

**“EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA PREVENTIVA CONTRA LA TUBERCULOSIS
EN PACIENTES CON SIDA”**

MAURICIO CARDONA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MANIZALES

MAESTRIA SALUD PUBLICA

CUARTA COHORTE

Pereira, Julio 27 del 2016

**“EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA PREVENTIVA CONTRA LA TUBERCULOSIS
EN PACIENTES CON SIDA**

MAURICIO CARDONA, MD.

**INFORME FINAL PARA OPTAR AL TITULO DE
MAGISTER EN SALUD PUBLICA**

ASESORES

DORA CARDONA RIVAS , MSc, PHD

RICARDO ARTURO MARTINEZ GARCIA, MD, MSc, PHD(c)

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MANIZALES

MAESTRIA SALUD PUBLICA

CUARTA COHORTE

Pereira, Julio 27 del 2016

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4. REFERENTE TEORICO

5. HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS NULA

5.2 HIPÓTESIS ALTERNA

6 DIAGRAMA DE VARIABLES

6.1 TABLA DE VARIABLES

7. METODOLOGÍA

7.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

7.2 TIPO DE ESTUDIO

7.3 POBLACIÓN: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

7.3.1 POBLACIÓN

7.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

7.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

7.4 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

7.5 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

7.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y EPIDEMIOLOGICO

8. ASPECTOS ÉTICOS

9. RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

9.3 CARACTERÍSTICAS EN MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA
POBLACIÓN

9.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA OCURRENCIA DEL EVENTO

9.5 ANALISIS BIVARIADO

9.6 REGRESIÓN LOGÍSTICA

10. DISCUSIÓN

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

12. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Al ser la enfermedad tuberculosa la entidad oportunista más prevalente en pacientes inmunocomprometidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la principal causa de mortalidad, se hace necesario instaurar medidas preventivas que disminuyan su potencial aparición. El problema se plantea por la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de Infección latente tuberculosa (ILTb) en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200, diagnóstico requerido para inicio de profilaxis.

Tras la realización de estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo se pretende establecer el efecto protector de la isoniacida profiláctica en pacientes con bajos recuentos de CD4 y ausencia en confirmación diagnóstica de ILTB. La cohorte expuesta (n: 264) se integró por pacientes que recibieron terapia profiláctica mientras que a quienes no se ofertó la terapia preventiva integraron la cohorte no expuesta (n: 198). El seguimiento se realizó por 30 meses siendo la variable desenlace a establecer la presencia de Enfermedad tuberculosa activa.

La presente investigación trata de un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con VIH y recuentos de CD4 inferior a 200, suministrando isoniacida profiláctica a uno de los grupos y buscando durante seguimiento la presencia de Enfermedad tuberculosa (ET) como complicación

De un total de 462 pacientes que fueron evaluados en ambas cohortes (264 en el grupo con profilaxis). Se documentó ET en 6.8 % de los pacientes expuestos a profilaxis y en 19% de quienes no la recibieron RR: 0.29 IC 0.29 – 0.54 p 0.000

Al ser la ET la principal causa de morbimortalidad en pacientes con VIH, se hace necesario medidas preventivas como la prescripción de isoniacida por su claro beneficio y sin establecer el diagnóstico de ILTB debido a la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Being Tuberculous disease the most prevalent opportunist etiology in immunocompromised patients by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and the main death cause, makes indispensable to establish preventive measures it's potencial occurrence. The current proyect arises from the low tests sensibility used for the Latent Tuberculous Infection (LTBI) in patients with CD4 counts less than 200, requiered diagnosis for the prophylaxis begininig.

It's pretended with the present research, to stablish prophylactic Isoniazide protector effect in low CD4 count patients in an independent way to confirm LTBI through diagnosis tests.

The concern of the present investigation is about a retrospective cohort study in HIV patients and CD4 count less than 200, providing prophylactic Isoniazide to one group and looking for the Tuberculous Disease (TD) presence as a complication.

From a 462 total patients evaluated in both cohorts (264 in the prophylaxis group). TD was documented in 6.8% of prophylaxis exposed patients and 19% of the ones who didn't receive it. RR: 0.29 IC 0.29 - 0.54 p 0.000

Being TD the main morbidity and mortality cause in HIV patients, preventive measurements are necessary as Isoniazide prescription acording to it's great

advantages without establishing the LTBI diagnosis according to the low test sensitivity.

Palabras clave: Profilaxis, Infección latente tuberculosa, Tuberculosis.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección latente tuberculosa (ILTB) se define como la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* (MT) en el ser humano de una manera intracelular pero sin que existan signos o síntomas propios de enfermedad tuberculosa activa (TB) como alzas térmicas, escalofríos, tos seca o productiva, hemoptisis, pérdida de peso, entre otros (signos y síntomas relacionados con el órgano o sistema comprometido) (1,2).

Ante competencia del sistema inmunológico el riesgo que un paciente con ILTB desarrolle TB activa se estima en 10 % durante el resto de su vida y los protocolos actuales no exigen la utilización de medicación preventiva o profiláctica para tal fin. Contrariamente, los pacientes inmunocomprometidos por el VIH y presencia de ILTB tienen un riesgo de desarrollar TB activa que alcanza el 10% durante cada año, siendo necesario direccionar tratamiento profiláctico con fármacos como la isoniácida buscando prevenir el desarrollo de TB (3).

El diagnóstico de ILTB se establece bien sea mediante la realización de la prueba tuberculínica (PPD o Test de Mantoux) o por la prueba de IGRA (Interferon gamma reléase assay). La PPD es una prueba que de ser positiva (induración dérmica superior a 5 mm) establece la presencia de hipersensibilidad retardada

como respuesta del sistema inmunológico al enfrentarse al MT por la presencia de ILTB. Mediante IGRA se realiza cuantificación en sangre periférica del interferón gamma producido por células mononucleares como macrófagos, test que de ser positivo establece el diagnostico de ILTB (3,4).

Al ser PPD e IGRA pruebas que miden hipersensibilidad retardada al estímulo antigénico generado por MT, se requiere una adecuada competencia del sistema inmunológico para reportar valores positivos en caso que el paciente presente ILTB. En pacientes infectados por el VIH la sensibilidad de ambos test diagnósticos está directamente relacionados con la competencia del sistema inmune, (competencia que se ve reflejada en el valor de CD4) y es así como la sensibilidad alcanza cifras de hasta 90% en enfermos con cifras mayores a 200 y disminuye a 50 y 25 % respectivamente ante recuentos inferiores a 100 y 50 CD4. (5,6)

La situación es preocupante si se tiene en cuenta que los protocolos actuales para el manejo profiláctico con fármacos como la isoniacida en pacientes infectados por el VIH señalan la necesidad de obtener positividad en uno de los test diagnósticos para ILTB (PPD o IGRA). Esta situación obliga a replantear si es prudente el no ofertar terapia farmacológica preventiva en contra de la enfermedad oportunista más prevalente en pacientes con VIH, solo por la negatividad de pruebas con una muy pobre sensibilidad diagnostica (7,8).

La TB activa es la enfermedad oportunista más prevalente en pacientes infectados por el VIH y su principal causa de morbilidad con frecuencia de presentación que depende del estado inmune de cada paciente. La condición inmunológica de los enfermos infectados por VIH está relacionada con el recuento de CD4, es así como en las fases iniciales del inmunocompromiso el recuento celular presenta valores de CD4 entre 750 y 1200 (valores considerados como normales) disminuyendo progresivamente a medida que pasa el tiempo de infección y alcanzando valores muy bajos en las fases avanzadas de la enfermedad (4) .

Si bien la TB en los pacientes infectados por VIH se puede presentar con recuentos de CD4 elevados (cifra superior a 500) su incidencia es mayor (7.5 veces más frecuente) en pacientes en fase SIDA de la enfermedad (recuento inferior a 200 CD4), condición en la que es fundamental tomar medidas preventivas direccionadas en contra de la aparición de TB activa (6,7).

Ante lo previamente planteado se hace necesario redireccionar la conducta profiláctica antituberculosa en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200, valores en los que la muy pobre sensibilidad de ambos test diagnósticos genera que no se instauren las medidas preventivas necesarias.

2. JUSTIFICACIÓN

La medida preventiva más adecuada en contra del desarrollo de TB activa es la profilaxis farmacológica con medicamentos como la isoniacida, fármaco que es ofertado a los pacientes una vez se establece el diagnóstico de ILTB bien sea mediante positividad de PPD o IGRA. Sin embargo debido a que la sensibilidad de ambos test diagnósticos está directamente relacionada con el valor de CD4 en el momento de su realización, la oferta profiláctica no tendría por qué estar condicionada a la positividad de estas pruebas en pacientes portadores del VIH con valores inferiores a 200 CD4.

La situación es preocupante si se tiene en cuenta la fase avanzada de la enfermedad (bajos conteos de CD4) en la que son atendidos la mayor parte de los pacientes infectados por el VIH que ingresan a los centros prestadores de salud en el territorio colombiano. Uno de estos centros es el Grupo VIHDA, grupo para la atención integral de los pacientes portadores del VIH y con sede en la ciudad de Pereira que atiende población remitida de los departamentos de Caldas, Quindío, Risaralda, Norte del Valle y Sur del Choco.

Si bien el grupo VIHDA oferta una atención integral a los pacientes infectados por VIH pertenecientes a las aseguradoras con las que tiene contratación directa, siendo el responsable de instaurar pautas tanto de tratamiento como de prevención, también presta servicios a otras entidades solo ofertando la consulta

de infectología siendo estas entidades las responsables y encargadas del manejo integral de cada uno de sus usuarios, es decir desde la consulta externa de infectología el GRUPO VIHDA realiza las recomendaciones, pero las diferentes aseguradoras son libres o no de acatarlas.

Acorde a datos aportados desde la dirección científica del Grupo VIHDA el promedio en el valor de CD4 de los pacientes atendidos por primera vez es de 135, siendo la TB activa la enfermedad oportunista más frecuente con una incidencia de 21.5% y sin que fuese prescrito profilaxis previa con fármacos como isoniacida debido a la negatividad de PPD (justificada en la normatividad protocolaria de no prescripción profiláctica con PPD o IGRA negativos).

La pobre sensibilidad de los test diagnósticos (PPD e IGRA) sumado a la elevada incidencia de TB (entidad generadora de altos costos económicos, sociales y de salud pública) justificaron en junio del año 2010, la protocolización direccionada desde el servicio de infectología del Grupo VIHDA, de iniciar terapia preventiva con isoniacida, en forma independiente a la no realización de dichas pruebas en pacientes con recuentos de CD4 inferior a 200.

Por medio del presente trabajo de investigación se pretende establecer la efectividad de la profilaxis farmacológica en pacientes en los que no se puede comprobar la presencia de ILTB al compararse con un grupo de pacientes en los que la terapia profiláctica solo es autorizada ante positividad bien sea de PPD o de IGRA.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con VIH y valores de CD4 inferiores a 200 que recibieron isoniacida preventiva a pesar de ausencia de pruebas que confirmen la presencia de ILTB, ¿cuál es el riesgo de adquirir TB activa al compararse con aquellos pacientes cuya profilaxis depende de la positividad de PPD o de IGRA?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar el riesgo de desarrollar TB en los pacientes infectados por el VIH y recuento de CD4 inferior a 200 en los enfermos atendidos por el grupo VIHDA entre Junio del año 2010 y Junio del año 2012 que recibieron profilaxis con isoniacida a pesar de ausencia de confirmación de ILTB.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1. Describir las características sociodemográficas y clínicas, tanto de los pacientes que recibieron, como de aquellos a los que no fue ofertada la terapia profiláctica con isoniacida.

3.2.2. Determinar la incidencia de TB en los pacientes que recibieron profilaxis con isoniacida comparado con los que no la recibieron.

3.2.3. Determinar el beneficio del control virológico y valor de CD4 para el desarrollo de TB en ambos grupos.

4. REFERENTE TEÓRICO

Se prevé que de los cerca de 40 millones de pacientes que son portadores del VIH en el mundo, la tercera parte está coinfectada por el MT y de estos el 10% presentará cada año TB activa como complicación después del diagnóstico de ILTB en caso que no se instauren medidas profilácticas (7,8).

En los pacientes con Inmunocompromiso como el aportado por el VIH, la respuesta defensiva de hipersensibilidad es pobre y la reacción tisular no específica, lo que permite la proliferación del bacilo tuberculoso muy pobremente controlado por los mecanismos de defensa, esto lleva a que el curso de la TB sea rápidamente progresivo, evolucionando con mayor frecuencia hacia formas invasivas, diseminadas y de mayor carga bacteriana, lo que confiere elevada mortalidad y riesgo de transmisión a la comunidad (9).

La TB se considera uno de los prototipos de infección en la cual la respuesta inmune de tipo celular es clave para su adecuado control y ante la primo infección (como ocurre en el caso de ILTB) el rol de la población de linfocitos CD4 es fundamental para reconocer los antígenos del MT, llevando a activación, proliferación y reclutamiento de macrófagos encargados del control inicial o ser la primera línea de defensa en contra del desarrollo de TB activa gracias a la confluencia y coordinación de linfocitos, macrófagos, fibroblastos y otras células que mediante la formación de granulomas no permiten el desarrollo de la enfermedad activa (10).

Por otra parte el mantenimiento e integridad de los mecanismos de defensa luego del desarrollo de ILTB requiere de vigilancia constante por parte del sistema inmunológico representado por linfocitos CD4 ya que en los tejidos persisten por años bacilos de Koch viables con posibilidad de reactivación y posterior desarrollo de enfermedad activa (11,12).

Ante la presencia del MT en un individuo inmunocompetente se activan mecanismos de defensa con la participación fundamental de linfocitos CD4, macrófagos e interleuquinas, llevado al control de la infección por la proliferación de células epitelioides, gigantes y multinucleadas que mediante la formación de granulomas ejercen un control o barrera que evita que el MT progrese y se disemine, mecanismos defensivos que al estar debilitados en pacientes inmunocomprometidos ocasionan el fácil desarrollo de TB activa (12).

La PPD es la prueba más ampliamente usada en el mundo para el diagnóstico de ILTB y mediante la lectura de induración intradérmica tras la aplicación de antígenos externos del MT permite establecer si el individuo presenta o no ILTB.

Desafortunadamente la sensibilidad de la prueba está directamente relacionada con la integridad del sistema inmunológico y del recuento de CD4 y si bien en pacientes inmunocompetentes esta sensibilidad alcanza cifras de 90%, disminuye hasta 27% en enfermos infectados por el VIH y con recuentos celulares inferiores a 200 (13,14).

La alternativa señalada a la realización de la PPD es la de IGRA y se fundamenta en la medición sérica de interferón gamma tras poner en contacto el suero obtenido del paciente con elementos antigénicos externos micobacterianos.

Si bien esta prueba tiene la gran ventaja de no ser necesaria una segunda visita del paciente para su lectura como ocurre tras la aplicación de PPD, no supera la sensibilidad de la prueba tuberculina en pacientes inmunocomprometidos y no se vislumbra como el método para el diagnóstico de ILTB en pacientes con notoria depleción celular o bajos recuentos de CD4 (14).

Los protocolos de manejo establecen la necesidad de ofertar medidas profilácticas como la isoniacida en pacientes infectados por el VIH una vez se haya realizado el diagnóstico de ILTB bien sea mediante PPD o por IGRA, pero cabe la pregunta ¿qué debe hacerse con aquellos enfermos con bajos recuentos CD4 en los que no se puede realizar el diagnóstico por la muy baja sensibilidad y rendimiento de estas pruebas?

Las pautas actuales establecen que en pacientes con recuentos superiores a 200 CD4 y negatividad en las pruebas diagnósticas para ILTB no se debe ofrecer prescripción profiláctica antituberculosa, mientras que en pacientes con depleción inmunológica (valores de CD4 inferiores a 200) se realicen dichas pruebas una vez exista recuperación celular tras el inicio de la terapia antirretroviral; sin embargo la situación es mucho más compleja si se tiene en cuenta que la TB activa se presenta hasta en 75% de pacientes con depleción inmunológica y que

el ascenso en el recuento de CD4 no está relacionado exclusivamente con el inicio de HAART(15,16).

Si bien el inicio de HAART es piedra angular para la recuperación inmunológica, el éxito tras su prescripción depende de variables como selección de esquemas antivirales potentes guiados por genotipos o test de resistencia, programas de adherencia y seguimiento de pacientes, continuidad y garantía en atención médica, situación que se cumple solo en forma parcial en países con bajo desarrollo económico, en los que la demora en ofrecer tratamiento óptimo y efectivo es frecuente (17,18).

Tras el inicio de HAART se esperaría una recuperación en el valor de CD4 entre 100 y 150 células por año, cifra bastante lejana en lugares con escasa atención donde el recuento puede ascender solo a 30 células por año hasta en el 40% de la población comprometida por el VIH, finalmente en países pobres se debe de ser mencionado el diagnóstico tardío de infección por VIH y por ende bajos recuentos celulares lo que contrasta con diagnóstico rápido en países industrializados (con promedio celular de 375 CD4 al momento de la primera consulta) (18, 19,20).

5. HIPÓTESIS

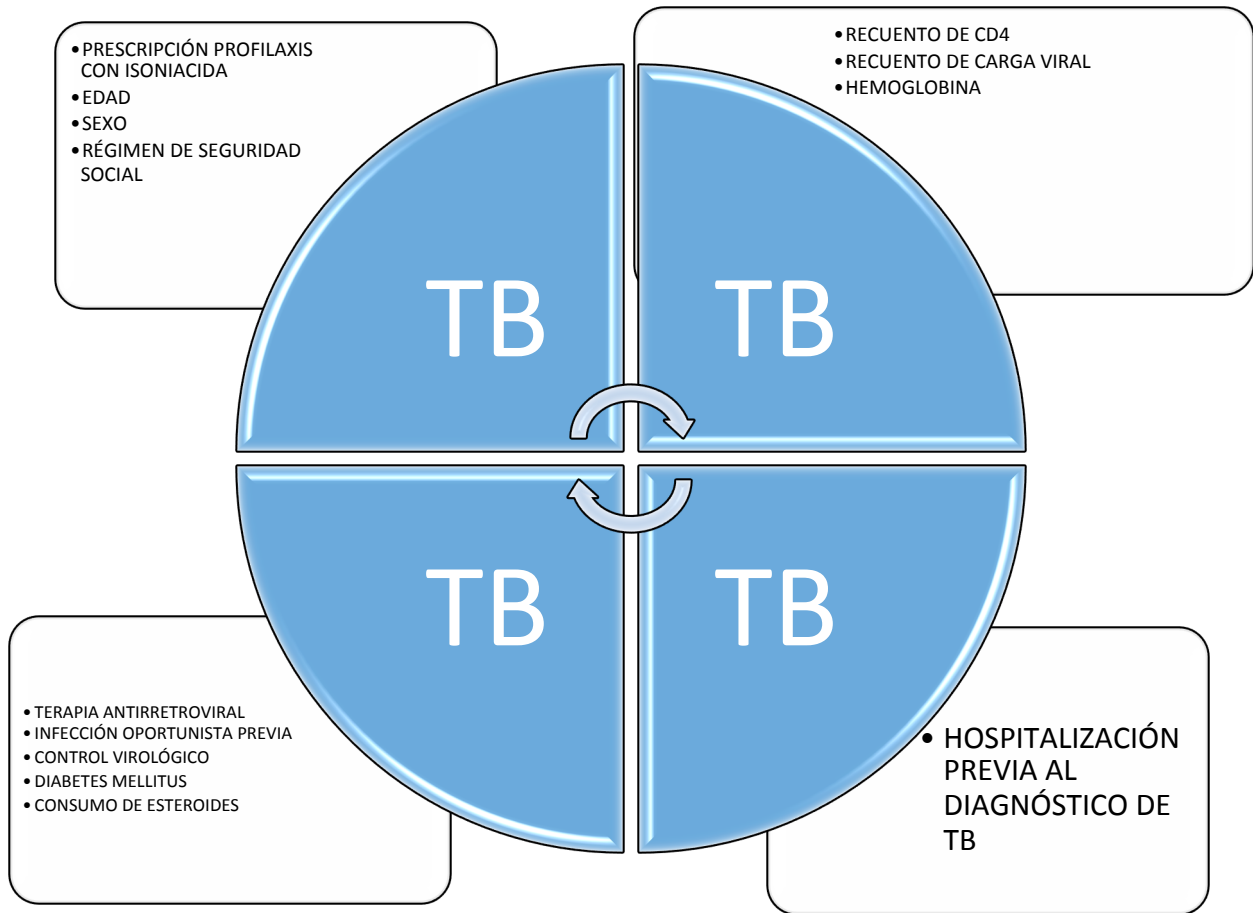
5.1 HIPÓTESIS NULA

En pacientes infectados por el VIH y recuento de CD4 inferior a 200 que reciben profilaxis con isoniacida a pesar de ausencia de confirmación de ILTB, no existe asociación entre dicha profilaxis y la incidencia de TB.

5.2 HIPOTESIS ALTERNA

En pacientes infectados por el VIH y recuento de CD4 inferior a 200 que reciben terapia profiláctica con isoniacida a pesar de ausencia de confirmación de ILTB existe asociación entre dicha profilaxis y la incidencia de TB.

6. DIAGRAMA DE VARIABLES



6.1 TABLA DE LAS VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	CATEGORIA O VALORES
Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	Razón	Años	Al ser categorizada quedara así: 1 < 50 años; 2 > de 50 años.
Sexo	Identidad de genero	Cualitativa	Nominal	Masculino - Femenino	
Régimen de Seguridad social	Afilación sistema de salud	Cualitativa	Nominal	Subsidiado	Subsidiado
				Contributivo	Contributivo
Enfermedad tuberculosa activa	Desarrollo de TB durante el seguimiento	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Terapia antirretroviral(HAART)	Consumo de antirretrovirales	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Prescripción profiláctica con Isoniacida	Consumo de Isoniacida 300 mg día por periodo no inferior a 9 meses	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Recuento de CD4	Valor absoluto en número de CD4	Cuantitativa	Razón		Al ser categorizada quedara así: 1= < de 100 copias; 2 > a 100
Hemoglobina	Proteína que trasporta oxígeno a tejidos	Cuantitativa	Razón	gr/dl	Al ser categorizada quedara así: 1 < de 10 gr/dl; 2 mayor de 10 gr/dl
Control carga viral al final del seguimiento	Valor de carga viral < a 400 copias por ml	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Consumo de esteroides	Dosis superior a 15 mg por más de 30 días	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Diabetes Mellitus	Glicemia en ayunas superior a 126 mg/dl o postprandial superior a 200 mg/dl	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Hospitalización previa al diagnóstico de TB	Requerimiento de hospitalización en los 6 meses previos al diagnóstico de TB	Cualitativa	Nominal		Sí
					No
Infección oportunista previa diferente a TB activa	Diagnóstico clínico o microbiológico previo	Cualitativa	Nominal		Sí
					No

7. METODOLOGÍA

7.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Cuantitativo, teniendo en cuenta que mediante la recolección de datos pretende probar hipótesis, basado en la medición numérica y en el análisis estadístico.

7.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte fija, retrospectiva, pues tomará pacientes desde junio del año 2010 hasta junio del año 2012.

La **cohorte expuesta** la conformaron pacientes inmunocomprometidos por el VIH quienes fueron atendidos de una manera INTEGRAL y TOTAL por el GRUPO VIHDA en el periodo de tiempo ya señalado. De acuerdo a direccionamiento establecido por el servicio de infectología del GRUPO VIHDA se dio inicio de profilaxis antituberculosa en forma independiente a la no realización PPD o IGRA. La profilaxis se realizó con isoniacida a dosis de 300 mg cada día por periodo no inferior a 9 meses.

La **cohorte no expuesta** la integraron pacientes con VIH atendidos por el GRUPO VIHDA solo bajo la modalidad de interconsulta por el servicio de infectología pero cuyo direccionamiento y lineamiento de manejo estaba bajo la responsabilidad de

otras instituciones prestadoras de salud (IPSs). Fueron pacientes atendidos durante el mismo periodo de tiempo de la cohorte expuesta y a cuales no se les suministró profilaxis antituberculosa debido a negatividad de PPD.

El seguimiento se realizó observando el comportamiento clínico, microbiológico y radiográfico presentado por los pacientes de ambas cohortes desde junio del año 2012 hasta enero del año 2015, facilitándose por la valoración que durante al menos cada 3 meses deben de recibir estos pacientes por un servicio de infectología.

7.3 POBLACIÓN; CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

7.3.1 POBLACIÓN

La cohorte de pacientes expuestos estuvo conformada por 264 pacientes mientras que la cohorte de no expuestos por 198, en total son 462 pacientes en ambas cohortes.

Teniendo en cuenta que la protección estimada por la terapia profiláctica antituberculosa en pacientes inmunocomprometidos por el VIH puede estar entre 25 y 50% y que la presencia de TB puede aparecer hasta en 60% de la población no expuesta a las medidas preventivas el cálculo de tamaño de muestra buscando una potencia de 80 y una sensibilidad de 95 nos permite establecer el número de pacientes de ambas cohortes como suficiente para llevar a cabo el presente

trabajo de investigación.

7.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en el presente estudio a todos los pacientes inmunocomprometidos por el VIH, con recuentos de CD4 inferior a 200, mayores de 18 años y atendidos durante el tiempo ya señalado por el GRUPO VIHDA.

7.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia al inicio de la profilaxis de alzas térmicas, tos o síntomas respiratorios.
2. Presencia de cambios en la radiografía de tórax como cavernas, infiltrados intersticiales, complejo ganglionar mediastinal, patrón miliar o derrame pleural.
3. Presencia de ascitis determinada por criterios clínicos.
4. Presencia de cambios cognitivos asociados a pleocitosis linfocitaria o hipoglucorraquia tras realización de punción lumbar, que solo se realiza a enfermos con cambios cognitivos.
5. Anemización no atribuida a replicación del VIH o a toxicidad medicamentosa por fármacos como la zidovudina (fármaco que hace parte de tratamiento antirretroviral en algunos pacientes).
6. Incremento no explicado en el valor de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) al considerar a dicha enzima como marcador predictor inespecífico de presencia de enfermedad oportunista como la TB.

7. Diagnóstico establecido de TB activa al momento del ingreso.
8. Contacto previo establecido y documentado con pacientes que presentasen TB por baciloscopia.
9. Incremento de enzimas hepáticas más de tres veces el valor normal durante el inicio de la profilaxis y atribuidos a toxicidad.
10. Evidencia de neuropatía periférica atribuida a isoniacida preventiva.
11. Diagnóstico de TB activa o presencia de sintomatología sugestiva de la misma durante los primeros 30 días de la profilaxis, al considerarse que esta complicación estaba desde el inicio de la profilaxis y no fue diagnosticada.
12. Irregularidades en el suministro de la profilaxis.

7.4 TÉCNICAS DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

La información se obtuvo de fuentes secundarias mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes entendidos por el GRUPO VIHDA, esta información fue recolectada tras la respectiva autorización por el comité de ética y de historias clínicas.

7.5 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

El control de los **sesgos de selección** se realizó ajustado a los criterios fijos de inclusión y de exclusión previamente referidos, al pretender no considerar a ningún paciente con sospecha o confirmación de TB activa, que lleven a la selección de

pacientes con inadecuado diagnóstico en los que lógicamente no existe acción preventiva por la profilaxis.

Para el control de los **sesgos de información** se consideró:

1. La positividad de las baciloscopias durante el seguimiento se correlacionó con el respectivo cultivo o pruebas moleculares, al considerar que una baciloscopia positiva puede ser también secundaria a presencia de micobacterias no tuberculosas.
2. El control de los **sesgos de confusión** se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística.

7.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y EPIDEMIOLOGICO

Primero se procedió a la respectiva codificación de las variables. Posteriormente se realizó la limpieza de la base de datos llevándola en forma inicial al programa Excel de Office 2007, donde una vez que se capturó en su totalidad, se exportó al programa estadístico SPSS versión 20 ®.

El respectivo plan de análisis se planteó partiendo de los objetivos señalados en el presente trabajo. Para dar cumplimiento al objetivo de describir las características socio demográfico y clínico de la población de estudio se llevó a cabo el respectivo análisis univariado, distribuyendo las variables a acorde a su naturaleza y nivel de medición, es así como se señalaron las frecuencias absolutas y relativas de la variable sexo y del régimen de salud de la totalidad de la población. Con respecto

a la variable edad esta se describió mediante mediana y rangos intercuartílicos, al no ser comprobado el supuesto de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En vista de la ausencia de distribución normal en ambas variables cuantitativas (edad y conteo de CD4), estas debieron ser categorizadas para ser ingresadas en forma posterior en el modelo de regresión logística, modelo que exige normalidad en las variables continuas.

Buscando fundamentar los objetivos mediante los que se pretendieron determinar los factores protectores para el posterior desarrollo de enfermedad tuberculosa y partiendo de la variable dependiente TB de naturaleza cualitativa dicotómica, se realizó el respectivo análisis bivariado utilizando bien fuese la prueba chi cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher, cuando así se requirió en las tablas de contingencia. Las pruebas estadísticas utilizadas dependieron de las características de las variables. Teniendo en cuenta que la variable dependiente: TB activa es de naturaleza cualitativa, se utilizó prueba de chi cuadrado cuando esta se enfrentó bien sea con variables cualitativas como sexo, régimen de seguridad social, diabetes mellitus, infección oportunista previa diferente a TB, consumo de esteroides, tratamiento antirretroviral, control virológico al momento del diagnóstico de TB, y prescripción de isoniacida profiláctica o con variables de naturaleza inicial cuantitativa que fue necesario categorizar, bien fuese por su no

distribución normal (condición requerida en la regresión logística) o por no perder su esencia al agruparlas en valores predeterminados como: edad, recuento de CD4 y de carga viral.

Posteriormente con el análisis multivariado se pretendió llegar al objetivo de estimar el riesgo de desarrollar TB en los pacientes infectados por el VIH y recuento de CD4 inferior a 200 en los enfermos atendidos por el GRUPO VIHDA entre junio del año 2010 y junio del año 2012 que recibieron profilaxis con isoniacida a pesar de ausencia de confirmación ILTB y por ser la variable dependiente (TB activa) de naturaleza cualitativa se aplicó una regresión logística, para dar respuesta no solo al objetivo general sino también a los objetivos específicos.

Los criterios de inclusión de una variable en el análisis multivariado fueron:

1. Presentar en el análisis bivariado una p menor 0,25 (criterio de Hosmer Lemeshow). Este es un criterio de bondad de ajuste en el modelo propuesto (regresión logística) que pretende comprobar si el modelo puede explicar lo que se observa, mediante este elemento estadístico se evalúa la distancia entre un observado y un esperado.
2. Presentar un interés intrínseco por existir evidencia o plausibilidad biológica

Se estimó el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) al 95% para cada una de las variables de exposición a estudiar, ajustando mediante cada una de las variables confusoras.

Para evaluar la capacidad predictiva y validez del modelo elaborado a partir de aquellos factores de riesgo que resultaron ser independientes, se analizó la discriminación del mismo utilizando el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

8. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación cumple con la Resolución 8430 de 1993, teniendo presente los criterios de la investigación en seres humanos, descrita en el capítulo I.

En esta investigación prevalece el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos como se menciona en el artículo 5.

Como reza en los artículos 10 y 11, se identificó la clase de riesgo a que están expuestos los sujetos del presente trabajo al definir Investigación sin riesgo como aquella que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se llevó a cabo la investigación una vez se contó con la autorización del comité de ética del GRUPO VIHDA partiendo del principio que es un trabajo investigativo que no representa riesgo para la población de estudio. Además existió el compromiso de manejar los datos y la información obtenida con discreción, profesionalismo y ética.

9. RESULTADOS

Un total de 462 pacientes fueron incluidos en el presente estudio y seguidos durante un tiempo de 3 años: 264 en la cohorte de expuestos y 198 en la de no expuestos, para una razón de 1:1.3

9.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

La mediana de la edad en ambas cohortes de la población fue de 35 años, con una edad mínima de 17 y máxima de 70. El 60% fueron hombres.

El 78.8% de las personas estaba afiliada al régimen subsidiado y las demás al régimen contributivo.

Las características sociodemográficas y clínicas de cada una de las cohortes son señaladas en la tabla No 1.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN			
VARIABLES	Cohorte Exp (n= 264)	Cohorte No EXP (n= 198)	valor de <i>p</i>
Edad (Mediana)	35	32	0.18
Sexo			
Masculino	158	119	0.03
Femenino	106	79	0.02
Régimen de Seguridad social			
Contributivo	53	45	0.04
Subsidiado	211	153	0.02
Enfermedad Tuberculosa activa	18	39	0.01
Recuento de CD4 (Mediana)	81	87	0.28
Prescripción HAART	102	96	0.24
Infección oportunista previa	42	27	0.03
Hemoglobina			
Menor a 10 gr/dl	85	81	0.21
Carga viral indetectable al final del seguimiento	77	30	0.02
Consumo de esteroides	30	34	0.24
Diabetes Mellitus	47	36	0.01
Hospitalización en los 6 meses previos	71	70	0.20

9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

Teniendo en cuenta que condiciones como la diabetes mellitus y el consumo previo de esteroides pueden agravar el Inmunocompromiso propio de los enfermos con VIH y por tanto incrementar la posibilidad de enfermedad tuberculosa en este tipo de pacientes, se presentan las frecuencias relativas de

ambas condiciones en la población de estudio , igual procedimiento se realizó con las variables infección oportunista previa y hospitalización en los 6 meses anteriores al diagnóstico de tuberculosis por ser consideradas condiciones asociadas a mayor depleción inmunológica. Ver tabla No 2.

TABLA No 2. CONDICIONES CLÍNICAS ASOCIADAS	
PATOLOGÍA	PORCENTAJE
INFECCION OPORTUNISTA PREVIA	14%
CONSUMO PREVIO ESTEROIDES	14.5%
DIABETES MELLITUS	18%
HOSPITALIZACIÓN 6 MESES PREVIOS	30.5%

9.3 CARACTERÍSTICAS EN MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA POBLACIÓN

El 39.2% de los pacientes presentaba hemoglobina inferior a 10 gramos mientras que 76.8% no presentaba control de la carga viral al final del seguimiento.

Con respecto al recuento de CD4 este presentó una mediana de 87.

9.4 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA OCURRENCIA DEL EVENTO

Presencia de Enfermedad Tuberculosa

Se documentó enfermedad tuberculosa en 18 (6.8%) de los pacientes pertenecientes a la cohorte expuesta a la profilaxis; Mientras que 39 pacientes (19%) con presencia de Enfermedad tuberculosa fueron detectados en la cohorte no expuesta, estableciéndose la profilaxis como un factor protector

RR 0.29 IC 0.165 – 0.540 p 0.000.

9.5 ANALISIS BIVARIADO

Teniendo en cuenta que la diferencia entre ambas cohortes radica en la prescripción profiláctica con isoniacida que una de ellas recibió, se parte de este efecto protector al desenlace (presencia de Enfermedad tuberculosa) variable que mediante tablas de contingencia, se enfrentó en forma separada con cada una de las variables independientes obteniendo el respectivo análisis bivariado.

El resumen de los hallazgos del análisis bivariado se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. RESUMEN DE ANALISIS BIVARIADO				
VARIABLE	RR	IC 95%		P
Edad	0.959	0.407	2.259	0.542
Sexo	0.918	0.562	1.502	0.734
Régimen de Seguridad social	0.990	0.546	1.798	0.975
Prescripción profiláctica con Isoniacida	0.346	0.204	0.586	0.000
Recuento de CD4	0.982	0.572	1.686	0.948
HAART	0.932	0.573	1.516	0.776
Infección oportunista previa	0.670	0.299	1.501	0.319
Hemoglobina	1.050	0.640	1.723	0.846
Carga viral al final del seguimiento	0.622	0.316	1.226	0.159
Consumo de esteroides	0.567	0.235	1.367	0.189
Diabetes Mellitus	0.746	0.367	1.514	0.409
Hospitalización en los 6 meses previos	1.328	0.805	2.10	0.268

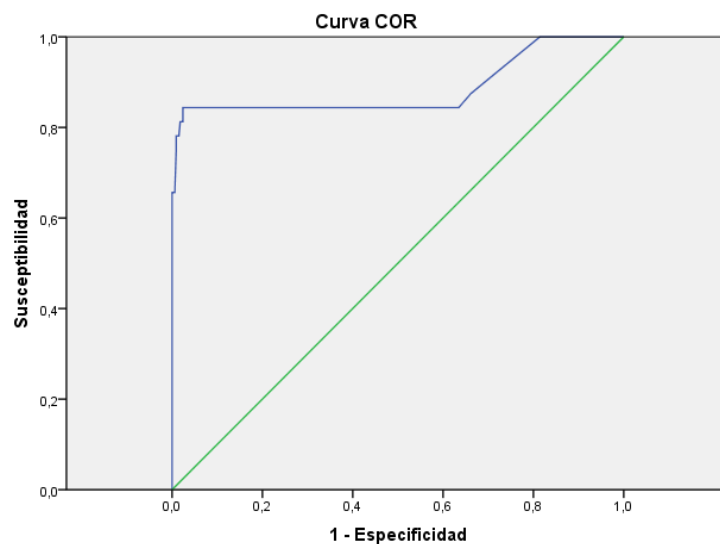
9.6 REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se realizó regresión logística con fin predictivo, permitiendo que entraran en el modelo no solo las variables con valor de p inferior a 0.25: carga viral al final del seguimiento, consumo de esteroides, prescripción profiláctica con isoniacida (criterio de Hosmer Lemeshow ya referenciado) sino también aquellas con plausibilidad biológica (interés del investigador sustentado en marco teórico) en forma independiente al valor de p (diabetes mellitus, recuento de CD4, infección oportunista previa)

Mediante el método INTRODUCIR (método operativo propio del programa SPSS versión 20) que acompaña el modelo de regresión logística múltiple, ingresaron en dicho modelo cada una de las variables de interés, permitiendo así su dominio y control por parte de los investigadores.

Para evaluar la capacidad predictiva del modelo elaborado a partir de aquellos factores de riesgo que resultaron ser independientes, se analizó la discriminación del mismo utilizando el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Es de mencionar que si el área bajo la curva ROC es de **0.5**, el modelo no se comporta mejor que el azar mientras que valores superiores a **0.7** permiten establecer el modelo como aceptable.

Curva ROC del modelo de regresión logística



Área bajo la curva

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0.885	0.046	0.000	0.794	0.976

El área bajo la curva ROC del modelo fue 0.885 (88.5%), lo que permite definir que su poder discriminatorio entre los pacientes con presencia de Enfermedad tuberculosa activa (ausencia de profilaxis farmacológica) y los pacientes sin Enfermedad tuberculosa (presencia de profilaxis farmacológica) fue óptimo.

Finalmente mediante la regresión logística múltiple, se encontró que la profilaxis con Isoniacida se comporta como un factor protector en contra del desarrollo de Enfermedad tuberculosa activa

RR 0.298 IC: 0.165 – 0.540 p : 0.000

10. DISCUSIÓN

Mediante el presente trabajo quedó demostrado el claro efecto benéfico de la Isoniacida prescrita con fin profiláctico en pacientes con sida y ausencia de métodos diagnósticos de infección latente tuberculosa observándose un factor protector de 71 % **RR: 0.29 IC 0.16 – 0.54 p: 0.000.**

Nuestros resultados contrastan con datos reportados por Cochrane en el que no se asocia a la terapia profiláctica con un efecto benéfico cuando se utiliza en pacientes en los que no se documenta infección latente por la no realización de métodos diagnósticos como prueba tuberculínica o IGRA (29,30) resultados explicados por heterogeneidad en la población evaluada (I^2 75%) donde el tiempo promedio de duración profiláctica fue de 3.2 meses y en donde no se realizaron métodos exhaustivos que llevaran a búsqueda activa de enfermedad tuberculosa previo a la terapia preventiva, lo que permite concluir que la ausencia de respuesta preventiva a isoniacida más que a su baja efectividad es debido a inadecuada selección de pacientes y a corta duración en el tiempo profiláctico(31).

La medicación profiláctica en pacientes inmunocomprometidos por vih por tiempo inferior a 6 meses se asocia a fracaso de hasta 78% siendo establecido por protocolos que la duración en su prescripción no debe ser inferior a 9 meses (32), esto contrasta con lo que expresan los autores referenciados en el meta análisis señalado, quienes sustentan la corta duración de la profilaxis en neurotoxicidad o

daño hepático presente en algunos de los pacientes que reciben isoniacida (23,24,29) no siendo reemplazado este fármaco por otra medicación antituberculosa preventiva tal como es recomendado en protocolos (5,31), es de mencionar que en nuestra población de estudio uno de los criterios de inclusión fue ausencia de toxicidad medicamentosa permitiendo así completar tiempo protocolario de 9 meses buscando con ello buscar un verdadero efecto benéfico de la profilaxis .

La ausencia de búsqueda exhaustiva de enfermedad tuberculosa previo a profilaxis no referida por los autores de ensayos clínicos señalados en el estudio de Cochrane se fundamenta en que solo fueron usados criterios fenotípicos (presencia de cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis*) cultivos con una sensibilidad de 30% en pacientes con sida (8,32) esta situación contrasta con la metodología utilizada en nuestro trabajo donde además de la positividad de cultivos, se excluyó de profilaxis a pacientes con presencia de síntomas como alzas térmicas, tos, disnea, diaforesis nocturna o pérdida no explicada de peso, situación que buscaba garantizar que la isoniacida fuese utilizada solo en pacientes con ausencia de enfermedad tuberculosa activa, es de mencionar que la presencia de cualquiera de estos síntomas dan aproximación diagnóstica de enfermedad tuberculosa de hasta 78% (12,33)

En resumen los señalamientos aportados por el meta análisis y en el que se fundamentan gran parte de los protocolos y guías de manejo para no recomendar la isoniacida profiláctica en pacientes con sida y ausencia de prueba tuberculínica o IGRA diagnóstica de infección latente, hacen que por la gran heterogeneidad de la población estudiada sea necesario replantear la situación.

El principal elemento señalado por la literatura en contra de la profilaxis con fármacos como la isoniacida en pacientes con sida y ausencia de métodos diagnósticos que establezcan la presencia de infección latente tuberculosa, es la de posterior resistencia farmacológica (34,35) sin embargo debe de ser señalado que el principal factor de riesgo para resistencia a esta medicación es su uso como monoterapia en pacientes con enfermedad tuberculosa activa, situación en la que la isoniacida debe de ser combinada con otros fármacos que incluyen rifampicina, pirazinamida y ethambutol (4, 6, 36).

Resumiendo, no deja de sorprender que a pesar de ser la enfermedad tuberculosa activa la entidad de mayor morbimortalidad en pacientes con sida, no se establezca en protocolos la prescripción de medidas preventivas farmacológicas, fundamentándose lo anterior en dos situaciones: la primera resistencia medicamentosa (que no tendría por qué aparecer ante ausencia de enfermedad activa al momento de inicio de profilaxis) y la segunda negatividad o ausencia de pruebas que diagnostiquen la presencia de infección latente (3, 6 ,37).

Con respecto a la resistencia, su reporte alcanza el 4.5% (12,38) cuando la isoniacida es profiláctica y se ha descartado enfermedad activa, es de anotar que la resistencia a pesar de haberse descartado enfermedad activa inicial puede ser explicada por transmisión de bacilos ya resistentes (resistencia secundaria) y no relacionada con el uso del fármaco con fin profiláctico (12, 28).

Los datos aportados por diferentes estudios indican que hasta en un 75% de casos la enfermedad tuberculosa activa se presenta en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 200 (5,39) debiendo ser mencionado que ante esta severa depleción inmunológica el diagnostico de infección latente, condición previa a enfermedad activa en 90 % de los casos, no puede ser realizado debido a la muy baja sensibilidad de los test diagnósticos (prueba tuberculínica e IGRA) que en el mejor de los casos alcanza cifra de solo 30 %, sensibilidad directamente relacionada con anergia propia del Inmunocompromiso (4, 9,15).

Una de las situaciones planteadas por algunos estudios es la de la realización de estos test diagnósticos (prueba tuberculínica e IGRA) cuando el paciente presente reporte de CD4 superior a 200, cifra en el que la sensibilidad de la prueba alcanza valores de hasta 90% y definir con su resultado positivo o negativo ofrecer o no profilaxis (39,40), ante lo anterior es prudente mencionar que el tiempo de recuperación inmunológica tras inicio de HAART (recuentos superiores a 200 CD4) es variable y puede alcanzar hasta 15 meses en ciertas poblaciones, tiempo

de espera demasiado prolongado en el que se puede presentar enfermedad tuberculosa ante ausencia de profilaxis (6,41).

Es prudente mencionar que debido a las diferencias entre nuestra población de estudio y a poblaciones como la Europea y Norte Americana (lugares desde donde son direccionadas guías de práctica y manejo) se hace necesario establecer protocolos propios, pues tal como se menciona en algunos estudios, el tiempo promedio para recuperación inmunológica tras inicio de tratamiento en pacientes procedentes de países pobres es de 17. 5 meses contrastando con 3.8 meses en población estadounidense (19,20,21) esta diferencia en tiempo se debe a variables relacionadas con dificultades para inicio de HAART, no adherencia al tratamiento, falta de programas de seguimiento y abandono por irregularidad en el suministro de los fármacos propios de nuestro país.

Si bien no pretendemos desconocer la utilidad de los test diagnósticos para establecer la necesidad de inicio de profilaxis en pacientes inmunocomprometidos por VIH, estos deben preferiblemente ser utilizados para tomar la conducta de iniciar o no terapia preventiva antituberculosa en pacientes con valores de CD4 superiores a 200, valor que es muy superior al que presentaron nuestros pacientes no solamente al momento del diagnóstico sino también durante los dos primeros años de seguimiento (20).

Con respecto al control de la carga viral (marcador serológico que indica control de la infección por el VIH) si bien hay estudios que señalan su factor protector para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y que no justificarían la utilización de profilaxis (41, 42) esta variable no se comportó como factor protector en nuestros pacientes, situación que es explicada por la discordancia entre control virológico y ascenso de CD4 (pacientes con depleción inmunológica persistente a pesar de control en replicación viral) por lo que se estableció que en forma independiente al control virológico fue necesario la terapia preventiva ante bajos recuentos de CD4.

La asociación entre control virológico y protección para desarrollo de enfermedad tuberculosa sin necesidad de profilaxis farmacológica ha sido señalada en lugares del mundo con baja prevalencia de enfermedad tuberculosa (Norte de Europa y Canadá) situación que no puede ser extrapolada a lugares en vías de desarrollo, con prevalencia superior de la enfermedad (19,21).

Finalmente debemos mencionar que ante las falencias presentes en nuestro país para el control de la enfermedad tuberculosa relacionadas con: falta de adecuado registro, ausencia de métodos diagnósticos oportunos, irregularidad ocasional en el suministro de fármacos antituberculosos de primera línea, elevado precio y por tanto tardanza en suministro de fármacos de segunda línea, dicotomía entre las obligaciones del estado y de las aseguradoras en el manejo de la enfermedad tuberculosa, pobre adherencia al tratamiento por condiciones relacionadas con la

pobreza y violencia (desplazamiento forzado, ausencia de adecuada alimentación entre otras) se hace necesario y obligatorio garantizar medidas preventivas como la terapia profiláctica con isoniacida que ayuden al control de la principal causa de morbimortalidad en pacientes con VIH como lo es la tuberculosis activa.

Por parte del Ministerio de la protección social debe de ser considerada la problemática de la tuberculosis como política de estado y con esto tomar medidas administrativas que permitan garantizar el potencial control del problema, medidas como fabricación nacional de fármacos antituberculosos para evitar desabastecimiento y garantizar la regularidad en el suministro farmacológico.

Desafortunadamente en vista de que alcanzar estas políticas no se visualiza a corto plazo en un problema creciente como lo es la enfermedad tuberculosa activa en pacientes con sida, es necesario establecer medidas preventivas como la profiláctica señalada en el presente trabajo, siendo fundamental y obligatorio descartar enfermedad activa antes de iniciar profilaxis evitando así la posterior aparición de resistencia farmacológica.

11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La importancia del presente trabajo de investigación radica en que es el primer estudio analítico en el que se establece el efecto protector de la terapia profiláctica con isoniácida contra el desarrollo de enfermedad tuberculosa activa en pacientes con sida sin que sea necesario establecer mediante pruebas diagnósticas la presencia de infección latente tuberculosa.
2. Al ser la enfermedad tuberculosa activa la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con sida, la no realización de test para diagnóstico de infección latente tuberculosa (prueba tuberculínica e IGRA) debido a su muy baja sensibilidad no puede convertirse en un obstáculo para el inicio de terapia profiláctica.
3. La terapia preventiva con isoniácida no es considerada factor de riesgo para posterior resistencia medicamentosa y este temor no puede justificar su no prescripción ante presencia de infección latente.
4. En países en vías de desarrollo como el nuestro donde el diagnóstico de HIV por lo regular es tardío con recuentos de CD4 bajos incluso inferiores a 200, se hace necesario adoptar la medida de iniciar la terapia profiláctica con isoniácida; ya que la TB es la enfermedad oportunista mas frecuente que complica el estado de salud de esta población.
5. Al comprobarse el efecto protector de la profilaxis con isoniácida en pacientes con sida en el presente estudio y al disminuirse el riesgo de

padecer TB, tendrá un impacto económico positivo al disminuirse los costos en la atención de esta población.

6. Al instaurar esta medida protectora de la profilaxis con isoniácida en los protocolos de atención para la población con sida, se verá reflejado la disminución de la morbimortalidad de la asociación TB/HIV.
7. Al mejorar el riesgo de la TB en los pacientes con sida suministrando la profilaxis con isoniácida, se estaría controlando un reservorio del bacilo y evitando la transmisión de este a la población.
8. La relevancia de los aportes del presente estudio debe ser compartida con sociedades científicas como la Asociación Colombiana de Infectología y la Asociación Colombiana de Neumología para que desde estas se señalen pautas preventivas dentro de guías de manejo al Ministerio de la Protección Social para finalmente ser oficializadas e institucionalizadas.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Harmouche H, Ammouri W. [Tuberculosis and HIV coinfection]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne. diciembre de 2009;30 Suppl 4:S273-276.
2. Chaimay B, Woradet S, Chantutanon S, Phuntara S, Suwanna K. Mortality among HIV/AIDS patients coinfectd with Mycobacterium tuberculosis in southern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 4 de julio de 2013;44(4):641-8.
3. Etkind SC, Katz DJ Co-infection: new battlegrounds in HIV/AIDS. Lancet Infect Dis. julio de 2013;13(7):559.
4. Naha K, Dasari S, Prabhu M. HIV-tuberculosis co-infection in an Indian scenario: the role of associated evidence of immunosuppression. Asian Pac J Trop Med. 13 de abril de 2013;6(4):320-4.
5. Dewing S, Mathews C, Fatti G, Grimwood A, Boule A. Antiretroviral Adherence Interventions in Southern Africa: Implications for Using HIV Treatments for Prevention. Curr HIV/AIDS Rep. 5 de enero de 2014;
6. Ruiz-Artacho P, Téllez-Molina MJ, Vergas-García J, Altali-Alhames K, Estrada-Pérez V, Fernández-Cruz-Pérez A. HIV/HBV coinfection: serological control and therapeutic strategies. Rev Clínica Esp. septiembre de 2013;213(6):285-90.

7. Elston J, Hinit I, Batson S, Noakes C, Wright J, Walley J, et al. Infection control in a developing world. *Health Estate*. noviembre de 2013;67(10):45-50.
8. Udoh IC, Chopel A, Minkler M, Smith CD, Walton S, Grijalva C, et al. Developing and Using a Partnership Covenant to Guide a Study of Late HIV Diagnosis. *Prog Community Health Partnersh Res Educ Action*. 2013;7(4):403-11.
9. Kehinde Aderemi O, Dada-Adegbola H. Epidemiology of smear - negative tuberculosis in ibadan, Nigeria. *Afr J Infect Dis*. 2013;7(1):14-7.
10. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009593.
11. Scott LE, McCarthy K, Gous N, Nduna M, Van Rie A, Sanne I, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study. *PLoS Med*. julio de 2011;8(7):e1001061.
12. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med*. julio de 2011;8(7):e1001067.
13. Muddaiah RK, James PM, Lingegowda RK. Comparative study of Smear Microscopy, Rapid Slide Culture, and Lowenstein - Jensen culture in cases of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. septiembre de 2013;18(9):767-71.
14. Kunduracioğlu A, Karasu I, Biçmen C, Ozsöz A, Erbaycu AE. [Comparison of the performances of MTD Gene-Probe® test, BACTEC 960™ system and

Löwenstein-Jensen culture methods in the diagnosis of smear-negative tuberculosis cases]. Mikrobiyoloji Bül. julio de 2013;47(3):417-31.

15. Singh S, Saraav I, Sharma S. Immunogenic potential of latency associated antigens against Mycobacterium tuberculosis. Vaccine. 2 de diciembre de 2013;

16. Prasse A, Kayser G, Müller-Quernheim J. [Granulomatous lung and systemic diseases]. Internist. abril de 2013;54(4):416-25.

17. Sahin F, Yıldız P. Characteristics of endobronchial tuberculosis patients with negative sputum acid-fast bacillus. J Thorac Dis. diciembre de 2013;5(6):764-70.

18. Peltzer K. HIV-related symptoms and management in HIV and antiretroviral therapy patients in KwaZulu-Natal, South Africa: A longitudinal study. SAHARA J J Soc Asp HIVAIDS Res Alliance SAHARA Hum Sci Res Counc. junio de 2013;10(2):96-104.

19. Odone A, Crampin AC, Mwinuka V, Malema S, Mwaungulu JN, Munthali L, et al. Association between Socioeconomic Position and Tuberculosis in a Large Population-Based Study in Rural Malawi. PloS One. 2013;8(10):e77740.

20. Oxlade O, Murray M. Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India? PloS One. 2012;7(11):e47533.

21. Muniyandi M, Ramachandran R, Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Sadacharam K, et al. The prevalence of tuberculosis in different economic strata: a community survey from South India. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. septiembre de 2007;11(9):1042-5.

22. Muniyandi M, Ramachandran R. Socioeconomic inequalities of tuberculosis in India. Expert Opin Pharmacother. julio de 2008;9(10):1623-8.

23. James L, Roberts D. Isoniazid hepatotoxicity: Progress in understanding the immunologic component. *Hepatol Baltim Md*. 28 de agosto de 2013;
24. Shu C-C, Lee C-H, Lee M-C, Wang J-Y, Yu C-J, Lee L-N. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. julio de 2013;17(7):934-9.
25. Decloedt EH, Maartens G, Smith P, Merry C, Bango F, McIlleron H. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV-infected adults on rifampicin-based antitubercular therapy. *PloS One*. 2012;7(3):e32173.
26. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother*. julio de 2011;55(7):3195-200.
27. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin*. enero de 2013;29(1):1-12.
28. Menéndez-Arias L, Alvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infection. *Antiviral Res*. 15 de diciembre de 2013;102C:70-86.

29. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.
30. Assebe LF, Reda HL, Wubeneh AD, Lerebo WT, Lambert SM. The effect of isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis among HIV-infected clients under pre-ART care, Jimma, Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2015 Apr 10;15:346.
31. Balaban V, Marks SM, Etkind SC, Katz DJ, Higashi J, Flood J, Cronin A, Ho CS, Khan A, Chorba T. Tuberculosis Elimination Efforts in the United States in the Era of Insurance Expansion and the Affordable Care Act. *Public Health Rep*. 2015 Jul-Aug;130 (4):349-54
32. Gleeson LE, Keane J. First Steps in Biomarker Assessment for Reactivation Risk in Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 1;192 (5):534-5.
33. Fekadu S, Teshome W, Alemu G. Prevalence and determinants of Tuberculosis among HIV infected patients in south Ethiopia. *J Infect Dev Ctries*. 2015 Aug 29;9(8):898-904.
34. Senoputra MA, Shiratori B, Hasibuan FM, Koesoemadinata RC, Apriani L, Ashino Y, Ono K, Oda T, Matsumoto M, Suzuki Y, Alisjahbana B, Hattori T.

Diagnostic value of antibody responses to multiple antigens from *Mycobacterium tuberculosis* in active and latent tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul 29

35. Shayo GA, Moshiri C, Aboud S, Bakari M, Mugusi FM. Acceptability and adherence to Isoniazid preventive therapy in HIV-infected patients clinically screened for latent tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 26;15:368.

36. Atchison C, Zenner D, Barnett L, Pareek M. Treating latent TB in primary care: a survey of enablers and barriers among UK General Practitioners. *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 13;15:331.

37. Gounder PP, Harris TG, Anger H, Trieu L, Meissner JS, Cadwell BL, Shashkina E, Ahuja SD. Risk for Tuberculosis Disease Among Contacts with Prior Positive Tuberculin Skin Test: A retrospective Cohort Study, New York City. *J Gen Intern Med*. 2015 Jun;30(6):742-8.

38. Mutsvangwa J, Millington KA, Chaka K, Mavhudzi T, Cheung YB, Mason PR, Butterworth AE, Corbett EL, Lalvani A. Identifying recent *Mycobacterium tuberculosis* transmission in the setting of high HIV and TB burden. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):315-20.

39. Kruczak K, Duplaga M, Sanak M, Cmiel A, Mastalerz L, Sladek K, Nizankowska-Mogilnicka E. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of

latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. *Scand J Infect Dis*. 2014 Sep;46(9):649-55

40. Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, Kritski AL. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2166-71.

41. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, Miró JM, Mallolas J, Zamora L, González J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS*. 1993 Oct;7(10):1345-9.

42. Martín-Echevarria E, Rodríguez-Zapata M, Torralba M, Fernández JM, Moreno A, Casado JL, Dronda F, Pérez-Elías MJ, Navas E, Moreno S. Incidence of tuberculosis in HIV-infected patients receiving HAART: interaction between TST and CD4 count. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Oct;15(10):1347-52.