



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

**Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-
infección VIH-TB en el Servicio de Infectología del
Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años
2004-2012.**

TESIS:

Para optar por el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

Gamboa Acuña, Brenda Adriana

Guillén Zambrano, Rayza Elizabeth

Lizzetti Mendoza, Grecia Carolina Milagros

ASESORES:

Soto Tarazona, Alonso Ricardo

Lucchetti Rodríguez, Aldo Javier

Lima-Perú

2017

DEDICATORIA

A nuestros familiares y personas queridas

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los miembros del Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por brindarnos facilidades para la elaboración de esta investigación, y a nuestras familias, por ser el soporte durante estos años.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	7
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL:.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	9
HIPÓTESIS	10
METODOLOGÍA	11
DISEÑO Y LUGAR DE ESTUDIO	11
POBLACIÓN	11
PROCEDIMIENTOS	11
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	12
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	30

RESUMEN

Resumen. *Introducción:* La principal causa de muerte en pacientes con VIH es la tuberculosis. Pocos estudios latinoamericanos han evaluado la sobrevida de pacientes coinfectados. *Objetivo:* Determinar factores asociados a sobrevida en pacientes con coinfección VIH-TBC atendidos en el Servicio de Infectología de un hospital peruano durante los años 2004-2012. *Materiales y Métodos:* Estudio de cohorte retrospectivo en base a registros clínicos de pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004 - 2012. Se evaluó la sobrevida de 315 pacientes, utilizando las curvas de Kaplan-Meier y el método de Riesgos Proporcionales de Cox. *Resultados:* De 315 pacientes, 82 murieron durante el seguimiento. La mediana de seguimiento para cada participante fue de 730 días. El análisis multivariado mostró que recibir TARGA (HR: 0,31; IC: 0,20-0,50; P<0,01) y tener mayor peso (HR: 0,96; IC 0,94–0,98; P<0,01) al momento del diagnóstico de la coinfección son factores protectores; mientras que tener una patología distinta a tuberculosis (HR: 1,88; IC: 1,19-2,98; P<0,01), edad mayor a 34 años (HR: 1,76; IC: 1,12-2,74; P≤0,01), y estar hospitalizado al momento del diagnóstico (HR: 1,69; IC 1,02-2,80; P<0,04) están asociados a menor sobrevida. *Discusión:* Recibir TARGA y tener mayor peso al momento del diagnóstico de la coinfección están asociados a mayor sobrevida.

Palabras Clave: tuberculosis, VIH, sobrevida, mortalidad

Factors associated with survival in patients with HIV-TB coinfection in the Infectology Service of the Arzobispo Loayza National Hospital during the years 2004-2012.

ABSTRACT

Introduction: The main cause of death in HIV patients is tuberculosis. However few Latin American studies have evaluated the prognosis of patients with co infection. *Objective:* To determine the factors associated with survival in patients with HIV-TBC co infection treated at the Department of Infectology of a Peruvian referral hospital during the years 2004-2012. *Materials and Methods:* A retrospective cohort study was performed based on clinical records of patients treated at the Department of Infectology in the Arzobispo Loayza National Hospital from 2004 to 2012. Survival was assessed using the Kaplan-Meier estimator and Cox Proportional Hazard Model. *Results:* From 315 patients, 82 died during the follow-up. The mean of follow for each patient was 730 days. The multivariate analysis showed that receiving HAART (HR: 0,31; IC: 0,20-0,50; P<0,01) and having more weight (HR: 0,96; IC 0,94–0,98; P<0,01) when the co infection is diagnosed, are protective factors; while having a pathology different from TBC (HR: 1,88; IC: 1,19-2,98; P<0,01), age in years (HR: 1,76; IC: 1,12-2,74; P≤0,01) and being hospitalized when diagnosed with TBC (HR: 1,69; IC 1,02-2,80; P<0,04) are associated with lower survival. *Discussion:* Receiving HAART and having more weight when the co infection is diagnosed are associated with a higher chance of survival.

Key words: tuberculosis, HIV, survival, mortality

MARCO TEÓRICO

Para el año 2013, aproximadamente 35 millones de personas vivían con VIH a nivel mundial ¹. Desde el comienzo de la epidemia, alrededor de 78 millones de personas contrajeron la infección por VIH, y 39 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con este virus ². En el 2012, América Latina concentró un promedio de 1,5 millones de casos, mientras que, en el 2015, en Perú, se reportaron 1235 casos de VIH y 5257 de SIDA. Lima Metropolitana continúa siendo la ciudad con mayor reporte de casos de VIH, con una incidencia acumulada desde el año 2004 al año 2015 de 20778 casos de VIH y 10077 de SIDA.^{1,30}.

La principal causa de muerte en este grupo de pacientes es la tuberculosis, especialmente en aquellos que viven en países de ingresos bajos a moderados, incluyendo a quienes reciben Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) ^{4,5,6}. En comparación con pacientes libres de infección por VIH, los pacientes seropositivos tienen una probabilidad hasta 50 veces mayor de desarrollar tuberculosis a lo largo de su vida⁷. En el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 1,2 millones (11%) de casos nuevos de coinfección VIH-TBC²⁹. La presentación de tuberculosis en nuestro país como infección oportunista en pacientes con VIH es de 28% y de hasta 50% en pacientes en estadio SIDA ⁸. Sin TARGA, cerca del 90% de seropositivos fallece 2 a 3 meses después de haber contraído tuberculosis, y aún con tratamiento antirretroviral, los pacientes con TBC fallecen antes que aquellos libres de infección⁹.

La coinfección VIH-TBC altera la presentación clínica habitual de ambas enfermedades, dificultando el diagnóstico y manejo oportuno. En este grupo de pacientes, el diagnóstico de tuberculosis representa un reto para el clínico debido a la frecuente presentación asintomática, patrones radiológicos atípicos y negatividad del examen directo de esputo ¹⁰. La presentación clínica y radiológica de la tuberculosis en pacientes con infección VIH-TBC está relacionada con sus niveles de CD4+, ya que con niveles mayores de 350 células/mm³ la presentación es igual que en personas que no tienen infección por VIH. Por otro lado, si el conteo es menor, la radiografía suele ser atípica con afección de cualquier parte del parénquima pulmonar ^{11,12}. Además, las

personas con infección VIH tienen mayor riesgo de una reactivación de la tuberculosis latente y contraer una nueva infección, en relación a personas VIH negativas¹².

Se ha demostrado que el esquema TARGA restaura considerablemente la inmunidad y reduce la morbimortalidad en pacientes con VIH, disminuyendo así el riesgo de adquirir tuberculosis²¹. Incluso después de adquirir la infección tuberculosa, el tratamiento se asocia a mejores tasas de supervivencia¹⁵. En febrero de 2004, en el Perú, se aprueba la Norma Técnica de TARGA en Adultos y marca el hito del principio de la era del TARGA a nivel nacional. Tres meses después, el Ministerio de Salud, en colaboración con el Fondo Global de lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria implementó el Programa a fin de brindar tratamiento en forma gratuita. Se inició el suministro en 3 hospitales limeños, siendo el Hospital Nacional Arzobispo Loayza uno de los pioneros en su distribución^{31,32}. Sin embargo, los datos en relación a la sobrevida en pacientes con coinfección VIH-TBC son escasos. Un estudio realizado en 1994 previo a la disponibilidad de TARGA en el sistema de salud peruano encontró que los pacientes con dicha coinfección tenían un tiempo promedio de sobrevida de 7,2 meses a diferencia de aquellos que sólo tenían VIH, cuya sobrevida fue de 10,4 meses¹⁶.

Existen estudios que han evaluado los factores asociados a mortalidad en pacientes con coinfección VIH-TBC. Entre los factores más consistentemente asociados se encuentran tener un peso <50kg, la duración de la infección por VIH por más de 12 meses; presencia de otras enfermedades oportunistas, comorbilidades crónicas no relacionadas con SIDA, no recibir profilaxis con cotrimoxazol ni tratamiento con TARGA y tener un conteo de CD4 menor a 200 cel/mm³ son factores asociados con mortalidad¹⁸. A pesar del gran esfuerzo realizado por disminuir el impacto de la coinfección VIH-TBC, aún existen factores que dificultan la sobrevida en esta población. En el Perú no existen estudios que hayan evaluado factores predictores del pronóstico en este grupo de pacientes en la era TARGA. El objetivo del estudio fue determinar los factores asociados a sobrevida en pacientes con coinfección VIH-TBC atendidos en el Servicio de Infectología de un hospital peruano de referencia durante los años 2004-2012.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar los factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012.

Objetivos Específicos:

- Describir la frecuencia de co-infección VIH-TBC en la población de pacientes que reciben tratamiento para VIH en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012.
- Identificar la distribución y frecuencia de los posibles factores asociados a sobrevida al momento del diagnóstico de la co-infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012.
- Analizar la asociación cruda de los factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012.
- Analizar la asociación ajustada de los factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TBC en el Servicio del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012.

HIPÓTESIS

Existen factores identificados que influyen en la sobrevida de pacientes co-infectados VIH-TBC.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y LUGAR DE ESTUDIO

Se elaboró un estudio de tipo cohorte retrospectivo en base a fichas de seguimiento de pacientes con diagnóstico de coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana y tuberculosis atendidos durante los años 2004 al 2012 en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

POBLACIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio con información disponible en las fichas de seguimiento, debiendo estos pertenecer a alguno de los tres escenarios: pacientes con antecedente de VIH a quienes se les diagnostica TBC, pacientes a quienes se les diagnostica VIH y TBC simultáneamente y pacientes con TBC a quienes se les diagnostica VIH hasta un mes después. Los pacientes que no se encontraban en estos tres escenarios o que tuvieran menos de dos evaluaciones médicas desde el diagnóstico de la coinfección (necesarias para tener un mínimo de información confiable a fin de realizar el análisis) fueron excluidos del estudio. (Figura 1)

PROCEDIMIENTOS

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Se conservó la privacidad y confidencialidad de las fichas de seguimiento y/o historias clínicas.

Los datos obtenidos a partir de las fichas de seguimiento fueron ingresados a una base de datos elaborada utilizando Microsoft Access mediante doble digitación para asegurar el control de calidad. Para las variables cuantitativas con distribución normal, se calcularon la media y desviación estándar, mientras que para las de distribución no

normal se optó por mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. La función de supervivencia global fue graficada mediante curvas de Kaplan Meier, el análisis crudo de factores asociados a la supervivencia de los pacientes con coinfección VIH-TBC fue realizado mediante el método de Log Rank Test y el análisis ajustado mediante el método de Riesgos Proporcionales de Cox. Se elaboró un primer modelo multivariado utilizando todas aquellas variables con un valor de $p < 0.15$ en el análisis bivariado. A continuación, se eliminaron en forma sucesiva aquellas variables con mayores valores de p (Backward Elimination) hasta lograr un modelo ajustado final en el que todas las variables presentaran un valor de p menor a 0.05. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico Stata versión 12 para Windows.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se incluyeron a todos los pacientes atendidos durante el periodo de estudio; sin embargo, para fines referenciales se realizó el cálculo del tamaño muestral utilizando el comando *stpower* (Stata 11). Considerando una potencia estadística del 80% y un HR de 1.5 como clínicamente relevante, el tamaño muestral calculado fue de 198 participantes^{17,18}.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Al ser un estudio de supervivencia, el resultado primario fue el tiempo transcurrido hasta el desarrollo del evento, definiéndose este último como muerte por cualquier causa. Se incluyeron como variables independientes: edad en años, género (femenino, masculino), lugar de procedencia (Lima, provincia), grado de instrucción (ninguno, primaria, secundaria, técnica, superior), riesgo de depresión (evaluado mediante entrevista psicológica y test de Machover), hospitalización (Sí/No), tipo de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), confirmación bacteriológica (baciloscopia, cultivo, prueba molecular y no disponible) patología distinta a tuberculosis (patología crónica no infecciosa, patología infecciosa), esquema TARGA (sin TARGA, núcleo basado en Efavirenz, núcleo basado en Nevirapina, núcleo basado en Inhibidor de la proteasa), fecha de

diagnóstico de VIH, fecha de diagnóstico de TBC, fecha de inicio de TARGA, año de coinfección, alanina aminotransferasa (≤ 40 U/L O >40 U/L), hemoglobina (<12 g/dL o ≥ 12 g/dL en mujeres y <13 g/dL o ≥ 13 g/dL en varones), recuento de CD4+ (<200 cel/mm³ y ≥ 200 cel/mm³), carga viral en logaritmo base 10, linfadenopatías (Sí/No), peso en kg, radiografía de tórax (infiltrados apical, cavitario o miliar), correspondiendo todas estas variables al momento del diagnóstico de tuberculosis. La variable dependiente fue condición del paciente al término del estudio.

Para el caso de los pacientes con tuberculosis sin comprobación microbiológica ni radiológica, se consideraron positivos a aquellos que cumplieron los criterios clínicos establecidos por la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral del Adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Tiempo de supervivencia se consideró como el tiempo en días que transcurrió entre el diagnóstico de la coinfección y el fallecimiento del paciente, o en su defecto, 730 días desde el diagnóstico de la coinfección. Los casos vivos al cierre del estudio, se consideraron censurados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis bivariado se empleó la prueba estadística Log Rank Test, para lo cual fue necesario categorizar las variables numéricas (edad, peso y carga viral al momento del diagnóstico de la coinfección) por encima y por debajo de la mediana. Todas aquellas variables con un valor de $p < 0,05$ fueron consideradas como significativas. Sin embargo, para efectos del análisis multivariado con Regresión de Cox, se incluyeron a aquellas con un $p < 0,15$. En este, las variables numéricas fueron utilizadas como tal, a excepción de edad. Luego, mediante el método de backward elimination, se seleccionaron las variables que finalmente mantenían un $p < 0,05$, considerándose estas significativas con la variable de respuesta. Los datos se procesaron y analizaron con el software Stata 12.

RESULTADOS

Descripción de la población

Se revisaron 3623 registros de pacientes con infección por VIH atendidos en el Servicio de Infectología del hospital de estudio. De estos, se seleccionaron 329 correspondientes a los pacientes con coinfección VIH-TBC entre los años 2004 a 2012; sin embargo, 14 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando un total de 315 registros para el análisis final del estudio (Figura 1). El año 2008 presentó la mayor cantidad de pacientes con coinfección VIH-TBC, con un total de 42 pacientes. Del total de sujetos de estudios, 83 (26,3%) fallecieron.

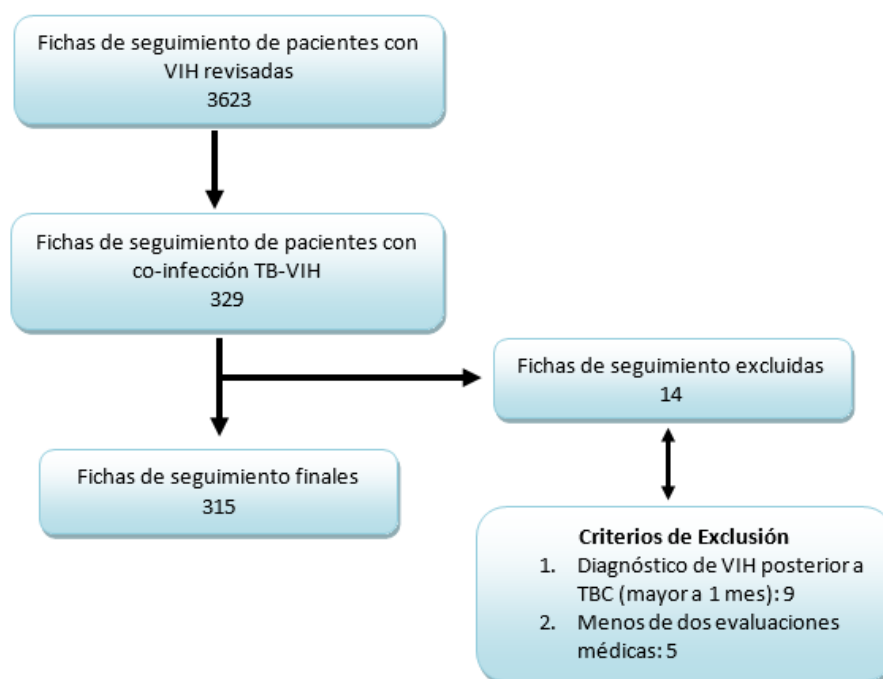


Figura 1. Selección de la población de estudio. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima – Perú. 2004 – 2012

La mediana de edad fue de 34 años, siendo 155 (49,2%) pacientes mayores a esta edad; mientras que 246 (78,1%) pacientes fueron de género masculino. Del total de pacientes, 52 (16,5%) estuvieron hospitalizados al momento del diagnóstico de la coinfección.

Efavirenz fue el núcleo de tratamiento TARGA en el 38,1% de los pacientes. La presentación más frecuente de TBC en la población fue de tipo pulmonar (62,2%). En el 82% de los casos el diagnóstico se realizó mediante baciloscopía. Solo el 3,1% fue diagnosticado mediante cultivo. El 37,8% de radiografías de tórax fueron informadas como normales, mientras que el 22,9% presentó un patrón no sugestivo de tuberculosis. El 11,4% de los pacientes presentaron Tuberculosis multidrogo resistente.

La principal patología infecciosa oportunista concomitante fue la infección por *Pneumocystis Jirovecii* (4,4%), mientras que la infección por *Treponema Palidum* (sífilis) fue la patología infecciosa no oportunista más prevalente (7,3%). El 29,2% de pacientes evidenció riesgo de depresión en la evaluación psicológica previa al ingreso al programa TARGA. Del total de pacientes, 21,9% presentaron anemia al momento del diagnóstico de la coinfección; de estos, 51 (16,2%) fueron mujeres y 18 (5,7%) fueron varones. Finalmente, la mediana de carga viral fue de $11,74 \log_{10}$ copias de RNA y 195 (61,9%) pacientes presentaron un valor de CD4+ menor a 200 cel/mm³. (Tabla 1 y 2)

TABLA 1 Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con coinfección VIH-TBC y su asociación con sobrevida. Lima, Perú. 2004-2012

Variable	Total (N= 315) - %	Valor de p*
Edad **		<0,01
>34 años	155 (49,21)	
Género		0,77
Masculino	246 (78,1)	
Procedencia		0,20
Lima	298 (94,6)	
Provincia	17 (5,4)	
Hospitalización		<0,001
Sí	52 (16,5)	
Grado de Instrucción		0,57
Ninguno/ Primaria	28 (8,9)	
Secundaria	240 (76,1)	
Técnica/ Superior	47 (14,9)	
Linfadenopatías		0,05
Sí	42(13,3)	
Esquema de TARGA		<0,001
Sin TARGA	107 (34)	
Efavirenz	120 (38,1)	
Nevirapina	54 (17,1)	
Inhibidor de la Proteasa	34 (10,8)	
Peso **		<0,01
≥55 kg	169 (53,6)	
<i>*Basado en Log Rank Test. **Comparación de los grupos por encima y por debajo de la mediana de edad. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes. TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad</i>		

TABLA 2 Tipo de tuberculosis y confirmación bacteriológica en pacientes con coinfección VIH-TBC y su asociación con sobrevida. Lima, Perú. 2004-2012

Variable	Total (N= 315) - %	Valor P**
Año de coinfección		0,67
2004-2006	91 (28,9)	
2007-2009	119 (37,8)	
2010-2012	105 (33,5)	
Tipo de tuberculosis		0,09
Pulmonar	196 (62,2)	
Ganglionar	30 (9,6)	
Pleural	21 (6,7)	
Meníngea	23 (7,3)	
Otras	45 (14,3)	
Confirmación bacteriológica		0,27
Baciloscopía	258 (82)	
Cultivo	10 (3,1)	
Prueba molecular	17 (5,4)	
No disponible	20 (6,4)	
Sin confirmación bacteriológica	10 (3,2)	
Esquema de tuberculosis		0,03
Sensible	279 (88,8)	
Multidrogorresistente	36 (11,4)	
<i>*Basado en Log Rank Test. Las variables categóricas, se muestran como frecuencias y porcentajes.</i>		

La principal patología infecciosa oportunista concomitante fue la infección por *Pneumocistis Jirovecci* (4,4%), mientras que la infección por *Treponema Palidum* (sífilis) fue la patología infecciosa no oportunista más prevalente (7,3%). El 29,2% de pacientes evidenció riesgo de depresión en la evaluación psicológica previa al ingreso al programa TARGA. Del total de pacientes, 21,9% presentaron anemia al momento del diagnóstico de la coinfección; de estos, 51 (16,2%) fueron mujeres y 18 (5,7%) fueron varones. Finalmente, la mediana de carga viral fue de 11,74log₁₀ copias de RNA y 195 (61,9%) pacientes presentaron un valor de CD4+ menor a 200 cel/mm³. (Tablas 3 y 4)

TABLA 3 Comorbilidades y su asociación con sobrevida en pacientes con coinfección VIH-TBC. Lima, Perú. 2004-2012

Variable	Total (N= 315) - %	Valor P**
Patología diferente a Tuberculosis Pulmonar		0,02
Sí	86 (27,3)	
Patología oportunista		0,07
Ninguna	282 (89,6)	
<i>Pneumocistis jirovecci</i>	14 (4,4)	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	9 (2,9)	
<i>Toxoplasma gondii</i>	9 (2,9)	
Otras	1 (0,3)	
Patología no oportunista		0,40
Ninguna	269 (85,4)	
Hepatitis B	12 (3,8)	
Hepatitis C	10 (3,2)	
Sífilis	23 (7,3)	
Otras	1 (0,3)	
Patología no infecciosa	8 (2,5)	0,12
Diabetes Mellitus	2 (0,6)	
Hipertensión	1 (0,3)	
Dislipidemia	4 (1,3)	
Otras	1 (0,3)	
Riesgo de depresión	92 (29,2)	0,91
<i>*Basado en Log Rank Test. Las variables categóricas, se muestran como frecuencias y porcentajes.</i>		

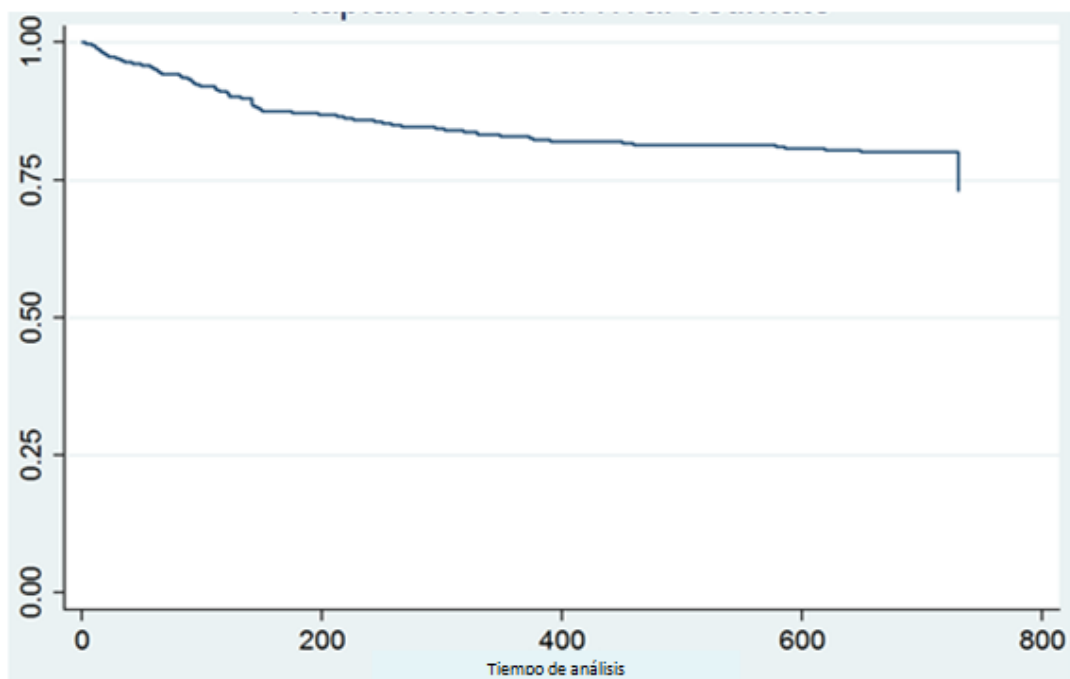
Tabla 4 Métodos de ayuda diagnóstica y su asociación con sobrevida en pacientes con coinfección VIH-TBC. Lima, Perú. 2004-2012

Variab les	Total (N=315)	Valor P**
Radiografía de tórax		0,17
Normal	119 (37,8)	
Infiltrado apical	9 (2,9)	
Infiltrado cavitario	12 (3,8)	
Infiltrado miliar	4 (1,3)	
Otro infiltrado	72 (22,9)	
Informe no disponible	99 (31,4)	
Anemia	69 (21,9)	0,25
Mujeres	51 (16,2)	
Varones	18 (5,7)	
Alanina aminotransferasa	97 (30,8)	0,75
Normal (≤ 40 U/L)	218 (69,2)	
Carga viral al diagnóstico de TBC (copias RNA)		0,81
$< 11,74 \log_{10}$	124 (50)	
CD4 al diagnóstico de TBC		0,59
$< 200 \text{ cel/mm}^3$	195 (61,9)	
<i>*Basado en Log Rank Test. Las variables categóricas, se muestran como frecuencias y porcentajes. TBC: tuberculosis.</i>		

Sobrevida y factores asociados

La mediana de seguimiento fue de 730 días. De acuerdo a la curva de Kaplan Meier, la mayor caída en la probabilidad de sobrevida ocurre antes de los 200 días, luego de los cuales la curva desciende lentamente hasta tornarse estacionaria (Figura 2). Se presentaron 83 muertes representando una tasa de mortalidad de 15,9 muertes/100 personas año de seguimiento. En el análisis bivariado la edad, hospitalización, peso, esquema de TBC, esquema de TARGA y patología diferente a TBC al momento del diagnóstico de la coinfección, se asociaron significativamente a una menor sobrevida. En el análisis multivariado basado en el método de riesgos proporcionales de Cox, y tras emplear la técnica del Backward Elimination, se observó que las variables peso (HR: 0,96; IC 0,94–0,98; $P < 0,01$) y esquema de TARGA (HR 0,31; IC: 0,20–0,50; $P < 0,01$) son factores protectores; mientras que edad (HR 1,76; IC: 1,12-2,74; $P < 0,01$), estar hospitalizado (HR: 1,69; IC: 1,02-2,80; $P < 0,04$), y patología diferente a TBC (HR: 1,88; IC: 1,19–2,98; $P < 0,01$) se asociaron a una menor sobrevida. (Tabla 5) La adición del

recuento de CD4 y carga viral al modelo multivariado final no modificaron los resultados obtenidos.



**Figura 2. Curva de Kaplan Meier, sobrevida a dos años de la población de estudio.
Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima – Perú. 2004 - 2012**

TABLA 5 Asociación ajustada entre variables y sobrevida pacientes con coinfección VIH-TBC. Lima, Perú. 2004-2012. Resultados del análisis multivariado (Método de riesgos proporcionales de Cox)

ANÁLISIS MULTIVARIADO						
Variable	Hazard Ratio	IC [95%]	Valor de P	Haz Ratio	IC [95%]	Valor de P
Edad >34 años	1,80	[1,15-2,82]	<0,01	1,76	[1,12-2,74]	0,01
Peso	0,96	[0,94-0,98]	<0,01	0,96	[0,94-0,98]	<0,01
Linfadenopatía	1,38	[0,79-2,41]	0,24	-	-	-
Hospitalización	1,63	[0,98-2,71]	0,05	1,69	[1,02-2,80]	0,04
Esquema de TARGA	0,33	[0,20-0,52]	<0,01	0,31	[0,20- 0,50]	<0,01
Esquema de tuberculosis	1,42	[0,80-2,54]	0,22	-	-	-
Patología infecciosa diferente a tuberculosis	1,74	[1,09-2,80]	0,02	1,88	[1,19-2,98]	<0,01
TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad						

DISCUSIÓN

La coinfección VIH-TBC continúa siendo una importante causa de mortalidad en escenarios de recursos limitados. Por ello es importante identificar aquellos factores asociados al pronóstico de esta condición a fin de identificar a los pacientes con mayor vulnerabilidad e intervenir sobre aquellos factores modificables. Este estudio evidenció que la edad, el estar hospitalizado al momento del diagnóstico de la coinfección y cursar con una patología infecciosa diferente a TBC fueron los factores asociados a una menor sobrevida. Por otro lado, el recibir TARGA y tener un mayor peso al momento del diagnóstico de la coinfección se asociaron a un menor riesgo de mortalidad.

Según el área geográfica, la TBC es responsable de la muerte de un 11 hasta 50% de pacientes con infección por VIH²⁵. El Hospital de referencia en el cual se realizó el presente estudio contaba con una población total de 3623 pacientes con VIH, atendidos entre los años 2004-2012. De ellos, un 12% presentó además, infección por *Mycobacterium tuberculosis*, siendo esta nuestra población de estudio.

La incidencia de muerte obtenida fue de 15,9 muertes/100 personas año de seguimiento, a diferencia de un estudio realizado por Catalá et al, cuya incidencia de muerte fue 8,6/100 personas año, durante 10 años de seguimiento.¹⁹

La edad ha mostrado ser un predictor importante de mortalidad en varios estudios incrementando el riesgo hasta en 28%, sobre todo en los pacientes mayores de 50 años²⁸. En base a los resultados obtenidos, se encontró que la mediana de edad en pacientes con coinfección VIH-TBC fue de 34 años, con un rango intercuartil de 29-43 años, dato que se aproxima a los reportados en estudios realizados en Malasia y Camerún donde la mediana fue de 39,1 y 39,3 años respectivamente^{17, 18}. El presente estudio mostró que los pacientes coinfectados que sean mayores de 34 años presentan un riesgo de mortalidad del 76% por cada año de vida obtenido.

Estar hospitalizado se asocia generalmente a un mayor compromiso del estado general del paciente, lo cual empeora su pronóstico. En diferentes unidades de hospitalización del Departamento de Infectología de un hospital nacional de Lima-Perú se observó que

hasta el 32,2% de los pacientes con VIH, presentaron coinfección con TBC; lo que sugiere, que los pacientes con VIH desarrollarán TBC en algún momento de sus vidas.²⁸ Estudios señalan que la tuberculosis fue la primera causa de hospitalización y muerte al inicio de la terapia TARGA en pacientes coinfectados con VIH-TBC²¹. De igual manera, esta investigación presenta conclusiones similares, informando que los pacientes hospitalizados al momento del diagnóstico de la coinfección tienen 69% más riesgo de fallecer.

Presentar una patología distinta TBC ha mostrado afectar el pronóstico de los pacientes coinfectados. Según Agbor et al, padecer de enfermedades defintorias de estadio SIDA y no SIDA, estaría asociado a menor sobrevivida¹⁷. De igual forma, Ismail et al, encuentran que tener una infección diferente a tuberculosis se asocia a mayor riesgo de muerte (HR: 3,61)¹⁸. En la población de estudio, de un total de 83 pacientes fallecidos, 37,3% padecieron de alguna patología diferente a la coinfección. Dicho resultado se ve reflejado en el análisis multivariado, el cual demuestra que tener como antecedente una patología distinta a tuberculosis se asocia a 88% más riesgo de mortalidad. Así mismo, Dean et al, resalta que encontrarse inmunosuprimido predispone a contraer diferentes comorbilidades, y por lo tanto, se asocia a mayor riesgo de mortalidad²⁶.

Antes de la instauración del tratamiento antirretroviral, la prevalencia de coinfección VIH-TBC se presentaba de manera frecuente. Estudios internacionales reportaron cifras de 33% de pacientes coinfectados durante los años 1993-1994³³. En el Perú, Lama reportó hallazgos similares durante los años 1986-1993, ya que la incidencia de coinfección VIH-TBC fue de 33,8%¹⁶.

Para el año 2008, se estimó una tasa de 1,4 millones de casos de tuberculosis en pacientes con VIH en el mundo²², siendo considerada la infección oportunista inicial en el 28% de personas con VIH y hasta en el 50% en estadio SIDA. La mortalidad secundaria a la coinfección ha disminuido considerablemente desde el inicio de la administración de TARGA²³, observándose estos cambios en Perú desde Mayo del 2004⁸. Estudios reportan que, en áreas endémicas de TBC, el uso de TARGA está asociado a una significativa reducción de la tasa de incidencia de adquirir tuberculosis, disminuyendo de 31,7/100 a 11,4/100 por año³⁴. En Perú, el TARGA se fundamenta en tres fármacos base: Efavirenz, Nevirapina o Inhibidor de la Proteasa, sumado a dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa. En el Hospital de referencia, se

emplea Efavirenz como fármaco base para el tratamiento antirretroviral en personas coinfectadas con TBC, decisión abalada por recomendaciones de la OMS, las cuales indican que se debe iniciar el tratamiento TARGA tan pronto como sea posible y dentro de las ocho semanas de iniciado el tratamiento antiTBC a fin de minimizar la presencia de efectos adversos tóxicos^{8,27}. Además, establece que Efavirenz debe ser la droga base en el tratamiento antirretroviral que se administre en estos casos. Al igual que otros países sudafricanos, Efavirenz es utilizado como núcleo de tratamiento antirretroviral debido a su baja interacción con fármacos antiTBC. En esta investigación se encontró que, los pacientes con coinfección VIH-TBC que reciben TARGA tienen 69% menos riesgo de mortalidad, en comparación a los pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral, lo cual refuerza lo expuesto anteriormente.

Como se sabe, existe una delgada línea entre la tuberculosis y la malnutrición, estableciéndose un círculo vicioso entre ambas. A su vez, el riesgo de adquirir tuberculosis es mayor en individuos inmunosuprimidos, lo cual explica el aumento en la prevalencia de la misma en pacientes con VIH. Las alteraciones nutricionales en pacientes con TBC, VIH o coinfección son variadas y la demanda energética conlleva a diversos estados nutricionales, los cuales pueden verse reflejados en el peso del paciente. Además, se dice que la pérdida de peso > 10 % está asociada a menor sobrevida, motivo por el cual se recomienda evaluar el peso de forma rutinaria en cada evaluación médica³³. En este estudio se encontró que la variable peso es un factor protector, concluyendo que por cada kilo más de peso, el paciente presenta 4% menos riesgo de morir, lo cual refuerza la idea de que la ganancia ponderal está relacionada con sobrevida.

Finalmente, si bien la introducción de la terapia antirretroviral a mediados de los años 90 ha reducido de manera importante y a nivel mundial la morbilidad y mortalidad relacionadas con VIH^{4,6}, la situación en países en desarrollo como el nuestro aun no es la óptima.

Hasta la fecha, no se cuenta con publicaciones nacionales sobre el estado de salud de los pacientes con coinfección VIH-TBC. Es por eso que este estudio evalúa el comportamiento de esta coinfección, posterior a la introducción del TARGA en el país, con el objetivo de brindar información actualizada al clínico peruano a fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de este grupo de personas. Por otro lado, es importante

reconocer que este estudio cuenta con ciertas limitaciones; una de ellas es que, al tratarse de un estudio retrospectivo, cabe la posibilidad de pérdidas de sujetos de estudio y registros incompletos durante el tiempo de seguimiento. Por otro lado, no se pudo incluir la variable “antecedente de TBC” ya que este dato no se encontraba consignado de forma consistente en las fichas de seguimiento en base a las cuales obtuvimos la información. Además, en esta investigación no se han incluido otras variables que podrían aparecer durante el seguimiento y tener impacto en el resultado final.

En conclusión encontramos que la edad, el encontrarse hospitalizado y la presencia de comorbilidades se asociaron a una menor sobrevida, mientras que el TARGA y un mayor peso fueron factores asociados a un mejor pronóstico. La administración oportuna del TARGA optimizando su adherencia, el garantizar un adecuado soporte nutricional y el manejo integral incluyendo las comorbilidades existentes, deben ser elementos prioritarios en el manejo de la coinfección VIH-TBC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Reyes M, Pun M. Capítulo 01: Situación epidemiológica del VIH/SIDA en el mundo y América Latina. Reyes M, Pun M, editores. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú – 2013, 1era ed. Lima: Biblioteca Nacional del Perú; 2013, p. 19-27.
- 2) La epidemia mundial de sida – datos claves mundiales. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/campaigns/2014/2014gapreport/factsheet>. (Último acceso enero del 2015).
- 3) Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/vigilancia/vih/Boletin_2013/enero.pdf. (Último acceso enero del 2015).
- 4) Lawn SD, Harries AD, Meintjes G, Getahun H, Havlir DV, Wood R. Reducing deaths from tuberculosis in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2012; 26: 1-23.
- 5) Carvalho BM, Jalles A, Pires R, Barbosa T, Cunha C. Factors related to HIV/tuberculosis coinfection in a Brazilian reference hospital. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12: 281-286.
- 6) Karo B, Haas W, Kollan C, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long-term incidence and risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 2-12.
- 7) Hablemos de Tuberculosis y VIH [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/talking_points/es/. (Último acceso enero del 2015).
- 8) Mendoza A, Iglesias D. Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA. *Acta médica peruana*. 2008; 25: 247–254.

- 9) Hablemos de Tuberculosis Y VIH [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/TBC/challenges/hiv/talking_points/es/index1.html. (Último acceso febrero del 2015)
- 10) Charbonnier F, Janssens J. Co-infection tuberculose et VIH: enjeux thérapeutiques. *Rev Med Suisse*. 2011; 7: 295–300.
- 11) Namme LH, Marie-Solange D, Hugo Bertrand MN, Elvis T, Achu JH, Christopher K. Extrapulmonary tuberculosis and HIV coinfection in patients treated for tuberculosis at the Douala General Hospital in Cameroon. *Ann Trop Med Public Health*. 2013; 6: 100-104.
- 12) Dierberg, K. L., & Chaisson, R. E. HIV-Associated Tuberculosis: Update on Prevention and Treatment. *Clinics in Chest Medicine*. 2013 ; 34 : 217–228.
- 13) HIV Treatments: A History of Scientific Advance. Disponible en: <http://www.thebody.com/content/art30909.html>. (Último acceso enero del 2015).
- 14) Gerardo Alvarez-Uria, Raghavakalyan P, Manoranjan M, Praveen K. Incidence and mortality of tuberculosis before and after initiation of antiretroviral therapy: an HIV cohort study in India. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17: 1-9.
- 15) Carvalho B, Monteiro A, Pires J, Grangeiro T, Frota C. Factors related to HIV/tuberculosis coinfection in a Brazilian reference hospital. *Braz J Infect Di*. 2008; 12: 281–286.
- 16) Lama J. Epidemiología, clínica y pronóstico de la tuberculosis en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994.
- 17) Agbor A, Billong S, Ekali G. Factors Associated with Death during Tuberculosis Treatment of Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Hospital-Based Retrospective Cohort Study (2006–2013). *PLoS ONE*. 2014; 9: 1-22.

- 18) Ismail I, Bulgiba A. Predictors of Death during Tuberculosis Treatment in TB/HIV Co-Infected Patients in Malaysia. PLoS ONE. 2013; 8: 1-7.
- 19) Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet J, Rodríguez-Mondragón A, Caylá J. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. Int J Tuber. 2011; 15: 263-269.
- 20) Estado de la población peruana 2012. Disponible en: http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1032/libro.pdf. (Último acceso enero del 2015).
- 21) Reyes A, Capo de Paz V, Díaz M, Pérez J, Bouza Y. Cambios en la supervivencia de enfermos con SIDA y tuberculosis en Cuba en la era del Tratamiento Antirretroviral de Alta Eficacia (TARVAE). Invest Clin. 2008; 49: 309-320.
- 22) Tuberculosis and HIV. Geneva, Switzerland: WHO. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/index.html>. (Último acceso enero del 2015)
- 23) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, 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.
- 24) Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing “WHO/HTM/TB/2008.393. Disponible en: www.who.int/tb/publications/global_report/2008/en/index.html. (Último acceso enero del 2015)
- 25) Barlett J. Tuberculosis and HIV Infection: Partners in Human Tragedy. J Infect Dis. 2007; 196: 124-125.
- 26) Dean G, Edwards S, Ives N, Matthews G, Fox E, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2002; 16: 76-83.

- 27) Resolución ministerial del Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). 1er ed. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2014, p.1-68.
- 28) Chuquiyaury H, Verdonk B, Gonzáles E, Zamudio F, Echevarria Z, Seas C, et at. Mabi-mortalidad de pacientes con tuberculosis hospitalizados en el departamento de enfermedades infecciosas, tropicales y dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú entre los años 1990 y 2000. Rev Med Hered. 2016; 15: 203-210.
- 29) Boletín Epidemiológico Mensual. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2016/agosto.pdf. (Último acceso enero del 2017)
- 30) Echavarría J, López de Castilla D, Iglesias D, Seas C, Gonzáles E, Maldonado F, et al. Efecto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes enrolados en un hospital público en Lima-Perú. Revista Médica Herediana. 2007; 18: 184-191.
- 31) Un paso adelante en la lucha contra el SIDA [internet]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/vigilancia/vih/Boletin_2013/enero.pdf. (Último acceso enero del 2017)
- 32) Rivero A, Federico P, Iribarren J, Caylá J, Miró J, Moreno S, et. al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica. 2013; 13: 672-684.
- 33) Alvarez G, Pakam R, Middle M, et al. Incidence and mortality of tuberculosis before and after initiation of antiretroviral therapy: an HIV cohort study in India. Journal of the International AIDS Society. 2014; 17: 1-8.

ANEXOS

ACTA DE SUSTENTACIÓN



ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el día de hoy se reúne el jurado integrado por:

Presidente	César Ugarte Gil
Jurado	Eddy Segura Paucar
Jurado	Antonio Bernabé Ortiz

para evaluar la sustentación de: Tesis Proyecto Profesional Expedientes

titulado: **FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIDA EN PACIENTES CON CO-INFECCIÓN VIH-TB EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE LOS AÑOS 2004-2012**

desarrollado por: **Brenda Adriana Gamboa Acuña
Rayza Elizabeth Guillén Zambrano
Grecia Carolina Milagros Lizzetti Mendoza**

asesorado por: **Alonso Soto Tarazona
Aldo Lucchetti Rodriguez**

para optar por el título **Médico Cirujano**
profesional de:



Después de haber escuchado la exposición, así como las respuestas a las preguntas formuladas en la defensa, el jurado concluye que el/los graduado(s) ha(n) demostrado estar preparado(s) para iniciar el ejercicio profesional. Por lo tanto, teniendo en cuenta los rangos de calificación siguiente:

/ Aprobado / Notable / Sobresaliente / Summa Cum Laude / Desaprobado /

el jurado otorga el siguiente resultado a:

Estudiante	Calificación
Brenda Adriana Gamboa Acuña	APROBADO
Rayza Elizabeth Guillén Zambrano	APROBADO
Grecia Carolina Milagros Lizzetti Mendoza	APROBADO

Dado en la ciudad de Lima a los 2 días del mes de febrero de 2017.

Presidente
César Ugarte Gil

Jurado
Eddy Segura Paucar

Jurado
Antonio Bernabé Ortiz

CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

CEI/525-03-15



Chorrillos, 26 de marzo de 2015

UPC

Universidad Peruana de
Ciencias Aplicadas

Avenida Alameda
San Marcos cuadra 2
Chorrillos

Lima 9 - Perú
T 511 313 3333

www.upc.edu.pe

exígete, innova

Señoritas
Brenda Gamboa
Rayza Guillén
Grecia Lizzetti
Alumnas de la Escuela de Medicina
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas
Presente.-

Ref. PI0198-2015: Factores asociados a sobrevida en pacientes con co-infección VIH-TB en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los años 2004-2012

Estimadas alumnas:

En atención a la remisión del Protocolo indicado, tengo a bien hacer de su conocimiento que el Comité de Ética e Investigación (CEI) en su reunión del 24 de marzo ha determinado **aprobar** el estudio tal como ha sido replanteado.

Adicionalmente el CEI recomienda a los investigadores el intentar el acceso a la base de datos del programa de Tuberculosis con el fin de tener una fuente fidedigna de información que mejore sus resultados.

Se les recuerda que el plazo de aprobación tiene una duración de 18 meses contados a partir de la fecha de esta carta, la que puede ser renovada luego de la presentación del informe anual de avances.

Sin otro particular, quedo de ustedes.

Atentamente.

Dr. Aldo Vivar Mendoza
Presidente del Comité de Ética
Facultad de Ciencias de la Salud

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Id: _____ HC: _____

Condición: _____

Edad: _____

Género: M () F ()

Procedencia: _____

Hospitalización: Si () No ()

Grado de Instrucción:

Ninguno ()	Secundaria completa ()
Primaria incompleta ()	Técnica ()
Primaria completa ()	Superior ()
Secundaria incompleta ()	

Tipo de Tuberculosis:

Pulmonar ()	Ganglionar ()
Pleural ()	Meníngea ()
Otra ()	

Confirmación bacteriológica: Si () No ()

Modo de confirmación:

Ninguna ()	No disponible ()
Baciloscopia ()	Cultivo ()
Prueba Molecular ()	

Radiografía de Tórax:

Infiltrado apical no cavitario ()	Otro infiltrado ()
Miliar ()	Normal ()
Cavitario ()	No disponible ()

Esquema de tratamiento de TB al momento del diagnóstico de Tuberculosis:

Esquema TB sensible () Esquema MDR () Esquema XDR ()

Patología diferente a TB: Si () No ()

Patología Infecciosa Oportunista:

Neumocistis ()

Criptococo ()

Toxoplasma ()

Patología Infecciosa no Oportunista:

VHB ()

VHC ()

Sífilis ()

Patología no infecciosa:

DM ()

HTA ()

Dislipidemia ()

Esquema TARGA:

Sin TARGA ()

Esquema basado en NVP ()

Esquema basado en EFV ()

Esquema basado en IP ()

Fecha/diagnóstico de VIH (d/m/a):

Fecha/inicio TARGA (d/m/a):

Fecha/diagnóstico de TB (d/m/a):

Fecha/última evaluación (d/m/a):

Fecha/defunción (d/m/a):

CD4/VIH:

CD4/TB:

CV/VIH:

CV/TB:

Riesgo de depresión: Si () No ()

Hb/ TB:

ALT/ TB:

IMC/ TB:

Linfadenopatías: Si () No ()