

ORIGINAL

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS INFECTADOS POR VIH. ESTUDIO DE LOS FALLECIMIENTOS EN LOS PRIMEROS NUEVE MESES DE TRATAMIENTO

Meritxell Falqués Casanovas (1), Klaus Langohr (2), Guadalupe Gómez Melis (1), Patricia García de Olalla Rizo (3), Josep M. Jansà López del Vallado (3) y Joan A. Caylà Buqueras (3).

(1) Departament d'Estadística, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona.

(2) Departamento de Estadística, Universidad de Dortmund, Alemania.

(3) Servicio de Epidemiología, Institut Municipal de la Salut, Barcelona, Unidad de Investigación en Tuberculosis en Barcelona.

RESUMEN

Fundamento: En las personas con tuberculosis infectadas por el VIH, se ha observado una elevada letalidad durante las primeras semanas desde el inicio de la terapia antituberculosa. En el presente estudio se analiza la supervivencia de las mismas en el marco de un estudio de cohortes retrospectivo.

Métodos: Se incluyeron 1.135 individuos que correspondían a aquellos por el VIH mayores de quince años y residentes en Barcelona, registrados por el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona y que fueron diagnosticados entre 1988 y 1993. Las variables analizadas fueron edad, sexo, antecedentes de prisión, distrito municipal, grupo de riesgo, porcentaje de linfocitos T CD4+, prueba de la tuberculina, diagnóstico de sida (según criterio CDC-1987), patrón radiológico, bacteriología y localización anatómica de la tuberculosis. Se utilizó el método semiparamétrico de Cox, las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank.

Resultados: La probabilidad de supervivencia a los nueve meses fue del 77%, con amplias variaciones en los diversos subgrupos. Las únicas variables significativas en el modelo multivariado de Cox fueron sida, porcentaje de linfocitos T CD4+ y su interacción. El riesgo de morir para un individuo sin SIDA y porcentaje de linfocitos T CD4+ inferior o igual al 14% fue 7.69 veces mayor que el riesgo de morir para un individuo sin SIDA y porcentaje de linfocitos T CD4+ superior al 14%.

Conclusiones: La supervivencia en las personas con tuberculosis infectadas por VIH es muy variable. Las que fallecieron a corto plazo fueron las diagnosticadas de sida al iniciar el tratamiento antituberculoso y que, además, tenían un porcentaje de linfocitos T CD4+ inferior o igual al 14%.

Palabras clave: CD4. Prueba de la tuberculina. Sida. Supervivencia. Tuberculosis.

ABSTRACT

Survival in Patients with Tuberculosis Infected with HIV. Study of the Deaths within the First Nine Months

Background: Among the individuals with tuberculosis who are infected with HIV a high degree of lethality has been found to exist during the first few weeks following the start of tuberculosis treatment. In this study, the survival of these individuals is studied within the framework of a retrospective cohort study.

Methods: This study included 1135 subjects infected by HIV over age fifteen and residents of Barcelona who were registered by the Barcelona Tuberculosis Prevention and Control Program and were diagnosed within the 1988-1993 period. The variables analyzed were age, gender, former imprisonment, municipal district, risk group, percentage of T CD4+ lymphocytes, tuberculin test, AIDS diagnosis (as per CDC-1987), X-ray pattern, bacteriology and part of the body affected by the tuberculosis. The Cox semiparametric method, the Kaplan-Meier curves and the log-rank test were employed.

Results: A 77% probability of survival during the first nine months was found to exist, with wide-ranging variations among the different subgroups. The only significant variables in the Cox multivariate model were AIDS, the percentage of T CD4+ lymphocytes and their interaction. The risk of death for an individual not having AIDS and a T CD4+ lymphocyte percentage of 14% or lower was 7.69 times higher than the risk of dying for an individual not having AIDS who had a T CD4+ lymphocyte percentage of above 14%.

Conclusions: The survival of those individuals having tuberculosis who are infected with HIV varies greatly. Those who died in the short term were diagnosed as having AIDS on starting the tuberculosis treatment and who also had a T CD4+ lymphocyte percentage of 14% or lower.

Key words: CD4. Tuberculin test. AIDS. Survival. Tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito mundial, desde el inicio de la epidemia de sida, más de 14 millones de personas han muerto a causa de la infección VIH¹. En los Estados Unidos y Europa occidental las tasas de mortalidad entre los pacientes infectados por el VIH han disminuido drásticamente desde septiembre de 1995^{2,3}, atribuyéndose una parte importante de esta reducción a los nuevos tratamientos antirretrovirales⁴. Además, otras medidas, como son las mejoras en los tratamientos de las profilaxis de las infecciones oportunistas y el mejor acceso a los servicios de salud, contribuyen a mejorar la supervivencia de estos pacientes⁵. A pesar de estas mejoras en el ámbito mundial, el número de pacientes con sida sigue creciendo y lo mismo sucede con la mortalidad que ocasiona, influyendo en todo ello la falta de tratamientos y la deficiente infraestructura de los servicios de salud en muchos países¹.

En España, no se objetivaron declives significativos de la mortalidad global debida al sida, hasta que no se introdujeron los nuevos tratamientos antirretrovirales en el tratamiento de la infección VIH. Así, en Barcelona la probabilidad de supervivencia por sida al año y medio, entre 1987 y 1993, se situaba entre el 53% y el 57%, apreciándose que los más jóvenes, aquellos sujetos cuyo modo de transmisión de la infección no era el uso de droga por vía parenteral (UDVP) y aquellos en que la tuberculosis (TBC) fue la enfermedad diagnóstica de sida, eran factores predictores de mejor supervivencia⁶.

En los enfermos tuberculosos infectados por el VIH, se ha observado una letalidad relativamente alta, durante los primeros días y las primeras semanas, desde el inicio de la terapia antituberculosa, fenómeno que no ha sido analizado con detenimiento hasta el momento actual⁷. En este sentido, el objetivo del estudio es determinar la supervivencia y sus factores predictores en los nueve primeros meses tras el inicio del tratamiento

antituberculoso en personas infectadas por el VIH.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes tuberculosos, mayores de quince años, infectados por el VIH, registrados por el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona, que correspondían a personas residentes en la ciudad y que iniciaron tratamiento entre el 1 de enero de 1988 y el 31 de diciembre de 1993. La fecha de cierre del estudio fue el 30 de septiembre de 1995. En los sujetos que presentaron varios episodios sólo se consideró el primer diagnóstico de TBC.

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica Activa (SVEA), del Servicio de Epidemiología del Institut Municipal de la Salut (IMS), tiene como objetivo recoger tanto los casos declarados por los médicos (a través del sistema de enfermedades de declaración obligatoria, EDO) como los no notificados. Se controlan los resultados microbiológicos correspondientes a micobacterias, las altas hospitalarias, el registro de mortalidad y se hace un contraste sistemático entre los registros de TBC y de sida, también incluido en el SVEA. Ambos registros son actualizados periódicamente y, de este modo, se consigue que dichos registros alcancen un grado de exhaustividad muy elevado.

A cada uno de los sujetos registrados se le realizó una encuesta que recoge variables de interés clínico y epidemiológico. Las variables que se han tenido en cuenta en este estudio son las siguientes: 1) variables sociodemográficas: edad, sexo, antecedentes penitenciarios, distrito municipal de residencia, modo de transmisión del VIH; 2) variables clínicas: porcentaje de linfocitos T CD4+ (recogido como máximo dos meses antes o después del diagnóstico de la TBC), prueba de la tuberculina (realizada en el momento del diagnóstico), diagnóstico de sida, tipo de tratamiento, patrón radiológico, bac-

teriología, y localización anatómica de la TBC (pulmonar exclusivamente, extrapulmonar exclusivamente y mixta, que comprende la afectación de dos o más órganos y la forma miliar o diseminada); 3) variables temporales: fecha de inicio del tratamiento antituberculoso y fecha de fallecimiento o de censura.

Definiciones

Caso de tuberculosis: aquella persona a la que se le prescribe quimioterapia antituberculosa y ésta se mantiene hasta el momento previsto de la finalización, a menos que muera o presente efectos secundarios importantes. Infección por el VIH: se determina si el resultado de la prueba ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) es positivo en el momento del diagnóstico de la TBC y es confirmado mediante un Western blot.

Sida: se consideró que una persona tenía sida, si en el momento del diagnóstico de la TBC, presentaba una de las enfermedades diagnósticas de sida incluidas en la definición de los CDC de agosto de 1987⁸.

Prueba de la tuberculina: Dicha prueba se realizó de acuerdo con la técnica de Mantoux, aplicando 2 TU de PPD RT-23 intradérmica, la lectura se realizó entre las 48 y las 72 horas posteriores. Induraciones mayores o iguales a 5 fueron consideradas positivas⁹.

Tiempo de supervivencia: Número de días transcurridos desde el inicio del tratamiento antituberculoso hasta la fecha de fallecimiento. O bien hasta el 30 de septiembre de 1995 para aquellos individuos que permanecían vivos en dicha fecha. Consecuentemente, aquellas personas vivas cuando el estudio concluyó, se consideran censuradas por la derecha, porque la muerte no ha sido observada. La misma consideración se aplicó a los que cambiaron de residencia o fueron perdidos durante el estudio aunque, en estos casos, la fecha de censura fue la del último control y no el 30 de septiembre de 1995.

Supervivencia a corto plazo: Período transcurrido entre el inicio del tratamiento y el fallecimiento del paciente o su pérdida, si ésta acon-

tece en los primeros nueve meses. Se considera este período de tiempo, ya que el tratamiento de nueve meses es una pauta estándar para pacientes tuberculosos infectados por el VIH⁹.

La tasa de incidencia media anual se define como el número de casos multiplicado por 100.000, dividido por la población según el padrón del 91 y dividido por 6 (número de años del estudio).

Análisis estadístico

En el estudio se incluye un análisis descriptivo univariado y bivariado de las variables. Se ha utilizado la prueba χ^2 para estudiar relaciones entre variables categóricas y la prueba de la t de Student para variables continuas normales. Para la estimación de la función de supervivencia se utilizó el método Kaplan-Meier, y para comparar curvas de supervivencia entre distintas categorías de una misma variable se aplicó la prueba del Log-rank. Finalmente, se ajustó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox a aquellos pacientes cuyo nivel de linfocitos T CD4+ ha sido informado y para aquellas variables que cumplen la condición de riesgos proporcionales y que son significativas ($p < 0.05$) a nivel univariado. Los modelos se validaron utilizando el análisis de residuos de Cox-Snell¹⁰. Los datos se procesaron con dBASE-IV y se analizaron con los paquetes estadísticos SPSS-Win¹¹ y EGRET¹².

RESULTADOS

Características descriptivas de la población de estudio (tabla 1)

Entre las 1.135 personas incluidas en el estudio, destacaba que la edad de inicio era de 32,44 años con una desviación estándar (DE) de 8,8; dicha pobla-

ción era mayoritariamente masculina (82,6%), usuaria de drogas por vía parenteral (UDVP) (73,4%) y había sido diagnosticada de sida en el momento del diagnóstico de la TBC (68,7%). Ciutat Vella, el distrito más deprimido socioeconómicamente de la ciudad¹³, destacaba como el más afectado, con una tasa de incidencia media anual de

60,8 casos por cada 100,000 habitantes, seguida de Nou Barris, con una incidencia media anual igual a 17.

Observando la evolución de los casos entre 1988 y 1993, se detectaron diferencias significativas en la distribución de los mismos según edad ($p < 0,001$), modo de trans-

Tabla 1

Características descriptivas de los pacientes tuberculosos infectados por VIH. Barcelona (1988-1993)

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Sexo	Hombres	938	82.6
	Mujeres	197	17.4
Antecedentes de prisión	Si	273	24.1
	No	862	75.9
Grupo de riesgo	UDVP*	833	73.9
	Homosexuales	156	13.7
	Hemofílicos/Hemotransfundidos	10	0.9
	Heterosexuales	41	3.6
	UDVP + Homosexuales	29	2.6
	Desconocido	66	5.8
Porcentaje CD4	Hasta 14%	288	25.4
	Más de 14%	239	21.1
	Desconocido	608	53.6
Prueba tuberculina	Positiva	245	21.6
	Negativa	325	28.6
	Desconocida	565	49.8
Sida (CDC-1987)	Si	780	68.7
	No	355	31.3
Radiología	Normal	181	15.9
	Anormal cavitaria	160	14.1
	Anormal no cavitaria	740	65.2
	No practicada	54	4.8
Bacteriología	Microscopía positiva	127	37.6
	Sólo cultivo positivo	361	31.8
	Negativo	209	18.4
	No determinada	138	12.2
	Otros**	38	3.3
Localización TBC	Pulmonar	529	46.6
	Extrapulmonar	393	34.6
	Mixta	201	17.7
	Desconocida	12	1.1

* UDVP: Usuarios de drogas por vía intravenosa.

** La mayoría corresponden a pacientes diagnosticados por criterios clínico-radiológicos o por la prueba ADA.

misión ($p < 0,001$), nivel de CD4 ($p < 0,001$) y la prueba de tuberculina ($p < 0,001$). Para el total de la ciudad, en 1988 se observan 155 casos nuevos (tasa de incidencia de 12 casos por cada 100.000 habitantes de edades comprendidas entre 15 y 74 años) y, a partir de 1990, se producen del orden de 200 casos cada año, con un máximo de 217 en 1991, dicha tasa es de 16,9/100.000. Mientras que la media de edad aumentó cada año, pasando de 30,4 años (DE: 3,0) en 1988 a 34,7 años (DE: 4,0), el porcentaje de pacientes UDVP descendió ligeramente cada año, desde 1988 (81,2%) hasta 1993 (64,6%); el de los hombres con prácticas homosexuales (HMS) ascendió de 11% a 18,7% durante el mismo período y la tendencia del colectivo de personas con prácticas heterosexuales de riesgo (HTS) aumentó, desde 0% en 1988 hasta alcanzar un 11% en 1993. El porcentaje de pacientes con un nivel de linfocitos T CD4 inferior o igual al 14% aumentó de 10,7% en 1988 a 60,0% en 1993. También se observó que el porcentaje de pacientes tuberculín negativos ascendió a lo largo de este período, pasando de un 40% en 1988 a un 60% en 1993.

Estudio descriptivo de los fallecimientos a corto plazo

Este análisis se basó en 1.033 sujetos. Se incluyeron los fallecidos durante los nueve primeros meses y los que sobrevivieron más de 9 meses. De un total de 247 (23%) fallecimientos en los primeros 9 meses, 38 (15%) se produjeron en los primeros 10 días y 93 (38%) en los primeros 50 días. La letalidad en los primeros 9 meses ascendió, de un 17,3% en 1988 a un 25% en 1993, aunque esta tendencia no resulta significativa.

Al comparar las características de las personas que fallecieron durante los primeros 9 meses con los que viven más de nueve, las primeras se caracterizan por ser de mayor edad, por no presentar antecedentes de prisión, ser mayoritariamente HMS, tener un nivel de CD4 \leq 14%, tener un resultado

negativo en la prueba de la tuberculina y estar diagnosticados de sida (tabla 2). Se observó también que la prueba de la tuberculina fue negativa en el 77,4% de los fallecidos a corto plazo, mientras que, entre los pacientes que sobrevivieron más de 9 meses, el resultado de la prueba resultó negativo en el 53,5% ($p < 0,010$, sin tener en cuenta los valores desconocidos). El 87% de pacientes del grupo con supervivencia menor a nueve meses fueron casos de sida cuando empiezan el tratamiento antituberculoso. Sin embargo, en el grupo de largo plazo esta cifra se reduce al 63,4% ($p < 0,001$).

Análisis de Supervivencia

Destacó que la supervivencia de los pacientes tuberculín positivos fue significativamente superior a la de los tuberculín negativos y a la de los que no tienen la prueba de la tuberculina informada, $p < 0,001$ (figura 1). Asimismo, la supervivencia de los pacientes con CD4 $> 14\%$ fue superior a la supervivencia de los que presentan un nivel de CD4 $\leq 14\%$ o a la de los no observados ($p < 0,001$) (figura 2). Además de las variables anteriormente citadas, el no haber sido diagnosticado de sida, el patrón radiológico anormal cavitario y la TBC exclusivamente tuberculosis pulmonar, presentaron mejor supervivencia (tabla 3).

Se observó también que la supervivencia de aquellos pacientes con prueba de la tuberculina no informada se comportaba de forma similar a la supervivencia de los tuberculín negativos, $p = 0,52$ (figura 1), lo que hace sospechar que los valores no observados de la prueba de la tuberculina no están distribuidos aleatoriamente. Por otro lado, tal como se desprende de la tabla 3, se observan diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes tuberculín positivos respecto de los que tienen la prueba negativa.

Tabla 2

Comparación de las características de los pacientes tuberculosos infectados por VIH según fallecieron a corto plazo (≤ 9 meses) o vivieran más de 9 meses. Barcelona (1988-1993)

Variable Edad (años)	Categoría	≤ 9 meses		>9 meses		Valor p <0.001
		X=36.0 (N)	DE. * =10.84 (%)	X=31.5 (N)	d.e. * =7.57 (%)	
Sexo	Hombres	204	82.6	650	82.7	0.963
	Mujeres	43	17.4	136	17.1	
Antecedentes prisión	Sí	27	10.9	213	27.1	<0.001
	No	220	89.1	573	72.9	
Distrito municipal	Ciutat Vella ¹	55	22.3	179	22.8	0.855
	Resto	191	77.3	607	77.2	
	Desconocido	1	0.4	—	—	
Grupo de riesgo	UDVP	154	62.3	615	78.2	0.001
	HMS	43	17.4	91	11.6	
	HTS	13	5.3	24	3.1	
	Desconocido	37	15.0	56	7.1	
Porcentaje CD4	Hasta 14%	82	33.2	182	23.2	<0.001
	Más del 14%	36	14.6	186	23.7	
	Desconocido	129	52.2	418	53.2	
Prueba tuberculina	Positivo	21	8.5	198	25.2	<0.001
	Negativo	72	29.1	228	29.0	
	Desconocido	154	62.3	360	45.8	
Sida	Sí	215	87.0	498	63.4	<0.001
	No	32	13.0	288	36.6	
Radiología	Normal	37	15.5	128	16.3	0.190
	Patrón cavitario	27	11.3	116	14.7	
	Patrón no cavitario	174	73.1	503	64.0	
	Desconocida	9	3.6	39	5.0	
Bacteriología	Positivo por micros.	44	17.8	125	15.9	0.645
	Cultivo positivo	127	51.4	432	55.0	
	Negativo	41	16.6	141	17.9	
	Desconocida	35	14.2	88	11.2	
Localización TBC	Pulmonar	122	49.4	367	46.7	0.602
	Extrapulmonar	81	32.8	273	34.7	
	Mixta	39	15.8	142	18.1	
	Desconocida	5	2.0	4	0.5	
Inicio tratamiento	1988	26	10.5	119	15.1	0.402
	1989	35	14.2	113	14.4	
	1990	40	16.2	142	18.1	
	1991	53	21.5	142	18.1	
	1992	44	17.8	134	17.0	
	1993	49	19.8	136	17.3	
Total		247/1033	23.9	786/1033	76.1	

* DE = Desviación estándar.

UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral.

HMS: Hombres con prácticas homosexuales.

HTS: Prácticas heterosexuales de riesgo.

¹ Ciutat Vella: Distrito más deprimido socio-económicamente de la ciudad.

Figura 1

Función de supervivencia para la variable «Prueba de la tuberculina»

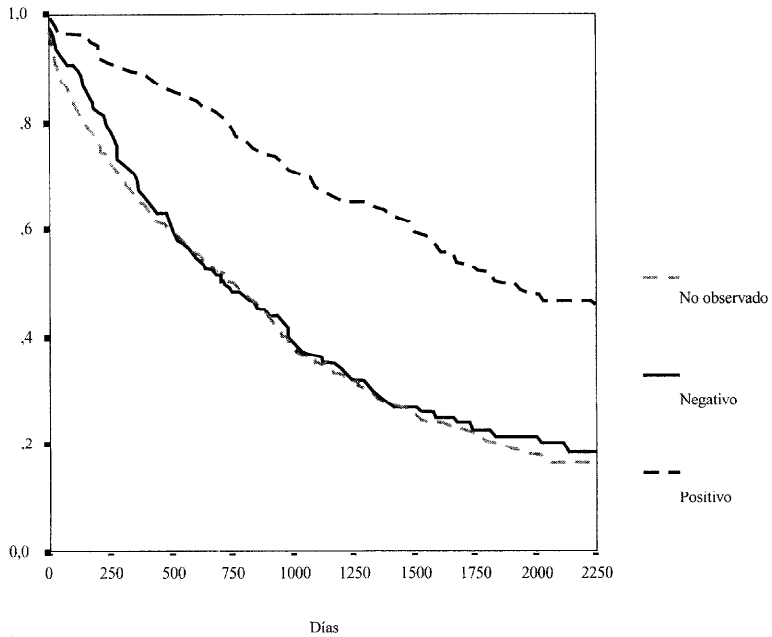


Figura 2

Función de supervivencia para la variable «Linfocitos T CD4+»

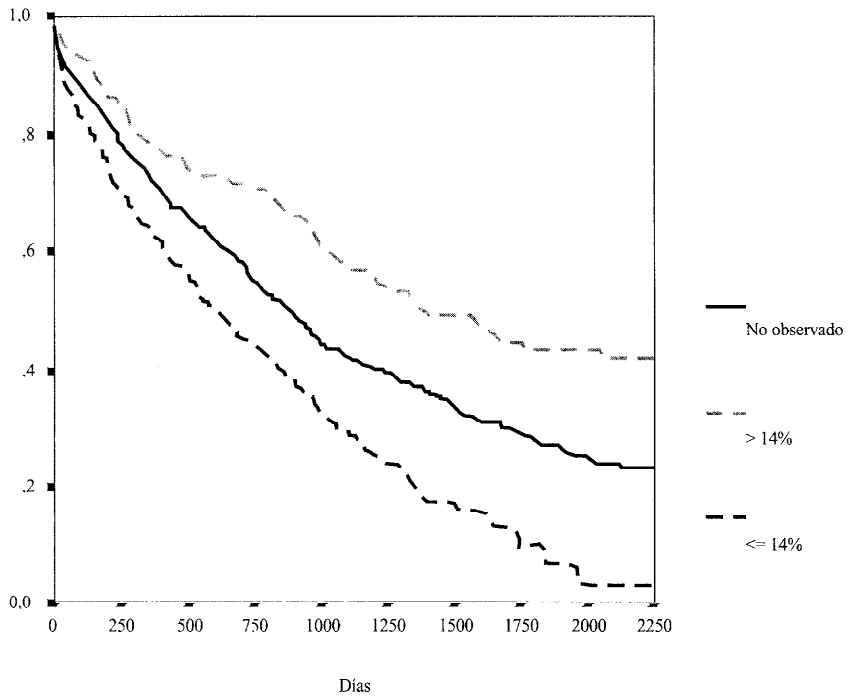


Tabla 3

Caracterización de la supervivencia según las categorías de cada variable de los pacientes tuberculosos infectados por VIH. Barcelona (1988-1993)

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>N</i>	<i>% fallecidos</i>	<i>Mediana*</i>	<i>Valor p</i>
Sexo	Hombres	876	65.53	898	0.998
	Mujeres	183	63.93	953	
Distrito municipal	Ciutat Vella	242	62.81	894	0.8873
	Resto	805	66.34	914	
Grupo de riesgo	UDVP	770	65.06	982	<0.001
	Homosexuales	149	64.10	665	
CD4	14%	273	72.16	629	<0.001
	>14%	228	48.25	1396	
Prueba tuberculina	Positivo	223	45.74	1914	<0.001
	Negativo	307	69.06	722	
Sida	Si	731	77.43	643	<0.001
	No	328	38.11	2549	
Radiología	Normal	166	67.47	960	0.003
	Anormal cavit.	146	52.05	1479	
	Anormal no cavit.	697	67.29	835	
Bacteriología	Microscopía positiva	402	63.93	951	0.025
	Sólo cultivo positivo	342	69.88	833	
	Negativo	188	57.98	948	
Localización TBC	Pulmonar	503	58.25	1022	<0.001
	Extrapulmonar	362	72.10	833	
	Mixta	184	71.74	867	

* Mediana de supervivencia (se ha calculado en días).

En el ajuste multivariado de todas las variables, excepto CD4 y prueba de la tuberculina, se mostraron como predictores de la supervivencia las variables edad y sida (tabla 4, modelo A). No obstante, debido a la importancia de la variable CD4, puesto que el comportamiento de los valores no observados respecto a la supervivencia sugería que su distribución era aleatoria (figura 2), se propuso un modelo que no excluía esta variable (tabla 4, modelo B). En este caso, las variables sida, porcentaje de linfocitos CD4 y su interacción resultaron ser estadísticamente significativas, desapareciendo la influencia de la edad. Según este modelo, basado en la submuestra de 395 pacientes

con información en todas las variables menos prueba de la tuberculina, el riesgo de morir en el período de seguimiento de un individuo con sida y nivel de CD4 inferior al 14% es 1,54 veces mayor que el riesgo de morir de un individuo con SIDA y nivel de CD4 superior al 14%. Por otro lado, el riesgo de un individuo de morir con CD4 superior al 14% y de es 6,67 veces mayor que el riesgo de morir de un individuo con CD4 superior al 14% y sin sida.

Las figuras 3 y 4 muestran la interacción entre las variables sida y CD4, y en ellas pueden reconocerse cuatro patrones de supervivencia en función del nivel de CD4 y

Tabla 4

Resultado de los modelos multivariados de Cox de los pacientes tuberculosos infectados por VIH en Barcelona entre 1988 y 1993. Modelo A: Incluyendo todas las variables excepto el porcentaje de CD4 y la prueba de la tuberculina. Modelo B: Incluyendo todas las variables excepto la prueba de la tuberculina

Modelo A (n=805)					
Variable	β_i	DE*	Valor p	Riesgo	I.C. (95%)
Sida	1.190	0.121	<0.001	3.289	(2.597; 4.167)
Edad	0.0292	0.006	<0.001	1.030	(1.018; 1.041)
Modelo B (n=395)					
Variable	β_i	DE*	Valor p	Riesgo	I.C. (95%)
Sida	0.3012	0.201	0.134	1.35 (CD4 <14%)	(0.91; 2.00) (3.70; 11.11)
CD4	0.4365	0.153	0.004	1.54 (Sida)	(1.15; 2.08)
Sida * CD4	1.583		<0.001	7.69 (No sida)	(4.00; 14.29)

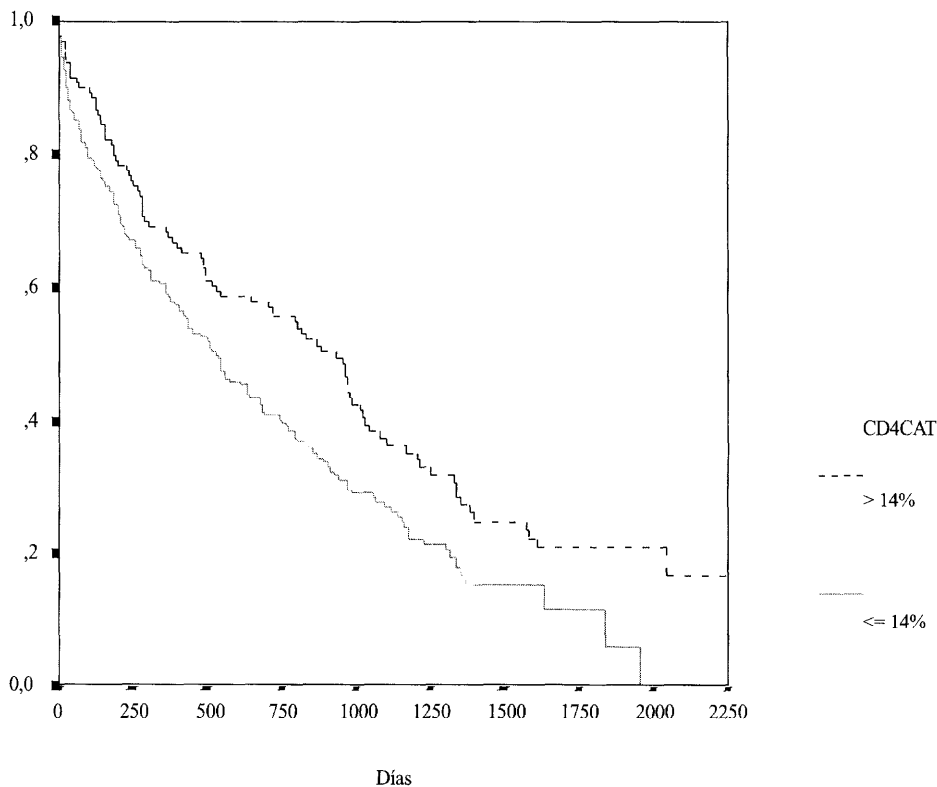
Los niveles de referencia son no sida y porcentaje de CD4 superior al 14%.

I.C. = Intervalo de confianza.

*DE = desviación estándar.

Figura 3

Función de supervivencia para la variable «Linfocitos T CD4+» para pacientes con sida



de la presencia o no de sida. En particular, puede observarse como el patrón de supervivencia de los pacientes menos inmunodeprimidos es siempre superior al de los más inmunodeprimidos. Dicho modelo ha sido validado mediante un análisis de los residuos de Cox-Snell (figura 5). Basándose en este modelo, la probabilidad de fallecer durante los primeros 9 meses después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso,

para un individuo con sida y con nivel de CD4 inferior al 14% es del 32%; para un individuo con sida pero con nivel de CD4 superior al 14% es del 22%; para un individuo sin SIDA y nivel de CD4 inferior al 14% es del 25% y, finalmente, para un individuo sin sida y nivel de CD4 superior al 14% es del 4%. Nótese como dichos valores se ajustan a los observados en las figuras 3 y 4.

Figura 4
Función de supervivencia para la variable «Linfocitos T CD4+» para pacientes sin sida

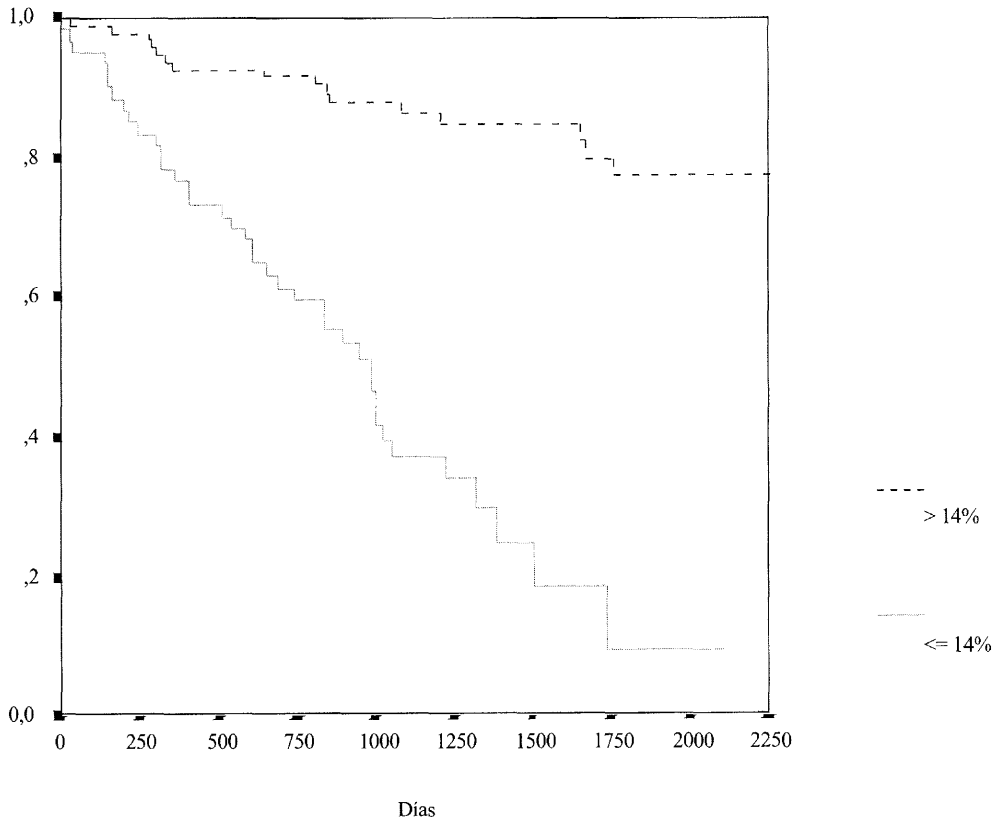
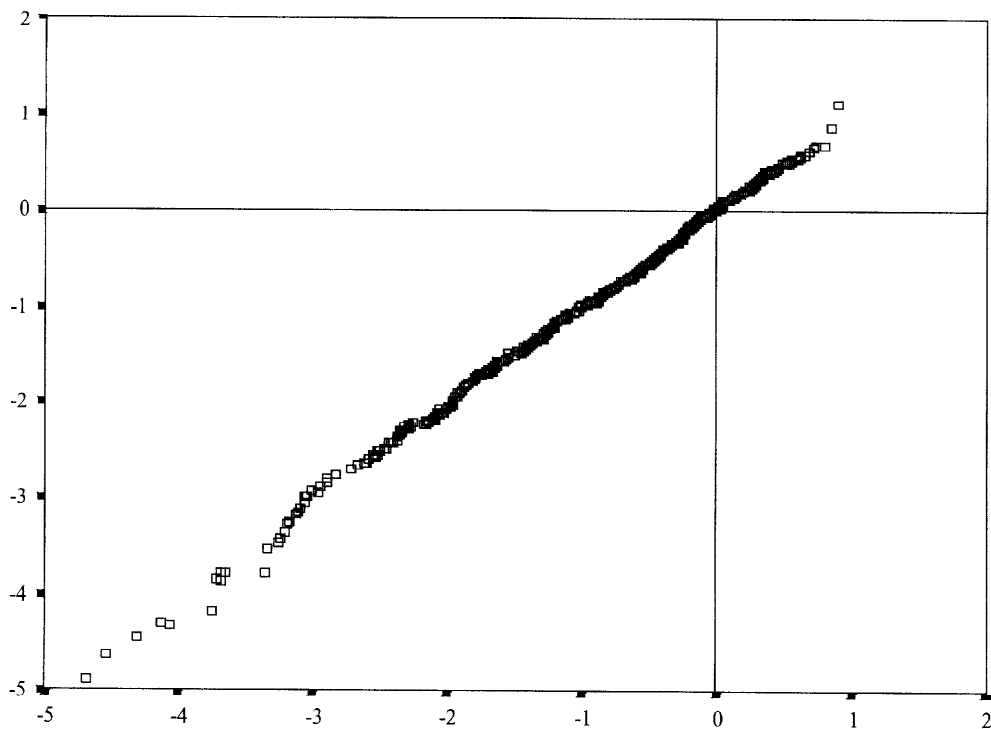


Figura 5

Residuos de Cox-Snell para el modelo multivariado de Cox excluyendo la variable «Prueba de la tuberculina»



DISCUSIÓN

Si bien, los resultados del estudio se verán, probablemente, influidos por los nuevos tratamientos antirretrovirales, pensamos que no dejan de ser vigentes en los casos en que las sujetos no cumplan el tratamiento antirretroviral o bien lo rechacen, así como en la mayoría de los pacientes tuberculosos infectados por el VIH en los países donde dichos tratamientos no son accesibles.

Durante el período del estudio, el perfil de los pacientes infectados por el VIH ha cambiado en algunos aspectos. Así, la media de edad ha aumentado, hecho que puede ser debido al incremento anual en el porcentaje del grupo de hombres con prácticas homosexuales VIH positivos y diagnosticados

con TBC, y a la disminución paralela en el porcentaje de UDVP, pues este colectivo suele ser, en nuestro medio, de menor edad que aquellos en que la vía de contagio ha sido la sexual¹⁴.

Por otro lado, es de destacar la elevada tasa de letalidad entre los pacientes VIH positivos con tuberculosis, ya que el 23% de ellos muere en los nueve primeros meses después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso. No obstante, se ha observado que esta tasa varía desde un 4% en los pacientes tuberculosos VIH positivos sin diagnóstico de sida y con un recuento de linfocitos T CD4+ superior al 14%, hasta el 32% observada en las personas tuberculosas VIH positivas diagnosticadas de sida y con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior al

14%. En cualquier caso, la tasa de letalidad de los pacientes tuberculosos VIH positivos es siempre superior a la tasa de un 3% observada en los tuberculosos VIH negativos¹⁵.

En esta disminución han influido, probablemente, las actividades del Programa de Prevención y control de la TBC que se llevan a cabo en Barcelona desde principios de los noventa, especialmente en instituciones penitenciarias del distrito de Ciutat Vella, ya que se prioriza el tratamiento supervisado en los UDVP y, por lo tanto, podría explicar la disminución progresiva, a lo largo del período de estudio, del porcentaje de pacientes tuberculosos, seropositivos y UDVP.

En cuanto al estudio de supervivencia, se ha observado que los individuos que mueren durante los primeros nueve meses después de iniciar el tratamiento antituberculoso, se caracterizan por ser de edad más avanzada, presentar un porcentaje de linfocitos T CD4 inferior o igual a 14%, tener un resultado negativo en la prueba de la tuberculina, no presentar antecedentes de prisión y haber sido diagnosticados de sida al inicio del tratamiento. Tanto la edad, como el porcentaje de linfocitos T CD4+, son variables que se han asociado frecuentemente a una peor supervivencia de los individuos infectados por el VIH¹⁶. Con relación a la prueba de la tuberculina, su valor predictor como factor de supervivencia en los pacientes tuberculosos también ha sido objetivado en diferentes estudios^{17,18}, así como el diagnóstico previo de sida¹⁹.

Llama la atención la mayor supervivencia de las personas que han estado en prisión en algún momento durante el período de estudio. Es probable que en ello influya la edad, ya que son pacientes más jóvenes, mayoritariamente UDVP y en los que, mientras están recluidos, el tratamiento antituberculoso suele estar más controlado²⁰.

La variable localización anatómica de la TBC no se incluyó en el modelo multivaria-

do de Cox, pues no cumple la hipótesis de riesgos proporcionales. Por otro lado, se puede observar una supervivencia mayor para los pacientes diagnosticados con TBC exclusivamente pulmonar a lo largo del tiempo; aunque en los nueve meses aún no se observa una diferencia significativa entre éstos y los diagnosticados con TBC extrapulmonar.

Diversos estudios han confirmado que tienen una supervivencia mayor las personas con TBC pulmonar que aquellas con TBC extrapulmonar o mixta^{7,21}. También se ha objetivado que, en enfermos VIH positivos y diagnosticados de tuberculosis pulmonar, existe una probabilidad mayor de progresar a sida para aquellos individuos con edad más avanzada, patrón radiológico no cavitario, bajo cociente CD4/CD8 y resultado negativo en la prueba de la tuberculina²².

Los resultados presentados están en concordancia con diversos estudios llevados a cabo en otros países^{23,24} con respecto al CD4 y al sida, como variables de influencia en la supervivencia. Otros resultados indican que la TBC activa puede ser un marcador de inmunodepresión avanzada en pacientes VIH positivos, pudiendo acelerar el curso clínico de la infección por VIH.

Entre las limitaciones más importantes de este estudio cabe citar el elevado número de datos no observados en el porcentaje de linfocitos T CD4 (53,6%) y en la prueba de la tuberculina (49,8%). Para la primera variable dicho porcentaje va disminuyendo a lo largo del período de estudio debido, probablemente, a la creciente importancia que esta información ha ido tomando a lo largo de los años, como marcador de progresión en este tipo de pacientes. En la figura 2, se observa cómo la curva de supervivencia correspondiente a aquellos pacientes en los que la variable CD4 no estaba informada, se sitúa entre las curvas de los pacientes con un porcentaje mayor y menor del 14%. Esta distribución permite asumir la hipótesis de que estos datos esta-

ban distribuidos al azar, lo que indicaría que la supervivencia de los pacientes con un valor no observado en el porcentaje de linfocitos T CD4 no es diferente a la de los pacientes con valores informados. En cambio, para los individuos con valor no observado en el resultado de la prueba de la tuberculina, cuya curva de supervivencia es similar a la de aquellos pacientes con un resultado negativo. Esto puede ser debido, probablemente, a que en los casos con diagnóstico clínico de TBC muy evidente, o aquellos casos en los que el enfermo presenta un estado de inmunodepresión muy severa, dicha prueba no se practica con la sistemática habitual. Así pues, la supervivencia de los pacientes con la prueba de la tuberculina informada no tiene porque ser representativa de la supervivencia de todos los individuos del estudio y, por este motivo, no se incluyó esta variable en el modelo de Cox.

Cuando en el modelo multivariado no se toman en consideración las variables CD4 y la prueba de la tuberculina, por presentar un alto porcentaje de datos desconocidos, resultan significativas las asociaciones sida y edad, observándose una mejor supervivencia en aquellos individuos más jóvenes y sin diagnóstico de sida. Mientras que, cuando se analiza la submuestra de los 395 pacientes con todos los datos completos, las únicas variables que resultaron ser significativas en el modelo multivariado fueron sida, CD4 y su interacción, observándose una mejor supervivencia para los pacientes sin sida y con CD4 superior al 14%, desapareciendo la influencia de la edad.

En resumen, podemos concluir que la probabilidad de supervivencia en los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH es muy variable, pero puede ser pronosticada en los países con pocos recursos económicos por variables como el diagnóstico previo de sida y la edad, y en los países desarrollados por el diagnóstico previo de sida, el recuento de linfocitos CD4 y la interacción SIDA-CD4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le point sur l'épidémie de SIDA: Décembre 1998. Onusida. [Http://www.unaids.org/unaids/document/epidemio](http://www.unaids.org/unaids/document/epidemio).
2. Hirschel B, Francioli P. Progress and Problems in the fight against AIDS. *N Engl J Med* 1998; 338: 906-908.
3. Palella FJ, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G *et al*. Declining Morbidity and Mortality among Patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
4. Macroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, *et al*. Changing patterns on mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352: 1725-1730.
5. Macroft A, Johnson M, Phillips A. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 1996; 10: 1057-1065.
6. García de Olalla P, Caylà JA, Brugal MT, Galdós H, Jansá JM, Clos R. Evolución de la mortalidad y supervivencia del SIDA en Barcelona (1981-1997). *Med Clin (Barc)* (en prensa).
7. Whalen C, Horsburg CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M and Ellner J. Accelerated Course of Human Immunodeficiency Virus Infection after Tuberculosis. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 129-135.
8. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR* 1987; 36 (Sup 1S): 1S-15S.
9. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
10. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. Text in Statistical Sciences. London: Chapman & Hall; 1994.
11. Norissis MJ. SPSS/PV + for yhe IBM PC/XT/AT. Chicago INC; 1986.
12. Epidemiological Graphics. Estimation and Testing package (EGRET). Seattle, Washington: Statistics and Epidemiology Research Corporation; 1990.
13. Borrell C, Plasència A, Pasarín M, Ortún V. Widening social inequalities in mortality: The case of Barceona, a Southern European City. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 659-667.

14. Brugal T, Caylà JA, Díez E, Galdós H, García de Olalla P, Jansà JM *et al*. Un pla de Prevenció i Control de la Sida per a Barcelona. Barcelona: Imprempta Municipal; 1998.
15. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP and Atkinson J. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 26: 1259-60.
16. Mocroft A, Johnson MA, Phillips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 1996; 10: 1057-65.
17. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D and Wallis R. Predictors of Survival in human Immunodeficiency Virus-infected Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1977-81.
18. Richter C, Koelemany, Swai BM, Perenboom R, Mwakysa DH, Oosting J. Predictive markers of survival in HIV-seropositive and HIV-seronegative Tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1996; 76: 510-17.
19. Leroy V, Salmi LR, Dupon M, Sentilhes A, Teixer-Mangein J and Dequac L. Progression of Human Immunodeficiency Virus Infection in Patients with tuberculosis Disease. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 293.
20. Caylà JA, Marco A, Bedoya A, Guerrero R, García J and Martín V. Differential characteristics of AIDS Patients with a History of Imprisonment. *Int J Epidemiol*, 1995; 24: 1188-1196.
21. Carcaba V, Cartón JA, Moris J, García Amorín Z, García Clemente M and Rodríguez Junquera M. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. *Rev Clin Esp* 1993; 193: 12-16.
22. Caylà JA, Jansà, Artacoz L, Plasència A. AIDS-TB Group. Predictors of AIDS in a cohort of HIV-infected patients with pulmonary or pleural tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1993; 74: 113-120.
23. Selwyn PA, Alcabes P, Hartel D, et al. Clinical manifestations and predictors of disease progression in drug users with human immunodeficiency virus infection. *The N Engl J Med* 1992; 327: 1697-1702.
24. Alwood K, Keuly J, Moore-Rice, Stanton DL, Chaik CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 1103-1108.