

## Efectos del VIH y otras variables sobre el resultado del tratamiento antituberculoso en España

M. Díez Ruiz-Navarro, J.A. Hernández Espinosa, M.J. Bleda Hernández, A. Díaz Franco, C. Castells Carrillo, A. Domínguez García, A.M. García Fulgueiras, P. Gayoso Diz, M.J. López de Valdivielso y M.F. Vázquez Fernández, por el Grupo de Trabajo del PMIT-2\*

Unidad de Investigación en Tuberculosis. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

**OBJETIVO:** Analizar el efecto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras variables sobre el resultado del tratamiento antituberculoso en España.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo en 6 comunidades autónomas (de mayo de 1996 a abril de 1997). Se recogió información sobre el resultado del tratamiento en casos nuevos de tuberculosis siguiendo la normativa europea. Se realizó seguimiento de los casos hasta 3 meses después de la fecha prevista de finalización del tratamiento.

**RESULTADOS:** De los 4.899 pacientes incluidos, se observó un resultado satisfactorio en 3.417 (69,7%), 438 (8,9%) murieron antes o durante el tratamiento y 1.044 (21,4%) tuvieron un resultado potencialmente insatisfactorio. Estratificando por el estado de la infección por el VIH, las cifras fueron, respectivamente: para los que la presentaban, del 43,4, el 21,5 y el 35,1%; para los seronegativos, del 71, el 6,2 y el 22,8%, y para aquellos en quienes no constaba, del 74,3, el 7,5 y el 18,2%. El VIH modificaba el efecto de diversas variables sobre el resultado del tratamiento, por lo que se ajustaron modelos de regresión logística separados para cada categoría VIH. Entre los seropositivos, la mortalidad aumentó en enfermos con neoplasias y en usuarios de drogas por vías distintas de la parenteral, mientras que los resultados potencialmente insatisfactorios aumentaron en usuarios de drogas por vía intravenosa y en las mujeres.

**CONCLUSIONES:** En España, el resultado del tratamiento antituberculoso es mucho peor en enfermos infectados por el VIH. El uso de drogas y el hecho de padecer neoplasias tienen un papel importante sobre la mortalidad.

**Palabras clave:** Resultados del tratamiento antituberculoso. Resultado potencialmente insatisfactorio. Estado VIH.

### Introducción

La curación de los enfermos tuberculosos es una prioridad para el control de la tuberculosis (TB), puesto

### Effects of HIV Status and Other Variables on the Outcome of Tuberculosis Treatment in Spain

**OBJECTIVE:** To analyze the effect of human immunodeficiency virus (HIV) status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain.

**PATIENTS AND METHODS:** Multicenter retrospective cohort study in 6 autonomous communities of Spain (from May 1996 to April 1997). Data on treatment outcome were collected for new cases of tuberculosis in accordance with European guidelines. Follow up of patients continued for 3 months after scheduled end of treatment.

**RESULTS:** Of the 4899 patients included, 3417 (69.7%) had a satisfactory outcome, 438 (8.9%) died before or during treatment, and 1044 (21.4%) had a potentially unsatisfactory outcome. On stratification by HIV status, satisfactory outcome, mortality, and potentially unsatisfactory outcome were reported for 43.4%, 21.5%, and 35.1%, respectively, of HIV-positive patients; 71%, 6.2%, and 22.8%, respectively, of HIV-negative patients; and 74.3%, 7.5%, and 18.2%, respectively, of patients with no HIV status available. HIV modified the effect of several variables on the outcome of treatment, and so separate logistic regression models for each HIV category were constructed. Among HIV-positive patients, mortality increased in patients with neoplastic disease and in users of drugs by nonintravenous routes of administration, whereas potentially unsatisfactory outcomes increased in intravenous drug users and in women.

**CONCLUSIONS:** In Spain, the outcome of tuberculosis treatment is much worse in HIV-positive patients. Drug use and presence of neoplastic disease substantially affect mortality.

**Key words:** Outcome of tuberculosis treatment. Potentially unsatisfactory outcome. HIV status.

\*Los componentes del Grupo de Trabajo del PMIT-2 aparecen relacionados al final del artículo.

Este trabajo ha contado con la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria, exp. 99/0016.

Correspondencia: Dra. M. Díez.  
Unidad de Investigación en Tuberculosis. Instituto de Salud Carlos III.  
Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid. España.  
Correo electrónico: mdiez@isciii.es

Recibido: 8-7-2004; aceptado para su publicación: 18-1-2005.

que la manera más eficaz de prevenir la transmisión y evitar la aparición de farmacorresistencias es la detección temprana y el adecuado tratamiento de los casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto como meta para el control de la TB en el año 2005 la curación de, al menos, el 85% de los enfermos bacilíferos. Para conseguir esta meta se recomienda la implantación de la estrategia DOTS (siglas en inglés de tratamiento acordado y directamente observado), en la que la monitorización de los resultados del tratamiento es un elemento esencial en la evaluación de la efectividad de los programas de control<sup>1</sup>.

Un grupo de trabajo conjunto entre la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) elaboró en 1997 una normativa para la monitorización de los resultados del tratamiento antituberculoso en la Región Europea de la OMS<sup>2</sup>. Dado que los objetivos de control global de la TB contemplan un 85% de resultados satisfactorios y que se considera aceptable una mortalidad del 5%, estas recomendaciones proponen que cuando se supere el 10% de resultados potencialmente insatisfactorios (RPI) (fallo del tratamiento, traslados y abandonos), se realice una investigación para averiguar las causas.

Entre los países de la Unión Europea, España ocupa el segundo lugar en incidencia tanto de TB como de sida<sup>3,4</sup>. Además, la TB ha sido de forma constante la enfermedad que con mayor frecuencia ha llevado al diagnóstico de sida, alcanzándose un máximo en 1994, fecha en la cual el 41,9% de los casos de sida tuvieron la TB como primera enfermedad diagnóstica<sup>5</sup>. Según los resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT), al menos el 18% de todos los casos tuberculosos diagnosticados entre mayo de 1996 y abril de 1997 presentaban infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>6</sup>.

Estos datos indican que, como han apuntado otros autores<sup>7</sup>, ha habido una marcada interacción entre la TB y el sida en nuestro país al superponerse las poblaciones afectadas por ambos patógenos, y que el VIH ha producido un incremento de los casos de TB en España en décadas recientes. A pesar de ello, en el ámbito comunitario no hay mucha información disponible sobre el efecto del VIH en el resultado del tratamiento antituberculoso en España. Este artículo analiza este aspecto a partir de la información obtenida en una cohorte de casi 5.000 casos tuberculosos identificados a través del PMIT en 6 comunidades autónomas; los casos provienen de una población que supone el 32% de la población española<sup>8</sup>.

## Pacientes y métodos

En el curso del PMIT se identificó a una cohorte de enfermos tuberculosos a través de búsqueda activa en distintos registros de 6 comunidades autónomas: Asturias, Galicia, País Vasco, La Rioja, Murcia y Cataluña. Se definió como caso de TB a toda persona que cumpliera las siguientes condiciones: *a*) presentar baciloscopia y/o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* complex, y *b*) prescripción de tratamiento por un médico con 2 o más fármacos antituberculosos. Los sujetos que cumplían la segunda condición pero no la primera fueron incluidos como casos sólo si la prescripción de tratamiento se mantenía al cabo de 3 meses; aquellos con cultivo positivo para *M. tuberculosis* que no habían recibido tratamiento, bien por muerte o bien por cualquier otra causa excepcional, también se consideraron casos.

Se excluyeron de este estudio los casos de TB no iniciales y aquellos que se encontraban en prisión en el momento del diagnóstico por razones logísticas, así como los casos que no tenían historia clínica en el momento del diagnóstico, ya que ésta fue, junto con los registros de mortalidad, la fuente de información para el estudio.

La información clinicoepidemiológica y sobre resultados del tratamiento se recogió de la historia clínica. En los pacientes que se perdieron durante el seguimiento, cuya historia clínica no se encontró, o cuando la información sobre el resultado del tratamiento disponible en la historia no fue suficiente, se reali-

zó una búsqueda en los registros de mortalidad de las comunidades autónomas para averiguar si el paciente había fallecido.

Puesto que la determinación del VIH no se realiza de forma sistemática en todos los pacientes tuberculosos, a efectos del estudio se clasificó a los pacientes como seropositivos cuando en la historia clínica aparecía un resultado positivo del test del VIH o bien este antecedente estaba recogido; como seronegativos, cuando estaba disponible el resultado negativo del test del VIH o bien se indicaba como tal en la historia, y como sin constancia de VIH, en las circunstancias restantes.

Los casos iniciaron tratamiento entre mayo de 1996 y abril de 1997, y el seguimiento se prolongó hasta 3 meses después de la fecha prevista de finalización del tratamiento.

Las categorías del resultado del tratamiento se definieron, de acuerdo con las recomendaciones europeas<sup>2</sup>, de la siguiente forma: *a*) resultado satisfactorio: persona que ha completado el tratamiento y a quien su médico ha dado de alta en un tiempo no superior a 3 meses desde la fecha prevista para la finalización del tratamiento; *b*) muerto: persona que muere, independientemente de la causa, en una fecha previa a la de finalización del tratamiento; *c*) traslado: persona que se ha trasladado antes de completar el tratamiento y de la cual no se conoce el resultado de éste; *d*) fracaso terapéutico: persona que a los 5 meses de haber iniciado el tratamiento no ha alcanzado la conversión bacteriológica, o que después de una conversión previa vuelve a tener cultivos positivos, y a la que se ha reemplazado el tratamiento de primera línea por uno de segunda línea, y *e*) interrupción del tratamiento (abandono): persona que ha interrumpido el tratamiento durante más de 2 meses consecutivos o que no lo ha completado 3 meses después de la fecha de finalización prevista, o que ha tomado menos del 80% de las dosis prescritas.

Estas categorías se agruparon posteriormente en 3: *a*) resultado satisfactorio; *b*) muerte, y *c*) RPI, que incluye traslado, fracaso e interrupción del tratamiento.

A efectos del estudio, también se consideró RPI cuando no existía suficiente información acerca del resultado del tratamiento en la historia clínica o bien ésta no se pudo localizar.

## Análisis estadístico

En cuanto al análisis, se calcularon las distribuciones de frecuencia de los resultados del tratamiento según diferentes variables y se evaluaron las posibles asociaciones usando la prueba de la  $\chi^2$ . Para evaluar la existencia de asociación entre las distintas variables independientes y muerte o RPI, se emplearon como medidas de asociación la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. En el análisis multivariante se utilizó la regresión logística para analizar las relaciones entre el resultado del tratamiento y las variables de interés. Para la construcción del modelo y verificación de bondad del ajuste, se siguieron las directrices de Hosmer y Lemeshow<sup>9</sup>, construyendo un modelo inicial en el que se incluyeron todas las variables significativas en el análisis bivalente ( $p \leq 0,25$ ). Mediante un procedimiento "hacia atrás", se eliminaron una a una las variables no relevantes utilizando la prueba de la razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*) para comparar los sucesivos modelos. Al modelo resultante de este proceso se le añadieron, una a una, las variables con relevancia epidemiológica, aunque no fueran estadísticamente significativas, y se evaluó si se incluían o no en el modelo final.

El programa estadístico utilizado fue el STATA (versión 6.0)<sup>10</sup>.

## Resultados

Un total de 4.899 casos nuevos de TB cumplieron los criterios de inclusión del estudio. De éstos, 606 (12,4%) presentaban infección por el VIH, 1.038 (21,2%) eran seronegativos y en 3.255 (66,4%) se desconocía este an-

tecedente. La descripción de los casos, estratificados según su estado VIH, se muestra en la tabla I.

Se encontró información suficiente sobre el resultado del tratamiento antituberculoso en 4.240 pacientes (un 86,6% del total; rango, 73,3% en Murcia-89,5% en Galicia); esta información fue inadecuada en 342 historias (un 7% del total; rango, 5,7% en Galicia-16,0% en Murcia), y no se encontró la historia clínica en 317 casos (un 6,5% del total; rango, 3,5% en Galicia-10,2% en Murcia).

Los resultados del tratamiento fueron los siguientes: 3.417 casos (69,7%) tuvieron un resultado satisfactorio; 438 (8,9%) murieron antes o durante el curso del tratamiento, y 1.044 (21,4%) cumplieron la definición de RPI. De estos últimos, en 480 (un 9,8% del total) había información adecuada sobre el resultado del tratamiento en su historia clínica, en 288 (un 5,9% del total) no la había y en 276 casos (5,6% del total) no se pudo localizar la historia, aunque se sabía que el paciente no había fallecido.

TABLA I  
Características de los pacientes según estado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Variables	Total		Estado VIH					
			Positivo		Negativo		No consta	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grupos de edad (años) <sup>a</sup>								
< 14	288	5,9	3	0,5	32	3,1	253	7,8
15-24	885	18,1	24	4,0	233	22,4	628	19,3
25-34	1.096	22,4	304	50,2	290	27,9	502	15,4
35-44	716	14,6	202	33,3	163	15,7	351	10,8
45-54	501	10,2	47	7,8	105	10,1	349	10,7
55-64	434	8,9	17	2,8	63	6,1	354	10,9
≥ 65	971	19,8	9	1,5	151	14,6	811	25,0
No consta	8	0,2	0	0,0	1	0,1	7	0,2
Sexo <sup>a</sup>								
Varones	3.160	64,5	495	81,7	693	66,8	1.972	60,6
Mujeres	1.739	35,5	111	18,3	345	33,2	1.283	39,4
Nacionalidad <sup>a</sup>								
Española	4.735	96,7	589	97,2	969	93,3	3.177	97,6
Otra	164	3,3	17	2,8	69	6,7	78	2,4
UDVP <sup>a</sup>								
Sí	407	8,3	355	58,6	37	3,6	15	0,5
No	4.492	91,7	251	41,4	1.001	96,4	3.240	99,5
Uso de drogas (vías distintas de la parenteral) <sup>a</sup>								
Sí	92	1,9	47	7,8	26	2,5	19	0,6
No	4.807	98,1	559	92,2	1.012	97,5	3.236	99,4
Abuso de alcohol <sup>a</sup>								
Sí	599	12,2	113	18,7	178	17,2	308	9,5
No	4.300	87,8	493	81,3	860	82,8	2.947	90,5
Otros factores de riesgo <sup>a,b</sup>								
Sí	693	14,2	52	8,6	125	12,0	516	15,9
No	4.206	85,8	554	91,4	913	88,0	2.739	84,1
Localización de la tuberculosis <sup>a</sup>								
Pulmonar sola	3.032	61,9	252	41,5	665	64,0	2.115	65,0
Pulmonar/extrapulmonar	540	11,0	167	27,6	123	11,9	250	7,7
Extrapulmonar sola	1.313	26,8	181	29,9	250	24,1	882	27,1
No consta	14	0,3	6	1,0	0	0,0	8	0,2
Cultivo positivo <sup>a</sup>								
Sí	3.258	66,5	405	66,8	749	72,2	2.104	64,6
No	1.641	33,5	201	33,2	289	27,8	1.151	35,4
Baciloscopia de esputo positiva <sup>a</sup>								
Sí	1.739	35,5	169	27,9	464	44,7	1.106	34,0
No	3.160	64,5	437	72,1	574	55,3	2.149	66,0
Test de sensibilidad a fármacos <sup>a,c</sup>								
Sí	1.010	31,0	175	43,2	259	34,6	576	27,4
No	2.248	69,0	230	56,8	490	65,4	1.528	72,6
N.º de fármacos pautados <sup>a</sup>								
0 <sup>d</sup>	67	1,4	12	1,98	7	0,6	48	1,5
2	71	1,5	6	0,99	14	1,3	51	1,6
3	3.592	73,3	291	48,02	786	75,7	2.515	77,3
≥ 4	852	17,4	230	37,95	171	16,4	451	13,9
Información incompleta	317	6,5	67	11,06	60	5,7	190	5,8
Demora entre síntomas-tratamiento en días (mediana) <sup>e</sup>	43	40	45	43	1.038	100,0	3.255	100,0
Total	4.899	100,0	606	100,0	1.038	100,0	3.255	100,0

UDVP: usuario activo o ex usuario de drogas por vía parenteral. <sup>a</sup>p < 0,05; <sup>b</sup>otros factores de riesgo para la tuberculosis: diabetes, silicosis, insuficiencia renal crónica, gastrectomía, corticoterapia, tratamiento inmunodepresor y neoplasia; <sup>c</sup>porcentajes calculados sobre los 3.258 pacientes con algún cultivo positivo y sobre los 4.005 pacientes con información sobre el tiempo entre síntomas-tratamiento, respectivamente; <sup>d</sup>pacientes que murieron antes de iniciar tratamiento antituberculoso; <sup>e</sup>mediana calculada sobre los 4.005 pacientes con información sobre el tiempo entre síntomas-tratamiento.

Entre estos casos con RPI, sólo 16 cumplieron con la definición de fallo terapéutico y en 57 se documentó el traslado; debido a esta baja proporción de fallos del tratamiento y traslado, y a que las recomendaciones europeas aconsejan agrupar fracaso terapéutico, traslado e interrupción del tratamiento en el mismo epígrafe (RPI), los resultados se muestran de esta forma en el presente artículo.

Cuando se estratificó el resultado del tratamiento según el estado VIH, las diferencias que se encontraron fueron enormes. Los casos de TB con coinfección por

el VIH registraron una proporción mucho menor de resultados satisfactorios respecto a aquellos que eran seronegativos o en quienes no constaba el estado VIH (un 43,4, un 71,0 y un 74,3%, respectivamente). Esta menor proporción de resultados satisfactorios fue consecuencia tanto de una mortalidad más elevada como de una alta proporción de RPI (tabla II).

Además del VIH, en el análisis univariante se observaron otras variables que tenían efecto sobre el resultado del tratamiento. Por comunidades autónomas, se encon-

TABLA II  
Resultados del tratamiento antituberculoso según variables de interés

Variables	Resultados del tratamiento						Total	
	Satisfactorio		Muerte		RPI		n	%
	n	%	n	%	n	%		
VIH <sup>a</sup>								
Positivo	263	43,4	130	21,5	213	35,1	606	100,0
Negativo	737	71,0	64	6,2	237	22,8	1.038	100,0
No consta	2.417	74,3	244	7,5	594	18,2	3.255	100,0
Comunidades autónomas <sup>a</sup>								
Asturias	333	69,8	58	12,2	86	18,0	477	100,0
Cataluña	1.416	67,9	180	8,6	489	23,5	2.085	100,0
Galicia	1.002	74,1	112	8,3	239	17,6	1.353	100,0
La Rioja	46	58,2	10	12,7	23	29,1	79	100,0
Murcia	112	59,9	10	5,3	65	34,8	187	100,0
País Vasco	508	70,8	68	9,5	142	19,7	718	100,0
Grupos de edad (años) <sup>a</sup>								
≤ 14	227	78,8	3	1,0	58	20,2	288	100,0
15-24	730	82,5	6	0,7	149	16,8	885	100,0
25-34	754	68,8	65	5,9	277	25,3	1.096	100,0
35-44	487	68,0	57	8,0	172	24,0	716	100,0
45-54	344	68,7	33	6,6	124	24,7	501	100,0
55-64	308	71,0	42	9,7	84	19,3	434	100,0
65-74	320	63,9	98	19,6	83	16,5	501	100,0
≥ 75	244	51,9	133	28,3	93	19,8	470	100,0
Nacionalidad <sup>a</sup>								
Otra	90	54,9	5	3,0	69	42,1	164	100,0
Española	3.327	70,3	433	9,1	975	20,6	4.735	100,0
UDVP <sup>a</sup>								
Sí	180	44,2	77	18,9	150	36,9	407	100,0
No	3.237	72,1	361	8,0	894	19,9	4.492	100,0
Abuso de alcohol <sup>a</sup>								
Sí	370	61,8	58	9,7	171	28,5	599	100,0
No	3.047	70,9	380	8,8	873	20,3	4.300	100,0
Localización de la tuberculosis <sup>a</sup>								
Pulmonar sola	2.173	71,7	242	8,0	617	20,3	3.032	100,0
Pulmonar/extrapulmonar	322	59,6	76	14,1	142	26,3	540	100,0
Extrapulmonar sola	913	69,5	116	8,8	284	21,7	1.313	100,0
No consta	9	64,3	4	28,6	1	7,1	14	100,0
N.º de fármacos prescritos <sup>a</sup>								
0 <sup>b</sup>	0	0,0	67	100,0	0	0,0	67	100,0
2	50	70,4	8	11,3	13	18,3	71	100,0
3	2.788	77,6	249	6,9	555	15,5	3.592	100,0
≥ 4	579	68,0	73	8,6	200	23,4	852	100,0
Información incompleta	0	0,0	41	12,9	276	87,1	317	100,0
Tipo de consulta <sup>a,c</sup>								
Hospital	40	16,5	173	71,5	29	12,0	242	100,0
Monográfica	805	83,9	22	2,3	132	13,8	959	100,0
General	2.403	75,7	149	4,7	624	19,6	3.176	100,0
Especializada	118	52,0	34	15,0	75	33	227	100,0
Otra	51	69,9	3	4,1	19	26	73	100,0
No consta	0	0,0	57	25,7	165	74,3	222	100,0
Total	3.417	69,7	438	8,9	1.044	21,4	4.899	100,0

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RPI: resultados potencialmente insatisfactorios; UDVP: usuario activo o ex usuario de drogas por vía parenteral.  
<sup>a</sup>p < 0,05 según resultado del test de la  $\chi^2$ ; <sup>b</sup>pacientes que murieron antes del inicio del tratamiento; <sup>c</sup>hospital: enfermos hospitalizados durante todo el tratamiento; monográfica: consulta monográfica de tuberculosis; general: consulta de neumología, medicina interna o medicina general no dedicada específicamente a la tuberculosis; especializada: consulta especializada en el tratamiento de usuarios de drogas o infectados por el VIH; otra: otras consultas.

TABLA III  
Variables asociadas con la mortalidad, según estado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).  
Análisis multivariante: *odds ratio* ajustadas [intervalos de confianza del 95%]

Variables	Estado VIH		
	Positivo	Negativo	No consta
Sexo (varón)	NS	NS	NS
Edad en años	NS	1,12 [1,09-1,16]	1,08 [1,06-1,09]
N.º de fármacos prescritos (3)			
2	–	36,68 [1,40-964,06]	NS
≥ 4	NS	NS	NS
Localización de la tuberculosis (extrapulmonar)			
Pulmonar	NS	3,72 [1,36-10,22]	1,57 [1,05-2,35]
Pulmonar/extrapulmonar	NS	NS	1,87 [1,03-3,38]
Test de sensibilidad a fármacos (sí)			
No	NS		
IRC (no)		11,8 [3,11-44,73]	5,92 [2,53-13,87]
Corticoterapia (no)			2,67 [1,49-4,78]
Neoplasias (no)	3,46 [1,35-8,82]	14,02 [4,97-39,57]	3,56 [2,26-5,60]
Uso de drogas, otras vías distintas de la parenteral (no)	1,97 [1,01-3,99]	36,12 [5,62-232,11]	

IRC: insuficiencia renal crónica; NS: no significativo.

Todos los modelos han sido ajustados por comunidad autónoma. Las categorías de referencia se indican entre paréntesis. Las celdas vacías corresponden a variables no incluidas en el modelo final.

tró el mayor porcentaje de resultados satisfactorios en Galicia (74,1%), la mayor mortalidad en La Rioja (12,7%) y la mayor proporción de historias clínicas perdidas o con información insuficiente en Murcia (un 9,1 y un 15,5%, respectivamente). Los pacientes mayores de 64 años tuvieron la menor proporción de resultados satisfactorios, a costa, principalmente, de su mayor mortalidad. Entre los extranjeros se registró una mayor proporción de RPI, pero tuvieron una menor mortalidad que los de nacionalidad española. Los casos que eran o habían sido usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) también tuvieron peores resultados que los no UDVP tanto en términos de mortalidad como de RPI. Sin embargo, los casos alcohólicos tuvieron mayor porcentaje de RPI respecto a los no alcohólicos, pero la mortalidad fue casi la misma. Los pacientes con enfermedad conjunta pulmonar y extrapulmonar tuvieron peores resultados tanto en mortalidad como en RPI que aquellos con afectación pulmonar sola o extrapulmonar sola. También se encontraron diferencias notables en los resultados al estratificar por número de fármacos antituberculosos prescritos y tipo de consulta donde se trató a los enfermos (tabla II).

Se realizaron análisis separados para investigar los factores relacionados con la mortalidad y con los RPI; mientras que para el primer análisis se tuvo en cuenta a todos los pacientes, para el segundo se excluyó a los que habían fallecido (n = 438). Ambos análisis mostraron que el estado VIH era un fuerte modificador del efecto de otras variables sobre el resultado del tratamiento antituberculoso, por lo que, para analizar los predictores de la mortalidad y los RPI, se decidió ajustar modelos de regresión logística separados para cada una de las categorías del VIH.

La mortalidad por todas las causas fue mucho más alta en los pacientes infectados por el VIH que entre los que no lo estaban y aquellos en los que no constaba este antecedente (el 21,5 frente al 6,2 y el 7,5%, respectivamente) (tabla II). En el análisis multivariante, las únicas variables asociadas con la mortalidad en los casos con coin-

fección por el VIH fueron la presencia de neoplasias además de la TB (OR = 3,5; IC del 95%, 1,4-8,8) y el uso de drogas por otras vías distintas de la parenteral (OR = 2,0; IC del 95%, 1,0-4,0). Además de la presencia de neoplasias y el uso de drogas por otras vías distintas de la parenteral, la mortalidad entre los pacientes sin infección por el VIH estuvo positivamente asociada con la edad (OR = 1,1; IC del 95%, 1,1-1,2), insuficiencia renal crónica (OR = 11,8; IC del 95%, 3,1-44,7) y localización pulmonar de la TB (comparada con la extrapulmonar) (OR = 3,7; IC del 95%, 1,4-10,2). Entre los pacientes en quienes no constaba el estado VIH, la mortalidad se incrementó con la edad (OR = 1,08; IC del 95%, 1,06-1,09) y fue más alta en los pacientes con enfermedad pulmonar (OR = 1,6; IC del 95%, 1,1-2,6) o pulmonar/extrapulmonar (OR = 1,9; IC del 95%, 1,0-3,4) (tabla III).

Respecto a los factores predictores de los RPI, entre los casos de TB con coinfección por el VIH, los RPI aumentaron en las mujeres (OR = 2,1; IC del 95%, 1,2-3,5) y en los UDVP (OR = 1,7; IC del 95%, 1,1-2,8).

En los individuos sin infección por el VIH, los RPI, además de estar asociados con los UDVP (OR = 3,2; IC del 95%, 1,4-7,0), aumentaron entre los alcohólicos (OR = 2,1; IC del 95%, 1,3-3,3) y los casos extranjeros (OR = 2,4; IC del 95%, 1,4-4,4), y decrecieron en los casos tratados en unidades monográficas de TB (OR = 0,7; IC del 95%, 0,4-1,08). En los pacientes en los que no constaba su estado VIH, los RPI estuvieron positivamente asociados con el hecho de ser UDVP (OR = 5,3; IC del 95%, 1,7-16,7), extranjero (OR = 4,2; IC del 95%, 2,5-7,1), tener más de 75 años (OR = 1,7; IC del 95%, 1,0-2,9), tener una baciloscopia de esputo positiva (OR = 1,5; IC del 95%, 1,1-2,0), haber realizado tratamiento con 4 o más fármacos (OR = 1,4; IC del 95%, 1,0-1,8), ser alcohólico (OR = 1,4; IC del 95%, 1,0-2,0), tener antecedentes de silicosis (OR = 1,9; IC del 95%, 1,0-3,6) y presentar localización pulmonar/extrapulmonar (OR = 1,8; IC del 95%, 1,2-2,6) o extrapulmonar sola (comparadas con la pulmonar) (OR = 1,3; IC del 95%, 1,0-1,8);

TABLA IV  
Variables asociadas con un resultado potencialmente insatisfactorio<sup>a</sup>, según estado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Análisis multivariante: *odds ratio* ajustadas [intervalos de confianza del 95%]

Variables	Estado VIH		No consta
	Positivo	Negativo	
Sexo (varón)	2,05 [1,19-3,54]	NS	NS
Grupos de edad, en años (≤ 14)			
≥ 75	NS	NS	1,71 [1,02-2,86]
Nacionalidad (española)		2,43 [1,35-4,38]	4,21 [2,51-7,05]
Tipo de consulta (general) <sup>b</sup>			
Hospital	NS	NS	2,46 [1,05-5,73]
Monográfica	NS	0,66 [0,41-1,08] <sup>c</sup>	0,78 [0,59-1,03] <sup>c</sup>
Especializada	NS	-	NS
Otra	-	NS	NS
N.º de fármacos prescritos (3)			
2	-	NS	NS
≥ 4	NS	1,46 [0,96-2,24] <sup>c</sup>	1,36 [1,01-1,81]
Localización de la tuberculosis (pulmonar)			
Pulmonar/extrapulmonar			1,78 [1,20-2,64]
Extrapulmonar			1,30 [0,97-1,75] <sup>c</sup>
Silicosis (no)			1,85 [0,96-3,57] <sup>c</sup>
Gastrectomía (no)			0,29 [0,09-1,00]
Abuso del alcohol (no)		2,10 [1,33-3,32]	1,36 [0,95-1,96] <sup>c</sup>
UDVP (no)	1,71 [1,06-2,75]	3,15 [1,42-6,97]	5,27 [1,66-16,71]
Baciloscopia de esputo positiva (no)			1,49 [1,14-1,96]

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; NS: no significativo.

Todos los modelos han sido ajustados por comunidad autónoma. Las categorías de referencia se indican entre paréntesis. Las celdas vacías corresponden a variables no incluidas en el modelo final.

<sup>a</sup>Los pacientes que murieron antes o durante el tratamiento (n = 438) fueron excluidos de este análisis; <sup>b</sup>hospital: enfermos hospitalizados durante todo el tratamiento; monográfica: consulta monográfica de tuberculosis; general: consulta de neumología, medicina interna o medicina general no dedicada específicamente a la tuberculosis; especializada: consulta especializada en el tratamiento de usuarios de drogas o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; otra: otras consultas; <sup>c</sup>0,05 < p ≤ 0,10.

finalmente, los RPI disminuyeron cuando los enfermos recibieron tratamiento para la TB en una unidad monográfica (OR = 0,8; IC del 95%, 0,6-1,0) (tabla IV).

## Discusión

En un estudio llevado a cabo para investigar los resultados del tratamiento antituberculoso en España, la proporción de resultados satisfactorios no alcanzó el objetivo del 85% propuesto por la OMS, debido principalmente a la proporción de RPI, que excedió el 10% recomendado para la Región Europea de la OMS<sup>2</sup>.

Los resultados varían de forma importante respecto al estado VIH: entre los seropositivos, la proporción de casos con resultado satisfactorio fue sólo del 43,4%, mientras que para los casos seronegativos y aquellos en los que no constaba el estado VIH fueron del 71 y el 74,3%, respectivamente; además, tanto la mortalidad como los RPI fueron más altos entre los casos tuberculosos con coinfección con el VIH.

Cuando se comparan estos resultados con los publicados en otros estudios se han de tener en cuenta las diferencias metodológicas. En primer lugar, en este trabajo los casos cuyas historias clínicas no se encontraron o tenían información insuficiente sobre el resultado del tratamiento se clasificaron como RPI, mientras que en otros estudios estos casos se excluyen del análisis<sup>11,12</sup>. Cabría argumentar si no hubiera sido más correcto excluir a estos enfermos del análisis, puesto que podrían haber completado el tratamiento satisfactoriamente aunque la historia no esté disponible o su información sea incompleta; de hecho, si se les hubiera excluido, los resultados satisfacto-

rios habrían aumentado hasta el 53,2, el 81,9 y el 82,2% para los enfermos con coinfección por el VIH, sin ella y en los que no constaba el estado VIH, respectivamente. Sin embargo, en nuestra opinión es más acertado considerar estos casos RPI, porque extraviar la historia o no anotar en ella qué ha pasado con un paciente, que además de no curarse puede ser infeccioso, no es obviamente buena práctica clínica; por lo demás, al actuar de esta manera seguimos la misma lógica que los organismos internacionales<sup>2</sup> que consideran RPI los traslados de enfermos cuando no se conoce el resultado final del tratamiento.

En segundo lugar, el resultado del tratamiento antituberculoso se valoró 3 meses después de la fecha prevista de su finalización. Hubo 295 casos que continuaban en tratamiento después de esta fecha y que completaron el tratamiento con éxito más tarde; por lo tanto, si no se hubiera tenido en cuenta el límite de los 3 meses, a estos pacientes se les podría haber clasificado como resultado satisfactorio y el porcentaje de casos en esta categoría habría ascendido al 53% para los coinfectados por el VIH, al 77,2% para los seronegativos y al 79,6% para los pacientes con estado VIH desconocido.

La mortalidad por todas las causas entre los casos tuberculosos con coinfección por el VIH en este estudio fue más baja que la comunicada en Barcelona hace varios años<sup>13</sup>, y similar a la registrada en el Distrito de Salud Pública de Sevilla en el período 1994-1998<sup>14</sup>. Con respecto a los RPI, otros estudios españoles de ámbito limitado también observan diferencias relacionadas con el VIH, de forma similar a nuestros datos<sup>14,15</sup>.

Varios estudios realizados fuera de nuestras fronteras han encontrado variaciones en la mortalidad de los casos

tuberculosas relacionadas con el estado VIH, pero no así en las interrupciones del tratamiento<sup>16,17</sup>. Sin embargo, otros trabajos internacionales<sup>18,19</sup> encuentran, como nosotros, diferencias tanto en la mortalidad como en la proporción de pacientes que no completan el tratamiento. Como se ha señalado en una reciente revisión<sup>20</sup>, las discrepancias entre estudios se explican a veces por diferencias en la metodología o en la población de estudio. Por ejemplo, las diferencias entre el estudio presente y el realizado entre los mineros sudafricanos<sup>17</sup> se pueden explicar en cierta medida por el “efecto del trabajador sano”, especialmente entre los infectados por el VIH, y por diferencias en la población (la mayoría de los seropositivos en nuestro estudio fueron UDVP con alta comorbilidad y el trabajo es de ámbito comunitario, mientras que los mineros vivían en condiciones especiales). Por otra parte, las diferencias entre los 2 estudios en términos de tratamiento de los pacientes son enormes, lo que sin duda tiene importancia: sólo el 3,3% de casos españoles (el 8,7% en los coinfectados por el VIH) tuvieron tratamiento directamente observado, mientras que en el estudio sudafricano dicho tratamiento fue universal.

Una cuestión a debatir es si la elevada mortalidad observada entre los coinfectados por el VIH en comparación con los no coinfectados puede atribuirse a diferencias en las pautas terapéuticas, retrasos en la instauración del tratamiento o farmacoresistencia. En relación con las diferencias en el tratamiento, es verdad que éstas existen, pero van en el sentido de tratar a los coinfectados con el VIH durante más tiempo como recomiendan las guías españolas<sup>21</sup> y con más fármacos. Con respecto a la demora, la mediana de tiempo entre la aparición de síntomas y el tratamiento fue menor entre los infectados por el VIH que en el resto de los pacientes (40 frente a 44 días). Por último, en cuanto a las variaciones en la farmacoresistencia relacionadas con el VIH, no es posible descartarlas por completo puesto que desafortunadamente no fue posible obtener los resultados de los antibiogramas. Sin embargo, la resistencia a fármacos antituberculosos es moderada en España<sup>3,22</sup> y no se han observado diferencias relacionadas con el VIH entre los casos nuevos de TB<sup>23,24</sup>.

En el análisis multivariante las únicas variables asociadas con mortalidad en los casos de TB coinfectados con el VIH fueron la presencia de neoplasias y el uso de drogas por otras vías distintas de la parenteral. Por tanto, la explicación más probable para su mayor mortalidad parece ser la mayor gravedad de la enfermedad y el hecho de que muchos de estos pacientes eran usuarios de drogas, cuya probabilidad de morir por causas distintas de la TB es mayor que la de los otros casos tuberculosos de edad similar, al margen de su estado VIH.

Las únicas variables asociadas con los RPI entre los casos coinfectados con el VIH en el análisis multivariante fueron ser UDVP y ser mujer. Aunque el primer resultado es común a los enfermos sin coinfección con el VIH, no ocurre lo mismo con la asociación al género femenino, lo que puede explicarse de 2 formas. En primer lugar, podría deberse a la mala situación social de estas mujeres, ya que en España las personas que se encuentran en estas circunstancias tienen más probabili-

dad de tener infección tuberculosa o TB activa<sup>25</sup> y, además, la mejor educación se ha relacionado inversamente con el desarrollo de sida<sup>26</sup>. Por tanto, no resultaría sorprendente que los factores sociales estuvieran influyendo en el resultado del tratamiento antituberculoso. Desafortunadamente, en la historia clínica no suele recogerse información válida sobre la clase social y no hemos podido realizar ningún ajuste por esta variable. La segunda explicación nos conduce a pensar en la existencia de un efecto de discriminación entre las mujeres con infección por el VIH que no existe en el resto de las mujeres. Los resultados de otros estudios no apoyan esta explicación, ya que habitualmente las mujeres con infección por el VIH presentan mejores resultados después del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que los varones<sup>27</sup>. Sería interesante realizar estudios con información fiable sobre la clase social, los cuales podrían aclarar este tema.

Este estudio, de ámbito muy amplio, refleja la experiencia del tratamiento antituberculoso en condiciones reales en un momento en que se produjo una interacción importante entre la TB, el VIH y el UDVP, al mismo tiempo que proporciona un análisis en profundidad del efecto del VIH sobre los resultados del tratamiento antituberculoso y de la forma en que esta variable modifica los efectos de otras. En este sentido, los resultados no sólo son interesantes para España, sino también para otros países que ahora atraviesan una situación similar a la nuestra en la década de los noventa como puede ser el caso de Rusia.

Los resultados de este trabajo sugieren que, con respecto al resultado del tratamiento antituberculoso, hay 2 poblaciones claramente diferenciadas en nuestro país: los infectados por el VIH y los no infectados. Aunque entre estos últimos caben mejoras en cuanto al resultado del tratamiento antituberculoso (en particular, entre los inmigrantes, niños y alcohólicos), los resultados en los coinfectados con el VIH son mucho peores y requieren intervenciones específicas para mejorar la situación, sobre todo entre los usuarios de drogas. Está claro que la implantación en esta población de programas de tratamiento directamente observado, que han demostrado su efectividad incluso entre los UDVP<sup>28</sup>, debe ser prioritaria. Los programas de mantenimiento de metadona son una buena alternativa, ya que han demostrado ser costo-efectivos incluso para la terapia preventiva<sup>29</sup> y hay evidencia de buena efectividad en nuestro medio<sup>30</sup>.

Respecto a las mujeres con TB/VIH, se deberían realizar investigaciones más detalladas para establecer si son necesarias actividades específicas en este colectivo para ayudarlas a completar el tratamiento antituberculoso.

Aunque la generalización del TARGA ha supuesto un descenso en la incidencia de los casos de TB relacionados con el VIH<sup>3,31</sup>, su disponibilidad *per se* no mejora el resultado del tratamiento antituberculoso. Por el contrario, el aumento de la toxicidad y las interacciones entre TARGA y algunos fármacos antituberculosos favorecen las interrupciones del tratamiento en los casos de TB coinfectados con el VIH, lo que complica el manejo clínico de estos pacientes<sup>32</sup>.

## Grupo de Trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT-2)

*Unidad de Investigación en Tuberculosis:* M. Díez, J.A. Hernández, M.J. Bleda, A. Díaz, T. Caloto, C. Huerta, M.T. Moreno y F. Pozo.

*Asturias:* M.F. Vázquez, E. Bona, J. Bruno, M. Caicoya, M.L. Cornejo, B. del Busto, M.L. Fernández, M.L. García-Alcalde, M.C. García, M.D. Martín, N. Méndez, E. Lombardero, T. Pascual, J.R. Quirós y C. Valenzuela.

*Cataluña:* A. Domínguez, J. Alcaide, M. Alseda, N. Altet, J. Álvarez, J. Armengol, A. Artigues, E. Barbeta, J.A. Blasco, N. Camps, M.A. Carmona, R. Clos, N. Escatllar, N. Follia, F. García-Bragado, P. Godoy, S.J. Hernández, C. Izquierdo, J.M. Jansà, J. Maldonado, S. Mínguez, P. Molina, A. Orcau, M.N. Oyaga, J.M. Pina, J. Rebull, M.A. Romero, C. Sala, N. Torner, J. Torres, J. Ventosa y J. Vilaseca J.

*Galicia:* P. Gayoso, L. Anibarro, V.M. del Campo, E. Casariego, E.R. Cerdeira, M. Cueto, D. Díaz, M. Fernández, R. Lema, J.M. Lis, S. Pita, B. Uriel, R. Vázquez y E. Vázquez.

*La Rioja:* J.M. López, M.P. Díez, M.E. Lezaun, M. Perucha y E. Ramalle.

*Murcia:* A. García-Fulgueiras, F. Galvañ, J.J. Guillén, E. Gutiérrez, M. Lorenzo, C. Navarro, B. Párraga, F. Sánchez y C. Santiuste.

*País Vasco:* C. Castells, R. Alkiza, M. Azpiazu, M. Basterrechea, E. Centeno, A. Celaya, J.E. Ciruelos, J.A. Crespo, F. García, M.A. García, J. Laparra, J.M. Merino y C. Salinas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO Tuberculosis Program: Framework for effective tuberculosis control. Ginebra: WHO;1994,WHO/TB/94. p. 179.
2. Veen J, Raviglione M, Rieder H, Migliori G, Graf P, et al. Standardised tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe -Recommendations of a Working Group of the World Health Organization and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 1998;12:505-10.
3. EuroTB (INVS/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis case notified in 2001. 2003. p. 1-120.
4. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS surveillance in Europe. Mid-year report 2002. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2002 [report n.º 67].
5. Castilla Catalán J, Guerra Romero L, Cañón Campos J, Nogueira Zambrano I, Parras Vázquez F. Descenso de la incidencia de tuberculosis siguiendo la introducción de los nuevos tratamientos frente al VIH. *Rev Clin Esp*. 1999;199:76-7.
6. Díez M, Huerta C, Moreno T, Caloto T, Guerra D, Pozo F, et al. Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:295-300.
7. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parron I, Casabona J. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS*. 1997;11:499-505.
8. Díez Ruiz-Navarro M, Hernández Espinosa J, Caloto González T, Castells Carillo C, Domínguez García A, García Fulgueiras A, et al. Resultados del tratamiento antituberculoso en seis comunidades autónomas españolas. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:474-80.
9. Hosmer D, Lemeshow A. Applied logistic regression. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley-Interscience; 2000.
10. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 6.0. College Station, TX: Stata Corporation; 1999.
11. Zellweger J, Coulon P. Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud County, Switzerland. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(5):372-7.
12. Grupo de Trabajo del PMIT/Grupo de trabajo del PMETA. La tuberculosis en Andalucía. Resultados de los Proyectos Multicéntricos PMITA-PMETA. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud; 2000.
13. Galdós Tangüis H, Caylà J, García de Olalla P, Jansà J, Brugal T. Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996). *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(1):55-60.
14. Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Umbría Domínguez S, Méndez C, Nogales Pérez M. Resultados del tratamiento de la tuberculosis inicial en el área sur de Sevilla en un período de 5 años (1994-1998). *Arch Bronconeumol*. 2001;37:177-83.
15. Blanco-Aparicio M, Fernández E, Anibarro L, Vázquez E, Lema R, Penas A, et al. Follow-up of tuberculosis cases diagnosed in Galicia, Spain in 1995. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1(5):S73.
16. Chaisson R, Clermont H, Holt E, Cantave M, Johnson M, Atkinson J, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1034-8.
17. Murray J, Sonnenberg P, Stuart C, Shearer C, Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):733-40.
18. Wobeser W, Yuan L, Naus M. Outcome of pulmonary tuberculosis treatment in the tertiary care setting-Toronto 1992/93. Tuberculosis Treatment Completion Study Group. *CMAJ*. 1999;160:789-94.
19. Rodger A, Toole M, Lalnunluangi B, Muana V, Deutschmann P. DOTS-based tuberculosis treatment and control during civil conflict and an HIV epidemic, Churachandpur District, India. *Bull WHO* 2002;80:451-6.
20. El-Sadr W, Perlman D, Denning E, Matts J, Cohn D. A review of efficacy studies of a 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):623-32.
21. Ministerio de Sanidad y Consumo. Fondo de Investigación Sanitaria. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:24-31.
22. WHO. Global Tuberculosis Programme. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1994-1997. Geneva: WHO; 1997 [Document WHO/TB/97.229].
23. Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola J, Saldó M, et al. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:493-81.
24. Torres L, Arazo P, Blas Pérez J, Amador MP, Lezcana MA, Revillo MJ, et al. Resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en Zaragoza (1993-1997) y factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:605-9.
25. Díez M, Bleda M, Camafort M, Cepeda C, Costa A, Ferrero O, et al. Occurrence of tuberculosis and latent tuberculosis infection among HIV-positive subjects in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6 Suppl 1:90.
26. Del Amo J, Del Romero J, Barrasa A, Pérez-Hoyos S, Rodríguez C, Díez M, et al. Factors influencing HIV progression in a seroconverter cohort in Madrid from 1985 to 1999. *Sex Transm Infect*. 2002;78:255-60.
27. Pérez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category. *AIDS*. 2003;17:1-7.
28. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton D, Chaulk C, Chaisson R. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1994;8:1103-8.
29. Snyder D, Paz E, Mohle-Boetani J, Fallstad R, Black R, Chin D. Tuberculosis prevention in methadone maintenance clinics. Effectiveness and cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):178-85.
30. Marco A, Caylà J, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J*. 1998;12:967-71.
31. Kirk O, Gatell J, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle R, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:865-72.
32. 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;16:75-83.