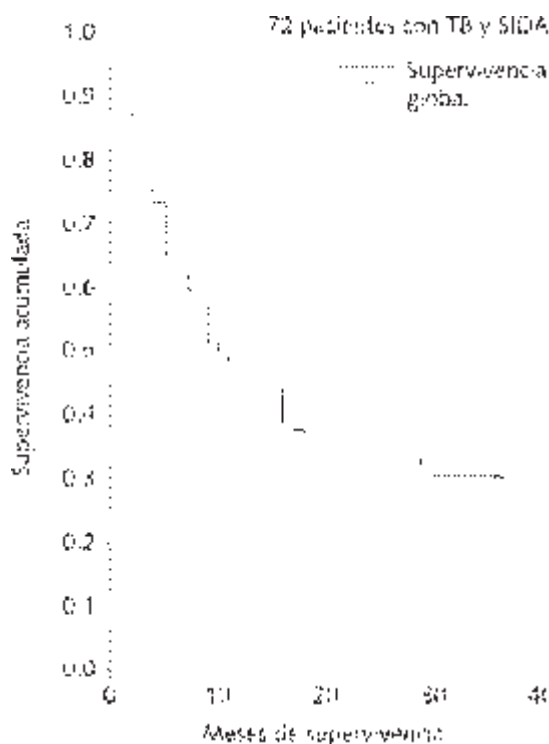
Variable	Categoría	n = 72	% n = 72	% de fallecidos por categoría
Sexo	Masculino	52	72.2	63.5
	Femenino	20	27.8	85.0
Estado clínico previo a la TB (SIDA)	Sí	42	58.3	78.6
	No	30	41.7	56.7
Tuberculosis. Primera enfermedad indicadora de SIDA	Sí	35	48.6	57.1
	No	37	51.4	81.1
Recuento de LTCD4+	≥ 200 células	17	23.6	35.3
	< 200 células	55	76.4	80.0
Enfermedad indicadora de SIDA luego de la TB	Sí	36	50	72.2
	No	36	50	66.7
Episodio de candidiasis profunda previo a la TB	Sí	10	13.9	100.0
	No	62	86.1	64.5
Formas clínicas	TBp	57	79.2	71.9
	TBep	11	15.3	54.5
	TB miliar	3	4.2	100.0
	TBp y TBep	1	1.4	0.00
Formas radiológicas	Radiología +	60	83.3	68.3
	Radiología -	12	16.7	75.0
Baciloscopia	Positiva	33	45.8	81.8
	Negativa	39	54.2	58.9
Prueba de Mantoux	Reactiva	13	18.1	38.5
	Anérgica	50	69.4	78.0
	No realizada	9	12.5	66.6

Abreviaturas: TB: Tuberculosis; SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TBp: Tuberculosis pulmonar; TBep: Tuberculosis extrapulmonar; TB miliar: Tuberculosis miliar.

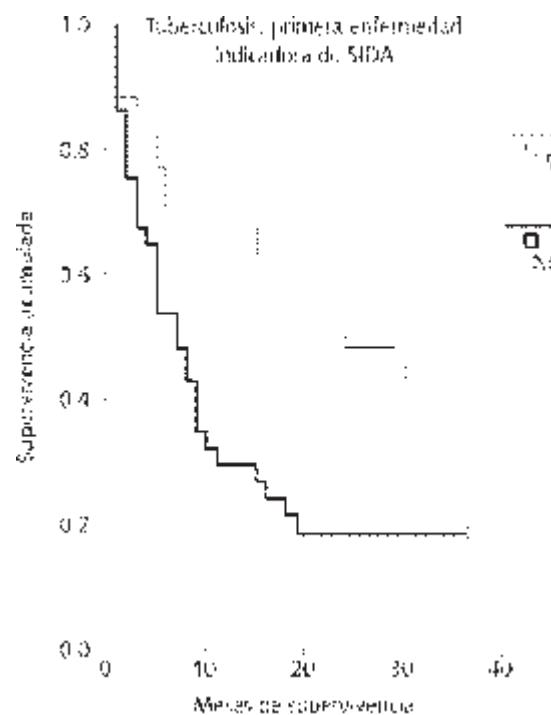
Tabla II. Resultados del análisis de múltiples variables de Cox en la predicción del riesgo de fallecimiento. Setenta y dos pacientes con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

Variable	Categoría de riesgo*	Riesgo de fallecer (Exp B)	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Estado clínico previo a la TB	Enfermo SIDA	0.4998	0.1311-1.9052	0.3097
Tuberculosis, primera enfermedad indicadora de SIDA	No	2.0416	0.5827-7.1531	0.2646
Recuento de linfocitos T CD4+	< 200 células	3.7096	1.4438-9.5312	0.0065
Episodio de candidiasis profunda previo a la TB	Sí	3.1564	1.3822-7.2076	0.0064
Baciloscoopia	Positiva	1.6210	0.9026-2.9113	0.1059
Prueba Mantoux	Anérgica	0.8722	0.3343-2.2755	0.7800

* Las categorías de referencia fueron: no-SIDA, TB primera enfermedad indicadora de SIDA, recuento de LTCD4+ > 200 células por mm³, no-episodio de candidiasis profunda, baciloscoopia negativa y Mantoux reactivo.

**Figura 1.** Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier. Setenta y dos pacientes con SIDA y TB. La Habana, Cuba.

vencia global de 10 meses (IC 4-16). En las Figuras 1-6, apreciamos la función de supervivencia global y las categorías de las variables seleccionadas. Los pacientes que no estaban definidos

**Figura 2.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier acorde con la variable: TB como primera enfermedad indicadora de SIDA. Setenta y dos pacientes con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

como enfermos SIDA antes del diagnóstico de TB ($p = 0.0134$), los que enfermaron con TB como primera condición indicadora de SIDA ($p = 0.0073$), los que no habían enfermado por can-

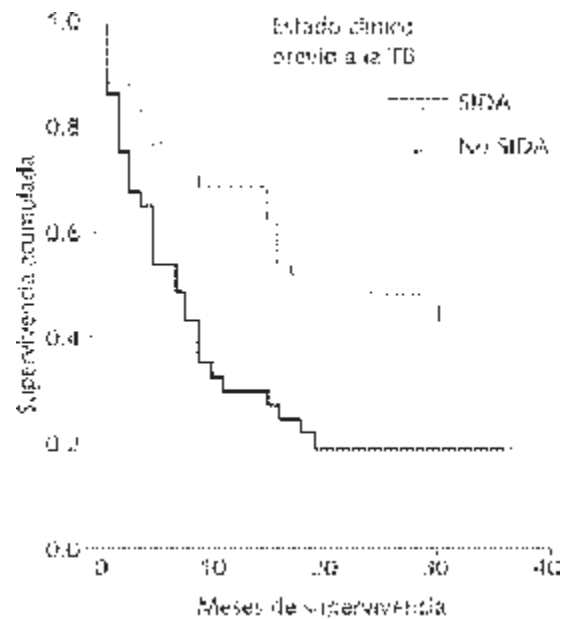


Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier acorde con la variable: estado clínico previo a la TB. Setenta y dos casos con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

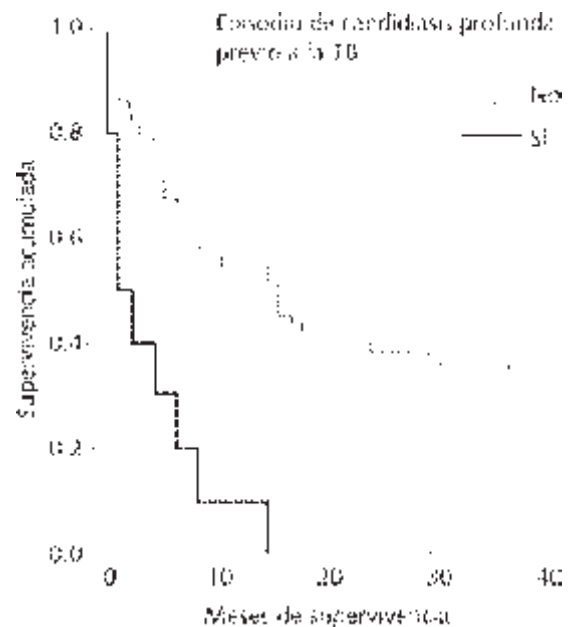


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier acorde con la variable: episodio de candidiasis profunda previo a la TB. Setenta y dos pacientes con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

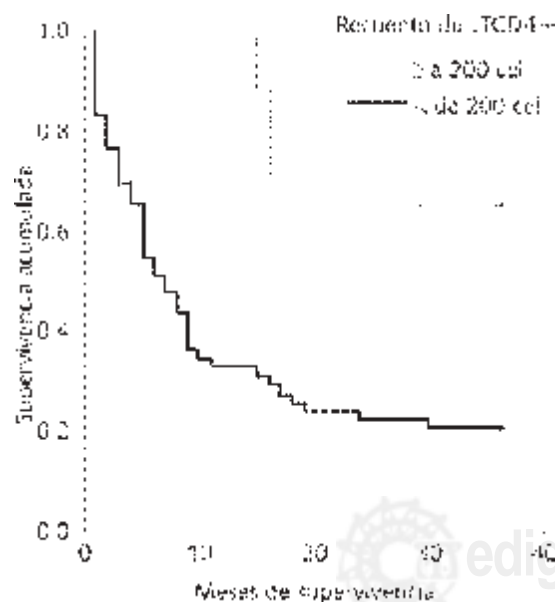


Figura 5. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier acorde con la variable: recuento de linfocitos T CD4+. Setenta y dos pacientes con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

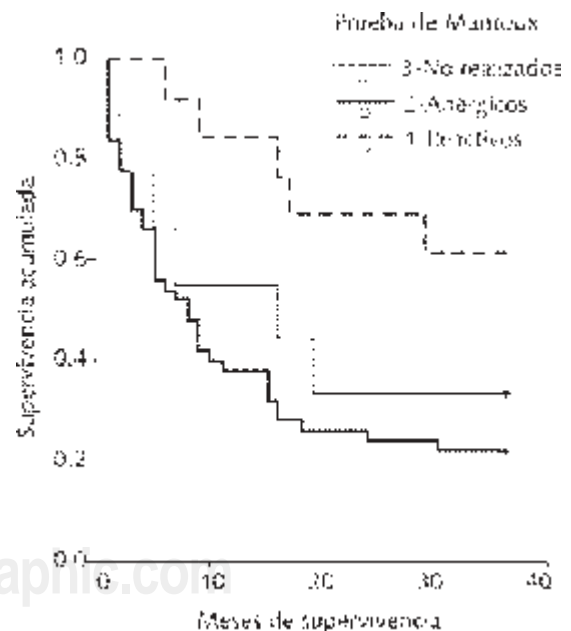


Figura 6. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier acorde con la variable: prueba de Mantoux. Setenta y dos pacientes con TB y SIDA. La Habana, Cuba.

didiasis profunda antes de la TB ($p = 0.0001$), aquellos que tenían un recuento de LTCD4+ > a 200 células por mm^3 en el diagnóstico de la TB ($p = 0.0002$), los que tuvieron baciloscofia negativa ($p = 0.0309$) y en los que la prueba de Mantoux resultó positiva ($p = 0.0166$); la distribución de la función de supervivencia fue significativamente superior, con respecto a las categorías de referencia.

Los resultados del análisis de múltiples variables de Cox se muestran en la Tabla II. Los casos con recuento de LTCD4+ < a 200 células tuvieron un riesgo de 3.7 para fallecer tres años después al diagnóstico de la TB ($p = 0.0065$). Este riesgo fue de 3.1 en los enfermos que padecieron candidiasis profunda antes de la TB ($p = 0.0064$).

DISCUSIÓN

Estas observaciones tuvieron lugar antes de que se generalizara la TARVAE a toda la población SIDA de Cuba, por lo que los resultados no se relacionan con las bondades de esta terapia. Al término del seguimiento, el 69.4% de los casos había fallecido; el 51.4% murió en el primer año del diagnóstico. Otros autores también señalan que más de la mitad de las muertes ocurren durante los primeros meses de tratamiento en los enfermos de TB y SIDA^{36,37}. En tres series de casos diagnosticados en 1993, 1995-1996 y luego de 1996, la supervivencia a tres años fue de 47, 72.6 y 84.6%, respectivamente²⁵. Otros más, estiman en 78% la probabilidad de sobrevivir al tercer año¹² y de 58% la supervivencia al año del diagnóstico de la TB²².

La TB en individuos con SIDA representa un factor de progresión y mortalidad, algunos indican hasta 40% de las muertes por SIDA atribuibles a la TB^{2,38}. Sin embargo, se plantea que el riesgo de muerte asociada con la TB no difiere de otras patologías oportunistas como el sarcoma de Kaposi, neumonía por *P. carinii*, candidiasis profunda y es menor con respecto a las neoplasias malignas relacionadas al SIDA³⁹.

La mediana de supervivencia de 10 meses, resulta inferior a la descrita por otras series (19 a 22 meses)^{21,22,40}. En nuestro contexto, ello pudo depender del deterioro inmunológico de los casos en la era pre TARVAE ya descrito^{27,29}. Es claro que la TB,

desde los primeros momentos de la epidemia en Cuba, se ha relacionado con grados extremos de compromiso de la inmunidad celular y deterioro clínico de los enfermos^{27,29}; varias publicaciones internacionales señalan esta relación^{2,25,41}.

Al comparar la distribución de la supervivencia por las categorías de las variables seleccionadas, observamos significativas diferencias dadas por una menor sobrevida en los enfermos de SIDA, los que no padecieron TB como primera condición indicadora de SIDA y los que tuvieron previamente candidiasis profunda. En Cuba, ya se ha descrito la elevada frecuencia de infecciones oportunistas en los enfermos de TB y SIDA^{28,29}. Series internacionales reportan asociación entre estas categorías y una pobre supervivencia en este grupo de individuos^{16,24,42}.

Se evidenció diferencia en la distribución de la supervivencia según las variables: recuento de LTCD4+, prueba de Mantoux y baciloscofia. Con relación a las dos primeras, la menor supervivencia se observó en los casos marcadamente inmunodeprimidos y en los anérgicos como ya se ha comunicado^{24,36}. El argumento va más allá de la situación clínica de los enfermos en el momento del diagnóstico, pues se conoce que el sinergismo entre ambas infecciones se traduce en la estimulación inmune con la producción desmedida de interleucinas como: IL-1, IL-6, TNF- α , etcétera; éstas potencian la replicación del VIH y la consecuente destrucción del sistema inmunológico con aceleración del curso clínico de la enfermedad^{2,12,20,23,25,43}. También se acepta que la infección por el *M. tuberculosis* es causa de depresión selectiva de LTCD4+, por lo que muchos aspectos clínicos y microbiológicos de la enfermedad tuberculosa se pueden justificar por esta disfunción de la inmunidad celular¹¹. Varios estudios concluyeron en asociar la anergia a la tuberculina con el riesgo de morir en enfermos de SIDA y TB^{2,16,25}, asociación que no se comprobó en el nuestro.

La supervivencia fue significativamente superior en los enfermos con baciloscofia negativa, aspecto controvertido en la literatura, donde la mayoría de los estudios muestran mal pronóstico en los casos sin comprobación microbiológica por la naturaleza paucibacilar de la TB en la inmunodepresión avanzada²; gran parte de los mismos,

proviene de países del África subsahariana, donde se ha descrito una sobremortalidad asociada con la TB que, lejos de depender de la enfermedad en sí, obedece a las múltiples causas de muerte asociadas al SIDA en estas regiones^{4,17,37}. Un estudio en España, no encontró diferencias en la supervivencia en relación con esta variable⁴³.

La supervivencia no tuvo que ver con las formas clínicas de la TB, aunque el 100% de los individuos con TB miliar había muerto al término del estudio. Un estudio reportó mejor supervivencia cuando la localización de la TB fue exclusivamente pulmonar⁴³; otro, la encontró menor cuando coexistieron las localizaciones pulmonar y extrapulmonar y esta última fue predictora de mortalidad⁴²⁻⁴⁴.

El análisis de riesgos proporcionales de Cox concluyó que la inmunodepresión severa (recuento de LTCD4+ < a 200 células) (RR = 3.70) y haber padecido candidiasis profunda antes de la TB (RR = 3.15), se asociaron de forma independiente con el riesgo de fallecer luego de tres años del diagnóstico de la TB. Hay consenso de que el grado de inmunosupresión es el predictor de supervivencia más importante en individuos con SIDA y TB, y que bajos recuentos de LTCD4+ se asocian con un aumento en la mortalidad^{2,23,24,37,40,42,43}. También la suficiencia de la inmunidad celular se ha considerado un factor de progresión y recurrencia en estos enfermos^{45,46} en estrecha relación con la aparición de infecciones oportunistas, causa y efecto del declinar inmunológico y clínico de los casos. Dos estudios del África subsahariana divergen de nuestras observaciones, pues reportaron menor supervivencia en los casos con TB y recuento de LTCD4+ > a 200 células^{16,47}; también se observó aumento de la mortalidad atribuible a la TB en los que no estaban definidos como SIDA antes de la misma⁴⁷. Tal disyuntiva pudiera indicar que el efecto de la TB sobre la progresión de la infección por el VIH, probablemente sea más nítido en los casos con inmunidad celular relativamente preservada y no en aquéllos con inmunodeficiencia avanzada^{12,16}.

CONCLUSIONES

Muchas de las observaciones de otros países no se pueden extrapolar al contexto cubano,

pues se derivan de regiones de elevada prevalencia de SIDA y TB y un panorama epidemiológico y social diferente; sin embargo, a los efectos de nuestra investigación y seguramente en los escenarios sin TARVAE, las infecciones oportunistas y el deterioro inmunológico en los individuos con SIDA y TB se relacionan con una menor supervivencia y un mayor riesgo de muerte.

REFERENCIAS*

1. *AIDS epidemic updated: December 2002*, Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, (UNAIDS) and World Health Organization;2002.
2. Narain JP, Lo YR. *Epidemiology of HIV-TB in Asia*. Indian J Med Res 2004;120:277-289.
3. Armas Pérez L, González Ochoa E. *Manejo de la tuberculosis en la República de Cuba*. Rev Cubana Med Trop 1998;50:150-158.
4. Reyes CA, Bouza JY. *La tuberculosis en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Panorámica desde la actual evidencia*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003;16:108-115.
5. Ferrari MJ. *Eleven million adults co-infected with AIDS, TB*. CMAJ 2004;171:437.
6. Srikantiah P, Charlebois E, Havlir DV. *Rapid increase in tuberculosis incidence soon after infection with HIV- a new twist in the twin epidemics*. J Infect Dis 2005;191:147-149.
7. Punnotok J, Shaffer N, Naiwatanakul T, et al. *Human immunodeficiency virus-related tuberculosis and primary drug resistance in Bangkok, Thailand*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:537-543.
8. Grant AD, De Cock KM. *ABC of AIDS. HIV infection and AIDS in the developing world*. BMJ 2001;322: 1475-1478.
9. Currie CS, Williams BG, Cheng RC, Dye C. *Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure?* AIDS 2003;17:2501-2508.
10. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. *Tuberculosis*. Lancet 2003;362:887-899.
11. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, de Cock KM. *Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology*. AIDS 1999;13:1159-1164.
12. Manas E, Pulido F, Pena JM, et al. *Impact of tuberculosis on the course of HIV- infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count*. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:451-457.
13. Cassol E, Page T, Mosam A, et al. *Therapeutic response of HIV-1 subtype C in African patients coinfectd with either Mycobacterium tuberculosis or human herpesvirus-8*. J Infect Dis 2005;191:324-332.
14. Wiercinska-Drapalo A, Prokopowicz D. *Tuberculosis in HIV-infected patients*. HIV AIDS Rev 2003;2:2-5.
15. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. *How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to in-*

- crease? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191:150-158.
16. Whalen CC, Nsubuga P, Okwera A, et al. *Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda.* *AIDS* 2000;14:1219-1228.
 17. Colebunders R, Bastian I. *A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis.* *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:97-107.
 18. Carvalho AC, Nunes ZB, Martins M, et al. *Clinical presentation and survival of smear-positive pulmonary tuberculosis patients of a university general hospital in a developing country.* *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:1225-1230.
 19. Perneger TV, Sudre P, Lundgren JD, Hirschel B. *Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years.* *BMJ* 1995;311:1468-1471.
 20. Petrukevitch A, Del Amo J, Phillips AN, et al. *Disease progression and survival following specific AIDS-defining conditions: a retrospective cohort study of 2048 HIV-infected persons in London.* *AIDS* 1998;12:1007-1013.
 21. Mocroft AJ, Lundgren JD, d'Armino Monforte A, et al. *Survival of AIDS patients according to type of AIDS-defining event.* *Int J Epidemiol* 1997;26:400-407.
 22. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, et al. *Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000.* *Clin Infect Dis* 2002;34:1002-1007.
 23. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. *Improved outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy.* *AIDS* 2003;17:2615-2622.
 24. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. *Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:326-331.
 25. Garcia de Olalla P, Martinez-Gonzalez MA, Cayla JA, et al. *Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients.* *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:1051-1057.
 26. MINSAP. *Dirección Nacional de Estadísticas. Cua-dro Epidemiológico Nacional, Cuba, 2002.*
 27. Reyes CA, Díaz JM, Pérez RA, Bouza JY. *Factores asociados con la presencia de tuberculosis en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Cuba.* *Rev Panam Salud Publica* 2004;15:341-347.
 28. Díaz JM, González NI, Saladrías SC, Pérez ÁJ, Millán MJC, Valdivia ÁJA. *Coinfección HIV/TB en Cuba.* *Rev Cubana Med Trop* 1996;48:214-217.
 29. Reyes CA, Díaz JM, Pérez RA. *Tuberculosis y SIDA: Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en 72 enfermos cubanos.* *Rev Cubana Med Trop* 2004;56:35-41.
 30. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr, Pape JW. *Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV -1- infected individuals: a randomized trial.* *Lancet* 2000;356:1470-1474.
 31. Dotres MC, Pérez GR, Santín PM, Marrero FA, editores. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.* La Habana: Ciencias Médicas;1999.p.15,72-73.
 32. Center for Disease Control. *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.* *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
 33. Canueto QJ, Bascuñana QA, Vergara de Campos A, et al. *Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar/diseñada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz.* *Rev Clin Esp* 1994;194:87-97.
 34. American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-S247.
 35. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing.* WHO Report 2004. Geneva, Switzerland.
 36. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC. *Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy.* *J Infect Dis* 2004;190:1670-1676.
 37. Mukadi YD, Maher D, Harries A. *Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in Sub-Saharan Africa.* *AIDS* 2001;15:143-152.
 38. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic.* *Arch Intern Med* 2003;163:1009-1021.
 39. Del Amo J, Perez-Hoyos S, Hernandez Aguado I, Díez M, Castilla J, Porter K. *Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well-documented time of HIV seroconversion.* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:184-190.
 40. Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, Greenberg B, Klein RS. *A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival.* *Clin Infect Dis* 1997; 24:661-668.
- * Las personas interesadas en el resto de la bibliografía, 47 en total, favor de solicitarlos al correo electrónico del autor.

Correspondencia:

Dr. Andrés Reyes Corcho.
Especialista de segundo grado en
Medicina Interna. Master en
Infectología Clínica. Departamento
de Infeccioso. Servicio de Medicina
Interna del Hospital General
Universitario "Dr. Gustavo
Aldereguía Lima". Cienfuegos. Cuba.
Dirección particular: Calle Lombart
Núm. 9, entre Vila y Cienfuegos,
Cumanayagua, Cienfuegos, Cuba.
Correo electrónico:
andresrc@cmy.cfg.sld.cu;
anitasrb2000@yahoo.es;
areyes@fcee.ucf.edu.cu