



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MORTALIDAD DE LOS ADULTOS INFECTADOS CON VIH Y  
SOBREINFECCIÓN POR *Mycobacterium tuberculosis* EN EL ECUADOR, EN  
EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2000-2018

AUTORAS

Diana Carolina Castillo Nolivos  
Pamela Carolina Tufiño Sánchez

AÑO

2020



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

MORTALIDAD DE LOS ADULTOS INFECTADOS CON VIH Y  
SOBREINFECCIÓN POR *Mycobacterium tuberculosis* EN EL ECUADOR, EN  
EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2000-2018

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Médicas Cirujanas

Profesor Guía

Dr. David Acosta

Autoras

Diana Carolina Castillo Nolivos

Pamela Carolina Tufiño Sánchez

Año

2020

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido el trabajo, Mortalidad de los adultos infectados con VIH y sobreinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en el Ecuador, en el período comprendido entre los años 2000-2018, a través de reuniones periódicas con las estudiantes, Diana Carolina Castillo Nolivos y Pamela Carolina Tufiño Sánchez, en el semestre 2020-10, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”



Firmado electrónicamente por:  
**JAIME DAVID  
ACOSTA**

---

Dr. Jaime David Acosta España

Médico Microbiólogo

C.I.1002497525

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, Mortalidad de los adultos infectados con VIH y sobreinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en el Ecuador, en el período comprendido entre los años 2000-2018, de las estudiantes Diana Carolina Castillo Nolivos y Pamela Carolina Tufiño Sánchez, en el semestre 2020-10, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los trabajos de Titulación”



Dr. David Santiago Larreátegui Romero

Médico Internista

C.I. 1713178711

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaramos que este trabajo es original, de nuestra autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”



Diana Carolina Castillo Nolivos

C.I. 1721600664



Pamela Carolina Tufiño Sánchez

C.I. 1721356861

## AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento a mis queridos padres por su sacrificio para poder costear mis estudios, a Dios por ser mi guía permanente, a mi alma mater la "UDLA" por permitirme cumplir mi sueño de ser médico, a nuestro tutor guía el Dr. David Acosta por su compromiso y aporte para que este proyecto de titulación se convirtiera en realidad y finalmente a todos mis profesores por sus enseñanzas durante todos estos años de carrera.

**Diana C. Castillo N.**

A Dios y la Virgen por las bendiciones y sabiduría que he recibido a lo largo de mi carrera.

A mis padres, Antonio y Alexandra, por siempre estar a mi lado y ser mi apoyo ante cualquier eventualidad.

A mis hermanos, Esteban y Catherine, por alegrar mis días y apoyarme como solo un hermano sabe hacerlo.

A mis amigas, Ana Cristina, Diany, Marjo y Danny, por estar siempre que las necesito; por sus locuras, consejos y regaños en estos 6 años de carrera; por ser la familia que escogí.

A nuestro tutor, Dr. David Acosta, por su guía, apoyo y consejos; por querer vernos tener éxito en este proyecto y principalmente, por su paciencia durante todo este tiempo.

A mis maestros y compañeros, tanto de la universidad como del hospital, con cada acción o comentario me han dejado una enseñanza para ser cada día una mejor persona y profesional.

**Pamela C. Tufiño S.**

## DEDICATORIA

A mi familia por su amor incondicional, a mis amigas Marjo, Pame, Dani y Cris por ser mi soporte durante estos 6 años de carrera, a mi pareja por su apoyo permanente y a mi abuelita Beatriz por enseñarme que en la vida hay que servir a los demás.

**Diana C. Castillo N.**

A Dios, la Virgen, mis amigos y familia.

A mi ángel y consejero desde el cielo, mi abuelito Alberto.

**Pamela C. Tufiño S.**



## RESUMEN

### Antecedentes

A nivel mundial la tuberculosis es la principal causa de muerte infecciosa y es la “infección oportunista” más investigada en los pacientes que padecen VIH causando una gran morbimortalidad en este grupo poblacional.

En el Ecuador en cambio, existen escasos estudios epidemiológicos sobre la mortalidad por coinfecciones en personas con VIH, por lo que el propósito de este estudio es realizar un análisis sobre el comportamiento epidemiológico de la mortalidad en este tipo de pacientes y su coinfección por *Mycobacterium tuberculosis*.

### Metodología

La metodología consiste en un estudio no experimental, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, aplicado a los datos de las defunciones por tuberculosis en pacientes adultos (más de 15 años) asociado a VIH en el Ecuador registrados en la base de datos del INEC en los años 2000 a 2018.

### Resultados

Los resultados obtenidos del presente análisis demuestran que en el período investigado (2000-2018) se presentaron 2 138 defunciones por VIH asociadas a coinfección por *M. tuberculosis*, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos – INEC. De este total, los hombres jóvenes (20-39 años) presentan la mayor cantidad de muertes frente a las mujeres con una relación 7:2, siendo más prevalente la mortalidad en zonas urbanas (93%). Así mismo, se pudo observar que la región costa registra el 90% de los casos siendo la provincia de Guayas la que lidera tanto en número de fallecidos como en la tasa de mortalidad (8.7 por cada 1 000 000 de habitantes).

En cuanto a la evolución de la mortalidad en los 19 años de estudio, el pico máximo se evidencia en el año 2009 con 211 defunciones. Además, la curva de mortalidad no es muy variable, hasta un descenso que se percibe en el 2017 y se mantiene hasta 2018.

## **Conclusiones**

Este es el primer estudio epidemiológico de la mortalidad por M. tuberculosis en pacientes con VIH en el Ecuador. En los últimos 19 años de datos disponibles la mortalidad de estos pacientes se ha mantenido variable, hasta el 2017 donde se percibe una disminución. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con los datos obtenidos en ONUSIDA, siendo esta discordancia más evidente en el año 2018, lo que podría estar relacionado con un subregistro de datos.

En el país se han implementado varias estrategias para la prevención y control de tuberculosis, motivo por el cual se puede presumir son la causa de su disminución en los últimos años.

## ABSTRACT

### Background

Globally, tuberculosis is the main cause of infectious death and is considered an opportunistic infection in patients that live with HIV, causing a great morbimortality in this population group. In Ecuador, there are few epidemiological studies on mortality from coinfections in people living with HIV, so the purpose of this study is to perform an analysis about the epidemiological behavior of mortality in patients with HIV and its coinfections in Ecuador between the years 2000-2018.

### Methods

The methodology consists of a non-experimental, descriptive, cross-sectional, retrospective study applied to data of deaths from tuberculosis in adult patients (over 15 years) associated with HIV in Ecuador registered at INEC database from the years 2000-2018.

### Results

The results obtained from this analysis show that in the investigated period (2000-2018) there were 2 138 deaths from HIV associates with the coinfection *M. tuberculosis*, according to data from the National Institute of Statistics and Censuses (INEC). Of this total, young men have the highest number of deaths compared to women with a ratio 7:2; being their mortality more prevalent in urban zones (93%). Likewise, it was observed that the coastal region registers 90% of the cases, being the province of Guayas the one that leads both in the number of deaths and in the mortality rate (8.7 per 1 000 000 inhabitants) lidering being the province with the highest mortality rate (68% per 1 000 000 inhabitants).

Regard to the evolution of mortality in the 19 years of study, the maximum peak is evidenced in 2009 with 211 deaths. In addition, the inclination of the mortality curve is not very variable, until a decrease that is perceived in 2017, which remains until 2018.

## **Conclusion**

This is the first epidemiological study of coinfection mortality in patients with HIV in Ecuador. In the last 19 years of available data, the mortality of these patients has remained variable, until 2017 where a decrease is perceived. However, these results do not agree with the data obtained in UNAIDS, being this disagreement more evident in 2018, which could be related to an underreporting of data.

Several strategies have been implemented in the country for the prevention and control of tuberculosis, which is why it can be presumed that they are the cause of its decline in recent years.

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
1.1 INTRODUCCIÓN .....	1
1.2 OBJETIVOS .....	3
1.2.1 OBJETIVO GENERAL .....	3
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>4</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
2.1 VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	4
2.1.1 HISTORIA .....	4
2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	9
2.1.3 MICROBIOLOGÍA .....	12
2.1.4 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD .....	15
2.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	18
2.1.6 DIAGNÓSTICO .....	25
2.1.7 TRATAMIENTO.....	33
2.1.8 CONTROLES .....	37
2.2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	38
2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	38
2.2.2 HISTORIA.....	39
2.2.3 MICROBIOLOGÍA DEL <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	42
2.2.4 FISIOPATOLOGÍA.....	43
2.2.5 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD .....	45
2.2.6 FACTORES DE VIRULENCIA .....	47
2.2.7 FACTORES DE RIESGO.....	47
2.2.8 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO EN UN ADULTO .....	48
2.2.9 TRATAMIENTO .....	52
2.2.10 TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE .....	53
2.3 VIH Y TUBERCULOSIS.....	55
2.3.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	55
2.3.2 ASOCIACIÓN VIH-TB.....	58

2.3.3 DIAGNÓSTICO .....	59
2.3.4 TRATAMIENTO .....	62
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>65</b>
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	65
3.2 HIPÓTESIS.....	65
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>66</b>
4.1 JUSTIFICACIÓN .....	66
<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>68</b>
5.1 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO .....	68
5.2 PLAN DE ANÁLISIS .....	69
5.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	69
5.4 OTROS PROGRAMAS UTILIZADOS.....	69
<b>CAPÍTULO 6 .....</b>	<b>70</b>
6.1 RESULTADOS.....	70
<b>CAPÍTULO 7 .....</b>	<b>79</b>
7.1 DISCUSIÓN .....	79
<b>CAPÍTULO 8 .....</b>	<b>83</b>
8.1 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	83
8.1.1 CONCLUSIONES .....	83
8.1.2 RECOMENDACIONES.....	85
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>99</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Funciones de los genes accesorios al gen env del VIH .....	13
<b>Tabla 2.</b> Tipos de VIH y su clasificación por grupos y subtipos.....	14
<b>Tabla 3.</b> Etapas de la infección por VIH de acuerdo con el recuento de linfocitos TCD4+ o su porcentaje.....	18
<b>Tabla 4.</b> Clasificación por categorías de VIH de acuerdo con las manifestaciones clínicas y su método diagnóstico .....	19
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de la OMS de los estadios de la infección por VIH.....	23
<b>Tabla 6.</b> Clasificación de la OMS para sobre los estadios clínicos de la infección confirmada por VIH en adultos y adolescentes .....	24
<b>Tabla 7.</b> Métodos usados para la detección de VIH .....	27
<b>Tabla 8.</b> Comparación de Sensibilidad y Especificidad entre pruebas de tamizaje y confirmación del diagnóstico de VIH.....	30
<b>Tabla 9.</b> Familia de fármacos empleados para el tratamiento de VIH con sus ejemplos.....	34
<b>Tabla 10.</b> <i>Esquema tratamiento antirretroviral recomendados y sus dosis</i> .....	35
<b>Tabla 11.</b> Clasificación Taxonómica del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	42
<b>Tabla 12.</b> Factores de virulencia del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	47
<b>Tabla 13.</b> Factores de riesgo para desarrollar tuberculosis.....	48
<b>Tabla 14.</b> Dosis por kg de peso para el tratamiento TB sensible en adultos con drogas de primera línea.....	53
<b>Tabla 15.</b> Estimación de la carga por TB a nivel global.....	55
<b>Tabla 16.</b> Criterios diagnósticos de coinfección VIH/TB.....	60
<b>Tabla 17.</b> Signos radiológicos en pacientes con la coinfección VIH/TB pulmonar .....	61
<b>Tabla 18.</b> Terapia antirretroviral recomendada en pacientes con tuberculosis	63
<b>Tabla 19.</b> Riesgo de mortalidad por la coinfección VIH y Tuberculosis de acuerdo con el sexo del paciente .....	71
<b>Tabla 20.</b> Riesgo de mortalidad por VIH/TB de acuerdo con el factor edad	72
<b>Tabla 21.</b> Frecuencia y Porcentaje de defunciones en pacientes con VIH y tuberculosis según Región de Residencia.....	72

<b>Tabla 22.</b> Riesgo de mortalidad por la coinfección VIH/TB según la región de residencia .....	72
<b>Tabla 23.</b> Frecuencias y Porcentajes de muertes en pacientes diagnosticados con VIH más tuberculosis en orden descendente .....	73
<b>Tabla 24.</b> Riesgo de mortalidad por VIH/TB de acuerdo con la provincia de residencia .....	73
<b>Tabla 25.</b> Riesgo de mortalidad por VIH/TB respecto a la variable zona de residencia .....	75



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1. Línea del tiempo.</b> Se detallan datos sobre la historia de VIH.....	7
<b>Figura 2. Distribución global de casos con VIH.</b> Se detalla el porcentaje de casos por cada región .....	10
<b>Figura 3. Historia natural del VIH.</b> Se describe el período de tiempo y la duración de cada fase de la infección por VIH. De color morado se observa el recuento de linfocitos TCD4+ y de color naranja el número de copias del ARN viral por cada ml de plasma. Adaptado de The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection.....	17
<b>Figura 4. Historia natural de VIH.</b> Se detalla la evolución de los linfocitos TCD8 y anticuerpos en el tiempo. Se observa de color rojo el recuento de linfocitos TCD8+ y de azul los anticuerpos frente a VIH. Adaptado de Familia Retroviridae. ....	17
<b>Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico de VIH en adultos.</b> Adaptado de Tamizaje y diagnóstico de VIH .....	32
<b>Figura 6. Línea de tiempo en el descubrimiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b> .....	39
<b>Figura 7.</b> Tasa de incidencia de TB vs la tasa de incidencia de TB/VIH en los años 2000, 2009 y 2018.....	56
<b>Figura 8.</b> Número de casos de tuberculosis en pacientes VIH.....	57
<b>Figura 9.</b> Porcentaje de defunciones de acuerdo con el sexo en pacientes con VIH más coinfección por M. tuberculosis.....	70
<b>Figura 10.</b> Porcentaje de defunciones de acuerdo con grupos de edad en pacientes diagnosticados con VIH y coinfección por M. tuberculosis .....	71
<b>Figura 11.</b> Mapa de los porcentajes de la mortalidad en las 8 principales provincial del Ecuador .....	74
<b>Figura 12.</b> Frecuencia y porcentaje de defunciones en pacientes con VIH y tuberculosis de acuerdo con la zona de residencia .....	75
<b>Figura 13.</b> Evolución de la mortalidad de pacientes con VIH asociado a tuberculosis durante los años 2000-2018.....	76
<b>Figura 14.</b> Análisis de la mortalidad representado en tasas por cada 1 000 000 de habitantes en los años 2000, 2006, 2012, 2018 .....	77

**Figura 15.** Comparación de las tasas de mortalidad por cada 1 000 000 de habitantes en pacientes diagnosticados con VIH y tuberculosis en las provincias Guayas, Los Ríos, Manabí y Pichincha..... 78

## ABREVIATURAS

**3TC:** Lamiduvina

**ABC:** Abacavir

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ARN:** Ácido ribonucleico

**BAAR:** Bacilo ácido-alcohol resistente

**BK:** Bacilo de Koch

**CDC:** Centros para el Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*)

**CEMSIDA:** Comité Ecuatoriano Multisectorial del Sida

**CLIA:** Ensayo inmunológico por quimioluminiscencia

**DOTS:** Directly observed treatment, short-course

**DRV/r:** Darunavir potenciado con ritonavir

**DTG:** Dolutegravir

**EFV:** Efavirenz

**EIA:** Ensayo de inmunoanálisis enzimático

**ELISA:** Enzimoimmunoanálisis de absorción

**EPI:** Enfermedad Pélvica Inflamatoria

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (U.S Food and Drug Administration)

**FTC:** Emtricitabina

**GESIDA:** Grupo de estudio del SIDA

**GP:** Glucoproteína

**GPC:** Guía de Práctica Clínica

**HSH:** Hombres que tienen sexo con otros hombres

**HTLV:** Virus linfotrópico de células T humanas

**IFI:** Prueba de inmunofluorescencia indirecta

**INH:** Isoniazida

**IF:** Inhibidores de la Fusión

**IGM/IGG:** Inmunoglobulina M/ Inmunoglobulina G

**IGRA:** Ensayo de liberación de Interferón Gamma

**INEC:** Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

**IFN- $\gamma$ :** Interferón Gamma

**INI:** Inhibidores de la Integrasa

**IP:** Inhibidores de la Proteasa

**ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos

**ITIANN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos no nucleósidos

**KOH:** Hidróxido de potasio

**LAM:** Lipoarabinomanano

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**MSIS:** Miembros inferiores

**MSP:** Ministerio de Salud Pública

**MTF:** Mujeres trans femeninas

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONUSIDA/UNAIDS:** Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**PCR:** Proteína C reactiva / Reacción en la cadena de polimerasa

**PCT:** Plan estratégico del Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis

**PPD:** Derivado Proteínico Purificado/Prueba de Tuberculina

**PPL:** Personas privadas de su libertad

**PVV:** Persona Viviendo con VIH

**PTI:** Púrpura Trombocitopénica Idiopática

**RAL:** Raltegravir

**RR:** Resistente a Rifampicina

**RM:** Resonancia Magnética

**RNI:** Intermediarios de nitrógeno

**ROI:** Intermediarios de oxígeno

**ROT:** Reflejos osteotendinosos

**RT-PCR:** Reacción de la cadena de polimerasa con transcriptasa reversa

**SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**SIRI:** Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune

**TAES:** Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

**TARV:** Terapia antirretroviral

**TB:** Tuberculosis

**TB-MDR:** Tuberculosis Multidrogorresistente

**TB R:** Tuberculosis resistente

**TC:** Tomografía Computarizada

**TDF:** Tenofovir

**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral

**TP:** Tiempo de Protrombina

**TPI:** Tratamiento Preventivo con Isoniazida

**TTP:** Tiempo de Tromboplastina

**VEB:** Virus de Epstein-Barr

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

**XDR:** Extensamente drogorresistente

**X<sup>2</sup>:** chi cuadrado

**μL:** Microlitro

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUCCIÓN**

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un retrovirus descrito por primera vez en 1981. Fue aislado y diferenciado en dos tipos: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el responsable de la epidemia mundial que afecta a diferentes grupos poblacionales y regiones, y uno de los problemas de salud más importantes a partir del siglo XXI (Carroll et al., 2016; Organización Mundial de la Salud, 2019).

Desde el inicio de la epidemia, más de 70 millones de personas han sido infectadas por el virus; sin embargo, hasta el año 2018, alrededor de 37.9 millones se encuentran viviendo con él, siendo su prevalencia mayor en adultos (15 años en adelante), especialmente mujeres jóvenes entre 15 y 24 años. En el 2018, 1.7 millones de nuevas infecciones fueron registradas, localizándose alrededor del 60% en África y el 6% en América Latina (Organización Mundial de la Salud, 2019; UNAIDS, 2018a).

En Ecuador, aproximadamente 57 300 casos de pacientes con VIH se reportaron durante el período 1984-2018, con 4 077 nuevos pacientes únicamente en el último año siendo, en ambos casos, los adultos hombres entre 15 y 49 años los más afectados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b; ONUSIDA, 2018).

Esta infección ha ocasionado la muerte de aproximadamente 36.4 millones de personas globalmente, por esto, organizaciones mundiales como la OMS y ONUSIDA trabajan día a día para disminuir las epidemias a través de estrategias planteadas a largo plazo, como la 90-90-90, para así disminuir sus tasas de mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2019; UNAIDS, 2018a).

El VIH se transmite a través del contacto con las secreciones de una persona previamente infectada por el virus, existiendo así grupos poblacionales clave que precisan una mayor atención. Una vez producida la infección, los pacientes permanecen de por vida con el virus, el cual infecta a varias células, estando

entre las más importantes los linfocitos TCD4+, ocasionando una depleción de las células inmunitarias a largo plazo hasta alcanzar la fase SIDA, donde el daño generado al sistema inmune predispone a neoplasias e infecciones oportunistas, siendo la producida por *Mycobacterium tuberculosis* la principal causa de morbimortalidad en pacientes VIH-positivo (Carroll et al., 2016; Organización Mundial de la Salud, 2019; Seik et al., 2014; UNAIDS, 2019a).

Hasta el año 2018, alrededor de 37.9 millones de personas se encuentran viviendo con VIH. En el 2018, 1.7 millones de nuevas infecciones fueron registradas, en donde África representa al 68% de todas estas, mientras que América Latina, el 6%; dentro de esta última, Brasil es el país con la mayor cantidad de infectados. Por otro lado, Ecuador, desde 1984 ha reportado aproximadamente 57 300 casos de pacientes con VIH, con 4 077 casos nuevos para el año 2018. Como se mencionó anteriormente, *Mycobacterium tuberculosis* es una de las principales causas de morbimortalidad que, según datos de la OMS, para el 2017 se reportó 1.6 millones de personas fallecidas, de las cuales 300 000 fueron pacientes VIH-positivo. La región de las Américas representa al 3% de la carga mundial y Ecuador se encuentra en el décimo lugar correspondiendo al 3% del total de casos reportados en toda América (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b; ONUSIDA, 2018; Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud, 2018; UNAIDS, 2019b).

Por todo lo indicado, es importante analizar la mortalidad de pacientes VIH-positivo y sus coinfecciones más comunes en nuestro país, obteniendo así información real que dé a conocer su prevalencia y los grupos más afectados ya que hasta la actualidad no existen datos bien caracterizados a nivel nacional.



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Analizar el comportamiento epidemiológico de la mortalidad en adultos infectados por VIH y sobreinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en el Ecuador mediante las bases de datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) entre los años 2000-2018.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la mortalidad de los pacientes infectados por VIH y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en el Ecuador usando las bases de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)
2. Asociar la mortalidad de los pacientes con VIH y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis*, con las variables sexo, edad, provincia, zona y región de residencia en el Ecuador por medio de las bases de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).
3. Describir el comportamiento de la mortalidad por VIH y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* durante los años estudiados en el Ecuador a través de las bases de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC).

## CAPÍTULO 2

### MARCO TEÓRICO

#### VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

##### HISTORIA

El origen del VIH inicia alrededor de 1920 con la infección cruzada del virus de inmunodeficiencia en simios hacia el ser humano, probablemente debido al contacto de los humanos con la sangre infectada de los mamíferos mientras realizaban actividades de cacería en África subsahariana (Worobey et al., 2016).

A pesar de que existieron pocos datos reportados, la evidencia indica que la epidemia de VIH inicia a mediados o finales de 1970, donde se tenía una gran atención hacia las infecciones pulmonares severas ocasionadas por *Pneumocystis jirovecii* (antiguamente conocido como *Pneumocystis carinii*) en personas inmunocomprometidas o con cáncer hematológico, al igual que la relación cáncer-virus reportada en una publicación sobre transmisión horizontal entre felinos del virus de la leucemia felina, en el que no solo se evidencia inmunosupresión sino también que los llevaba a la muerte. No obstante, esta relación no tuvo un gran impacto dentro de la comunidad científica ya que fue considerado como una casualidad biológica, disminuyendo así el interés del mismo (Worobey et al., 2016).

Para el año 1981, aparecen casos de infecciones pulmonares por *Pneumocystis jirovecii* en cinco hombres jóvenes homosexuales sanos en Los Ángeles y en consumidores de drogas intravenosas, al igual que se inician los reportes de Sarcoma de Kaposi en un grupo de hombres de Nueva York y California, una enfermedad angiomatosa sistémica asociada a la infección por el virus del Herpes humano tipo 8 que se caracteriza por la presencia de nódulos vasculares en la piel, mucosas de la vía aérea y aparato digestivo, nódulos linfáticos y órganos sólidos, que afecta principalmente a personas inmunocomprometidas y

adultos mayores; así, se pudieron registrar alrededor de 270 casos de inmunodeficiencia en hombres homosexuales, de los cuales 121 habían fallecido (Worobey et al., 2016).

Para 1982, se determina que el medio de transmisión de la enfermedad era sexual entre personas del mismo sexo, denominándose Inmunodeficiencia Relacionada con los Homosexuales con un origen en Haití por casos reportados en pacientes hemofílicos, haitianos y consumidores de drogas intravenosas siendo conocidos como los pacientes cuatro H. Para septiembre de ese año, los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) otorgan el nombre de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) siendo descrita como “una enfermedad al menos moderadamente predictiva de un defecto en la inmunidad celular, que ocurre en una persona sin un caso conocido de resistencia disminuida a esa enfermedad” (Worobey et al., 2016).

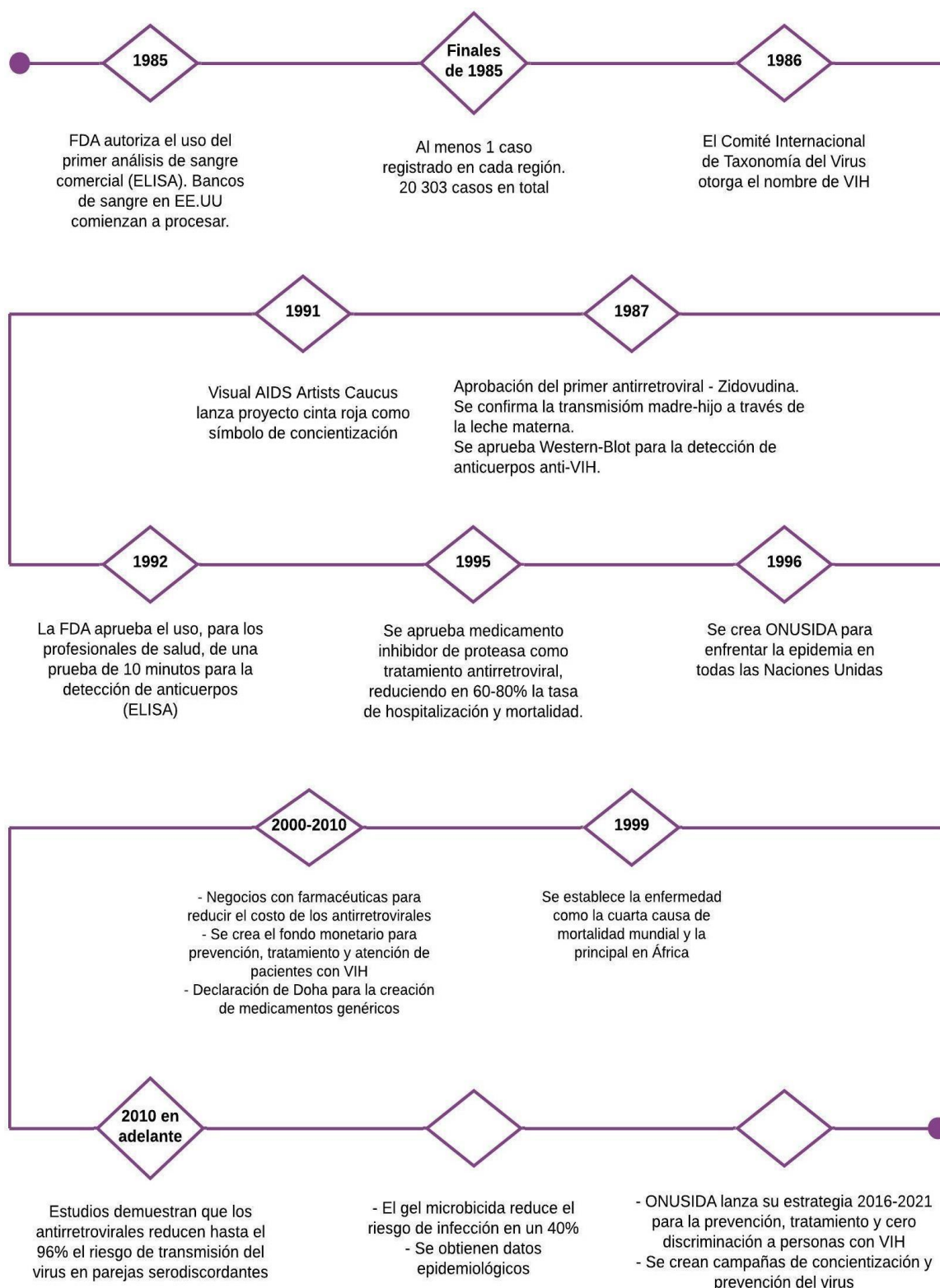
De igual forma, se inician los reportes de casos en países europeos por lo que se crean algunas organizaciones para SIDA dentro de las cuales están la Fundación para el SIDA de San Francisco en Estados Unidos y Terrence Higgins Trust en Reino Unido (Cordero, 2016; Hand et al., 2017; Worobey et al., 2016).

En 1983, se informan casos en las parejas mujeres de hombres infectados, por lo que se cree que la transmisión de la enfermedad no es únicamente homosexual sino también heterosexual, además, se determinan casos en niños sugiriendo la adquisición del virus a través de la madre antes, durante o después de su nacimiento. Los CDC identifican las rutas de transmisión del VIH y publican sus recomendaciones hacia los profesionales de la salud como medidas de prevención de la transmisión del SIDA, al igual que, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inicia con reuniones para evaluar la situación global de la epidemia (Cordero, 2016; Hand et al., 2017; Worobey et al., 2016).

Para 1984, gracias al Instituto Nacional de Cáncer se cree que la causa del SIDA corresponde a la infección por el retrovirus HTLV-III, esto debido a que en el año 1980 el Dr. Robert Gallo descubre a este virus como el primero en replicarse de forma inversa por lo que llega a ser motivo de confusión para la interpretación de la patogenia de la infección por VIH ya que estos también infectan a los linfocitos

TCD4+; posteriormente se crean análisis de sangre con el objetivo de desarrollar una vacuna en los próximos dos años. Después, gracias a la publicación del libro *And the Band Played On*, por el periodista Randy Shilts, se identifica, como “Paciente Cero”, al asistente de vuelo francocanadiense Gaëtan Dugas, quien confirmó haber tenido más de 2 000 parejas sexuales hombres, gracias a la gran cantidad de viajes que realizaba, por lo que se creía que fue él quien llevó el virus del continente africano hacia países occidentales, principalmente Estados Unidos, hecho que fue desmitificado, gracias a un estudio genético realizado por investigadores de la Universidad de Arizona donde se evidencia, tras analizar la sangre de Dugas, que la cepa de VIH que él portaba ya se encontraba en otros pacientes homosexuales años anteriores al que el asistente de vuelo visite la ciudad de Nueva York (Cordero, 2016; Hand et al., 2017; Worobey et al., 2016).

La historia de este virus continúa a lo largo de los años como se observa a continuación:



**Figura 1. Línea del tiempo.** Se detallan datos sobre la historia de VIH. Tomado de: (Cordero, 2016; Hand et al., 2017; Worobey et al., 2016).

A pesar de que, hasta la fecha actual, el número de infectados y las tasas de mortalidad han disminuido de forma significativa, todas las organizaciones creadas, se encuentran todavía actuando para disminuir la transmisión del VIH y en caso de que ocurra, lograr que todos los pacientes se encuentren recibiendo su tratamiento antirretroviral independientemente de la carga viral y/o recuento de linfocitos TCD4+ que presenten (Cordero, 2016; Hand et al., 2017; Worobey et al., 2016).

La historia de VIH en el Ecuador inicia a partir de agosto de 1984 donde se registraron alrededor de 8 000 casos; sin embargo, hasta el año 1993 únicamente alrededor del 1% de todos los pacientes fue registrado ya que este período de tiempo fue destinado al aprendizaje y mayor conocimiento de la enfermedad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017a).

Del año 1994 al 2003 inicia el registro de pacientes en la base de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y el uso de terapia antirretroviral; sin embargo, es a partir del año 2004 donde la atención e intervención frente a esta patología se incrementa alcanzando el mayor reporte de casos de infección por VIH al introducir sistemas de tamizaje en el grupo poblacional más vulnerable, guías de práctica clínica actualizadas y acceso gratuito a la terapia antirretroviral (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017a).

A partir de 2007, se obtiene el acceso a nuevas unidades de atención integral, capacitaciones al personal de salud, ejecución de varios proyectos y programas de prevención; se otorga un mayor énfasis al cumplimiento de los derechos de la Constitución del Ecuador del 2008, y se crea del Comité Ecuatoriano Multisectorial del Sida (CEMSIDA), que tiene como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes que presentan la infección, evitar muertes por SIDA, prevenir la infección en grupos poblacionales de alto riesgo así como en adolescentes, jóvenes y mujeres dentro del ámbito de salud sexual y reproductiva en el año 2011 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017a, 2018b; ONUSIDA, 2019).

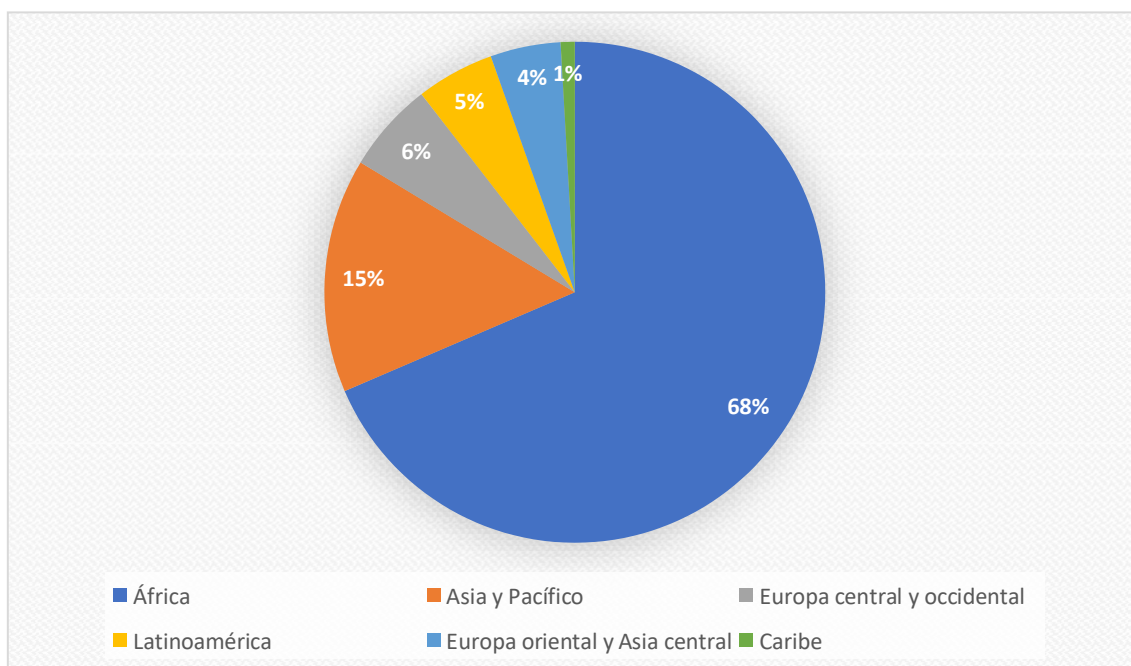
Por esto, CEMSIDA junto con el Ministerio de Salud Pública, permanecen trabajando continuamente para mejorar cada uno de sus objetivos mencionados anteriormente incluyendo el fortalecimiento de los sistemas de recolección de información que permita de una forma más exacta y eficiente el manejo de los datos que se obtengan de la enfermedad para, así, desarrollar las políticas necesarias para alcanzar la estrategia a largo plazo 90-90-90 propuesta por ONUSIDA junto con la OMS, la cual busca erradicar la epidemia proponiendo que para el año 2020 el 90% de las personas tengan conocimiento sobre su estado serológico respecto a VIH, que el 90% de las personas con un diagnóstico reciban tratamiento antirretroviral de forma continua, y que el 90% de aquellos que reciban el tratamiento presenten supresión viral (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017a, 2018b; ONUSIDA, 2019).

## EPIDEMIOLOGÍA

Desde el inicio de la epidemia, 74.9 millones de personas han sido infectadas por VIH con alrededor de 32 millones de fallecidos. Actualmente, alrededor de 37.9 millones de personas a nivel mundial se encuentran viviendo con el virus, de los cuales 36.2 millones corresponden a infecciones en adultos y 1.7 millones en niños menores de 15 años (ONUSIDA, 2020; UNAIDS, 2018a).

Para el año 2018, se reportaron aproximadamente 1.7 millones de nuevas infecciones, siendo más del 94% en personas mayores de 15 años; sin embargo, alrededor de 770 000 pacientes fallecieron a causa de las coinfecciones presentadas en últimas fases de la enfermedad, datos que a pesar de ser mucho menores si son comparados con el año 2010 en donde se reportaron alrededor de 2.1 millones de nuevas infecciones y 1.2 millones de fallecidos, aún son significativos a nivel mundial, por lo que la Asamblea General de las Naciones Unidas ha establecido como uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible para el año 2030, el disminuir a menos de 500.000 personas que fallecen por causas relacionadas con el VIH (ONUSIDA, 2020; UNAIDS, 2018a).

Por otro lado, África continúa siendo la región con la mayor cantidad de personas infectadas representando al 68% de estas, seguida de Asia y el Pacífico con el 15%, Europa central y occidental con el 5,8%, Latinoamérica con el 5%, Europa oriental y Asia central con el 4,5% y el Caribe con el 0,9% (UNAIDS, 2018a).



**Figura 2. Distribución global de casos con VIH.** Se detalla el porcentaje de casos por cada región. Tomado de: (UNAIDS, 2018a)

De acuerdo con ONUSIDA, cada semana aproximadamente 6.200 mujeres entre 15-24 años es infectada por VIH, de las cuales más del 35% ha sufrido agresión física o sexual por parte de su pareja volviéndolas 1.5 veces más susceptibles a la infección por el virus. Así mismo, es importante mencionar que el 54% de las nuevas infecciones globales corresponden a los grupos poblacionales claves teniendo 22 veces más probabilidad de adquirir la infección en hombres que tienen sexo con otros hombres y personas que comparten agujas, 21 veces más probabilidad en trabajadoras sexuales y 12 veces más en personas transgénero. En América latina, hasta el año 2018, existían 1.9 millones de personas infectadas con alrededor de 100 000 nuevas infecciones en el año 2018, de las



cuales las infecciones en grupos poblacionales clave representan al 65% de las nuevas infecciones en estos grupos a nivel mundial (UNAIDS, 2018a).

En Ecuador, desde el año 1984 hasta el 2018, se han reportado 57 259 casos de VIH teniendo un registro ascendente desde el inicio de los reportes hasta el año 2009 donde se alcanza el pico máximo de notificaciones de VIH con un total de 5 336 casos; a partir de entonces ha existido gran variabilidad en el reporte de los casos teniendo como registro más bajo los 2 951 pacientes en el año 2013 y desde ahí un comportamiento oscilante (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b).

De igual forma, la última década comprendida entre el año 2008-2018 representa al 72% de todas las infecciones en el Ecuador con un promedio de 4 139,4 de casos notificados en este período de tiempo. Únicamente en el año 2018 fueron notificados 4 077 casos nuevos de VIH de los cuales el 70.64% correspondía a la población masculina, mientras que el 29.36% a la femenina, manteniendo la relación 70-30 que se ha presentado a lo largo de los años en este país; de igual forma, el grupo etario con mayor representatividad corresponde al de 15-49 años (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b).

En nuestro país, existen alrededor de 33 473 personas que presentan la infección por VIH y conocen su estado, de todas estas, 25 103 personas se encuentran en la región costa lo que representa al 75% de casos, en la región sierra 7 365 de casos equivalentes al 22%, la región amazónica con 930 casos correspondientes al 2,8% y la región insular con el 0,2% equivalentes a 75 casos reportados en la misma (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b).

De igual forma, del total de personas que conocen sobre su infección, el 46% se concentra en la provincia del Guayas mientras que el 13,6% en la provincia de Pichincha, notando que de todos los nuevos casos registrados en el último año, el 84,82% centran en 8 provincias principales: Guayas, Pichincha, El Oro, Los Ríos, Esmeraldas, Manabí, Azuay y Santo Domingo por orden de frecuencia, pudiendo evidenciar que el porcentaje de nuevos casos en las provincias de Guayas y Pichincha corresponden al 49.53% entre ambos y si se evalúa por Coordinación Zonal, la número 8 (Guayas, Samborondón y Durán) es aquella

que presenta la mayor notificación de casos de VIH con un 24,87%, seguida por la Zona 9 con el 21,5% (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b).

De acuerdo con datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), la tasa de incidencia de VIH corresponde a 0,22 por cada 1.000 habitantes. De estos, la mayor incidencia de casos se concentra en poblaciones clave, especialmente hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) y mujeres trans femeninas (MTF) con un porcentaje total únicamente entre las ciudades de Quito y Guayaquil del 27,7% en HSH y del 55,5% en MTF equivalentes a una tasa de 0,3 por cada 1.000 habitantes colocándonos en puestos inferiores al promedio en Latinoamérica siendo este 0,5 por cada 1.000 habitantes (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018b).

## MICROBIOLOGÍA

Un virus es un agente infeccioso que carece de capacidad para replicarse, característica que adquiere tras infectar otra célula. Las partículas virales son pequeñas y contienen ácidos nucleicos (ADN o ARN), glucoproteínas encargadas de determinar la especificidad del agente frente a la célula, y una capa proteica o una cápside que los rodea, protege y facilita la unión junto con la penetración a la célula huésped. El VIH es un virus perteneciente a la familia *Retroviridae*, del grupo de los lentivirus (Carroll et al., 2016).

Los retrovirus son células esféricas, de 80-100 nm de diámetro, con genoma de ARN monocatenario, lineal, de sentido positivo, diploide, con una envoltura glucoprotéica y una ADN polimerasa, la transcriptasa reversa, que es fundamental para la transcripción del ARN en ADN viral y así permitir su replicación; dentro de esta familia se encuentran los lentivirus que ocasionan infecciones con largos períodos de incubación y que, a diferencia del resto de retrovirus, su genoma es mucho más complejo ya que presenta los cuatro genes necesarios para la replicación viral y seis genes adicionales que son importantes para la expresión del virus y su patogenicidad. Para la replicación viral los genes *gag*,

*pol* y *env*, son los encargados de la codificación de elementos específicos de la partícula viral, así el gen *gag* es el responsable de la codificación de proteínas estructurales del núcleo (p24, p7, p6) y la matriz (p17), el gen *pol* de las enzimas que necesarias para la replicación viral (transcriptasa reversa, integrasa y proteasa) y, finalmente, el gen *env* de aquellas glucoproteínas necesarias para la envoltura del virus (gp120, gp41); este último codifica además 6 genes accesorios: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu*, y *vpr*, necesarios para la expresión viral y patogénesis de la enfermedad, descritos en la tabla a continuación (Carroll et al., 2016):

**Tabla 1.** Funciones de los genes accesorios al gen *env* del VIH

<b><i>Tat</i></b>	Codifica una proteína de replicación de fase temprana la cual participa en la transactivación de otros genes virales lo que contribuye a la naturaleza virulenta de la infección por VIH.
<b><i>Rev</i></b>	Codifica proteínas necesarias para la estructura viral. Facilita la exportación de transcripciones virales desde el núcleo hacia el citoplasma.
<b><i>Nef</i></b>	Codifica proteínas que incrementan la infectividad del virus, facilita la activación de células T en reposo y regula la expresión de CD4 y MHC I.
<b><i>Vif</i></b>	Codifica proteínas que suprimen los efectos de APOBEC3G, una enzima presente en los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, encargada de inhibir la replicación viral.
<b><i>Vpu</i></b>	Codifica proteínas que aumentan el transporte del complejo de preintegración viral y mantiene a las células en la fase G2 del ciclo celular.
<b><i>Vpr</i></b>	Codifica proteínas que promueven la degradación de CD4.

**Tomado de:** (Carroll et al., 2016)

El VIH presenta la mayoría de las cualidades que caracterizan a los retrovirus antes descritos; sin embargo, tiene una característica morfológica que la diferencia del resto, correspondiendo a la presencia de un núcleo cilíndrico dentro del virión maduro. Las partículas virales se encuentran rodeadas por una membrana lipídica en la cual se localizan heterodímeros formados por tres glucoproteínas 120 (gp120) en la superficie externa que se encuentran ancladas a la membrana por tres glucoproteínas transmembrana 41 (gp41); la gp120 es aquella que presenta los epítopes para reconocer a las células blanco del sistema inmune, linfocitos TCD4+, y producir la infección (Fanales-Belasio et al., 2010; Moore, 2017; Rainer-Seitz, 2016).

Se han distinguido dos tipos de este virus en los seres humanos, VIH-1 y VIH-2, siendo diferenciados por su organización genómica, detallados en la siguiente tabla:

**Tabla 2.** Tipos de VIH y su clasificación por grupos y subtipos

TIPO	VIH-1				VIH-2
GRUPO	<b>M</b> (Main o Principal)	<b>O</b> (Outlier)	<b>N</b> (ni M, ni O) - África	<b>P</b> (Putativo)	A-H
SUBTIPO	A-D, F-H, J, K				
FORMAS RECOMBINANTES	A/E, B/F, A/G, A/G/H/K/U				

**Adaptado de:** Generalidades VIH (Solano Antonio, 2014)(Abongwa et al., 2019, Carroll et al., 2016; Melhuish & Lewthwaite, 2018).

La infección por parte del VIH inicia con la interacción entre la gp120 del virus con el receptor CD4 presente en macrófagos, linfocitos T, células dendríticas y astrocitos, esto generará cambios conformacionales en ambas partes para activar un segundo receptor que permitirá al virus entrar a la célula, siendo estos los receptores de quimiocinas CCR5, encontrado en macrófagos, y CXCR4 en linfocitos. La unión al correceptor ocasionará nuevamente cambios conformacionales en la gp120 y posteriormente en la gp41 haciendo que la región N-terminal de esta última glucoproteína sea presentada en la membrana viral y forme un canal que le permita introducirse en la membrana plasmática de la célula blanco, completando posteriormente la fusión entre la envoltura viral y la membrana celular la misma que permite la translocación de la cápside viral dentro el citoplasma de la célula infectada, donde será englobada por un endosoma que alterará su pH y permitirá la salida del material genético al citoplasma para activar a la enzima transcriptasa reversa encargada de la transcripción del ARN viral a ADN proviral. Una vez finalizada la transcripción, el ADN es transportado por medio de nucleoporos al núcleo celular de forma circular o linear junto con la enzima integrasa la cual, como su nombre lo indica, se encargará de integrar el material genético viral al ADN de la célula humana, estableciendo así, una infección persistente por el virus de inmunodeficiencia humana (Rainer-Seitz, 2016).

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La infección por VIH comienza con la transmisión del virus a través de membranas mucosas, tejidos abiertos o flujo sanguíneo que entran en contacto con las secreciones de personas previamente infectadas, entre estas: sangre, semen, líquido preseminal, secreciones rectales, secreciones vaginales y leche materna (Carroll et al., 2016; Melhuish & Lewthwaite, 2018).

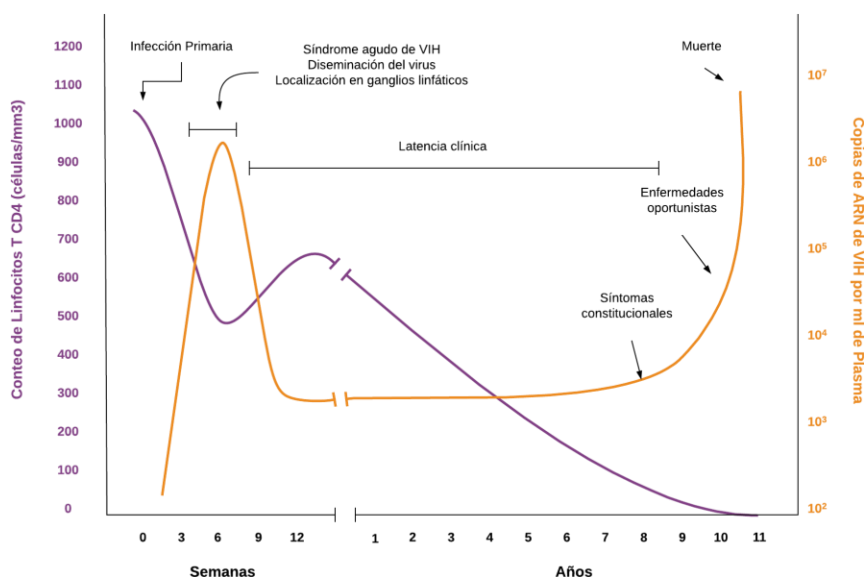
Los grupos poblacionales como hombres que tienen sexo con otros hombres, personas que comparten agujas para inyecciones y personas transgénero presentan un mayor riesgo de contraer la enfermedad por lo que han sido los

más estudiados a lo largo del tiempo; sin embargo, otros grupos como las trabajadoras sexuales, sus clientes, mujeres heterosexuales y las víctimas de agresión sexual, corresponden a grupos que en los últimos años han tenido un mayor número de afectados; así, se ha podido determinar que las relaciones vaginales corresponden al 70-80% de las infecciones por VIH, mientras que el compartir agujas para inyecciones y la transmisión perinatal corresponden únicamente al 10% cada una de ellas (Carroll et al., 2016; Melhuish & Lewthwaite, 2018).

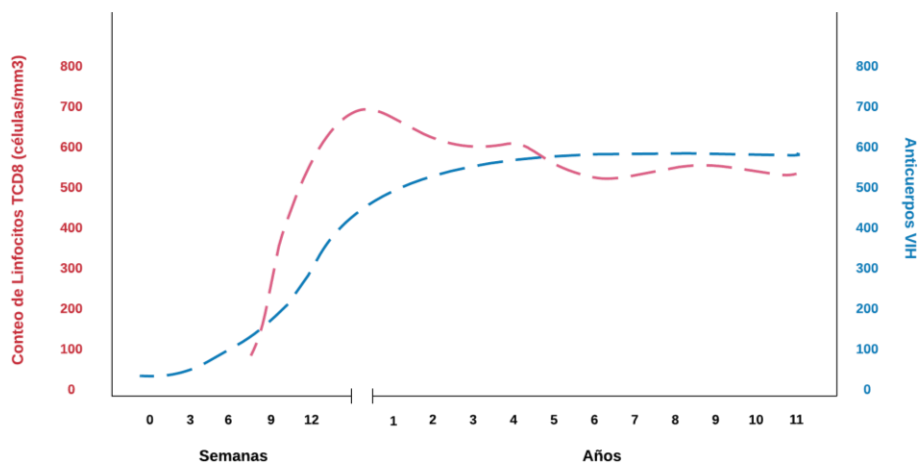
Una vez ocurrida la infección primaria, existe un período de 4 a 11 días desde la primoinfección hasta que inicie la viremia inicial, la misma que puede ser detectada por 8-12 semanas. En esta, el virus se disemina por todo el organismo, localizándose principalmente en los órganos linfoides para su replicación. Luego de 3-6 semanas, la persona comienza con un cuadro similar a influenza, meningitis aséptica o un síndrome mononucleósido acompañado de una caída de las células inmunitarias, linfocitos TCD4+; a esta etapa se la conoce también como la de seroconversión en donde los anticuerpos para el virus pueden ser detectados dependiendo de la sensibilidad de la prueba (Carroll et al., 2016; Melhuish & Lewthwaite, 2018).

De 1 semana hasta 3 meses después, existe una respuesta inmunitaria gracias a los linfocitos TCD8+ que permiten la disminución de la carga viral y la reducción de la progresión de la enfermedad junto con un ligero aumento de las concentraciones de linfocitos TCD4+ a un valor menor al normal que no es suficiente para eliminar completamente al virus, quedando este en los nódulos linfáticos e iniciando el período de latencia que puede llegar a tener una duración de hasta 10 años. Durante este tiempo, la persona infectada permanece asintomática o presenta una linfadenopatía generalizada en 2 o más ganglios extra inguinales. A medida que el recuento de linfocitos TCD4+ continúa en descenso, la persona se encuentra susceptible a infecciones oportunistas que aparecerán dependiendo de la cantidad de linfocitos que se encuentren en el plasma hasta alcanzar la fase SIDA definida como un recuento de linfocitos TCD4+ menor a 200 células por microlitro y/o la presencia de una o más

infecciones oportunistas definitorias, explicadas más adelante (Carroll et al., 2016; Melhuish & Lewthwaite, 2018).



**Figura 3. Historia natural del VIH.** Se describe el período de tiempo y la duración de cada fase de la infección por VIH. De color morado se observa el recuento de linfocitos TCD4+ y de color naranja el número de copias del ARN viral por cada ml de plasma. Adaptado de The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. Tomado de: (Epstein et al., 1993).



**Figura 4. Historia natural de VIH.** Se detalla la evolución de los linfocitos TCD8 y anticuerpos en el tiempo. Se observa de color rojo el recuento de linfocitos TCD8+ y de azul los anticuerpos frente a VIH. Adaptado de Familia Retroviridae Tomado de: (Ruchansky, 2010).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sistema de clasificación de la infección por VIH, de acuerdo con los Centros para Control de Enfermedades (CDC), se basa en dos categorías: el recuento de linfocitos TCD4+ en plasma y las manifestaciones clínicas que puede presentarse. De acuerdo con el recuento de linfocitos TCD4+, se puede clasificar a la enfermedad en tres categorías, presentadas en la tabla a continuación:

**Tabla 3.** Etapas de la infección por VIH de acuerdo con el recuento de linfocitos TCD4+ o su porcentaje

Etapa	Edad en la fecha de medición					
	< 1 año		1-5 años		≥ 6 años	
	Células/μL	%	Células/μL	%	Células/μL	%
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

**Adaptado de:** Harrison Principios de Medicina Interna. Capítulo 226. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. pg. 1216 (Kasper et al., 2016)

Por otro lado, si se toma en cuenta la sintomatología clínica se puede clasificar a la infección por VIH en tres categorías las mismas que se detallan en la tabla a continuación junto con su método diagnóstico:



**Tabla 4.** Clasificación por categorías de VIH de acuerdo con las manifestaciones clínicas y su método diagnóstico

Categorías	Manifestaciones Clínicas	Métodos Diagnósticos
A	Asintomático	--
	Cuadro similar a síndrome mononucleósido, meningitis aséptica o influenza	Clínico ⑦ rash, cefalea, faringitis, diarrea o parálisis de los nervios facial y oculomotor
	2 o más linfadenopatías extrainguinales (cervical, submandibular, occipital, axilar) que pueden pasar desapercibidos o acompañados de otros síntomas	Clínico ⑦ adenopatías móviles, no dolorosas. Pueden estar acompañadas de malestar general, cansancio, sudoración o mialgias
B	Diarrea o fiebre mayor a 1 mes	Fiebre ⑦ T° ≥ 38 °C Diarrea ⑦ Escala de Bristol
	Candidiasis orofaríngea	Tinción Gram o KOH en raspado de las lesiones ⑥ levaduras en gemación o pseudohifas
	Candidiasis vaginal persistente, frecuente o que no responde a tratamiento	Frotis en fresco, tinción Gram, cultivo o pruebas moleculares
	Displasia o carcinoma cervical <i>in situ</i>	Citología cervical
	Herpes zóster – 2 o más dermatomas diferentes por más de dos ocasiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clínica</li> <li>• PCR (reacción en la cadena de polimerasa)</li> <li>• Anticuerpo fluorescente directo en raspado de lesiones vesiculares que aún no tienen costras</li> <li>• Cultivo viral</li> </ul>
	Enfermedad Pélvica Inflamatoria (EPI)	Laparoscopia exploratoria Clínico ⑦ Criterios de Sweet
	Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)	Diagnóstico de exclusión en pacientes sin anemia ni leucopenia

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia Clínica + Examen físico</li> <li>• Laboratorio: frotis de sangre periférica, TP y TTP (en trombocitopenia moderada-grave)</li> </ul>
	Leucoplasia vellosa oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratorio <b>7</b> biometría hemática: linfocitosis, frotis de sangre periférica</li> <li>• Anticuerpos heterófilos</li> <li>• Anticuerpos específicos contra VEB</li> </ul>
	Listeriosis	Cultivos de sangre o LCR
	Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clínico + Examen físico <b>7</b> parestesias, entumecimiento, dolor de MSIS. Pérdida sensorial, disminución o ausencia de ROTs</li> <li>• Electromiografía</li> <li>• Estudios de conducción nerviosa</li> </ul>
C	Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar	Explicados en el apartado correspondiente
	Candidiasis bronquial, traqueal, esofágica o pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia + cultivo</li> <li>• Esofágica <b>7</b> endoscopia</li> </ul>
	Cáncer cervical invasivo	Examen físico, citología cervical, biopsia cervical y colposcopia
	Criptococosis extrapulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM o TC</li> <li>• Cultivo de LCR</li> <li>• Antígeno capsular de criptococo</li> </ul>
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Exámenes de imagen, Cultivo de esputo
	Sarcoma de Kaposi	Clínica <b>7</b> lesiones elípticas, de color rosa-marrón, a lo largo de las líneas de tensión de la piel, simétricas, no dolorosas ni pruriginosas,

	pueden observarse halos amarillos Biopsia
Retinitis por Citomegalovirus con pérdida de la visión	Oftalmoscopia indirecta
Enfermedad por Citomegalovirus (diferente de hígado, bazo o ganglios linfáticos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR, antigenemia para CMV</li> <li>• Carga viral</li> </ul>
Linfoma de Burkitt	Biopsia de ganglios linfáticos y/o tejidos
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM simple y contrastada</li> <li>• Análisis de LCR + reacción en cadena de polimerasa</li> <li>• Biopsia cerebral</li> </ul>
Toxoplasmosis cerebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome clínico compatible con cefalea, fiebre, síntomas neurológicos</li> <li>• IgG positivo para <i>T. gondii</i></li> <li>• RM</li> </ul>
Enfermedad por micobacterias atípicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exámenes de imagen</li> <li>• Cultivo de dos muestras diferentes de esputo, lavado bronquial o líquido pleural</li> <li>• Biopsia transbronquial o pulmonar</li> </ul>
Septicemia recurrente por Salmonella	Hemocultivos
Encefalopatía por VIH	Clínica con deterioro de la memoria y velocidad psicomotora, síntomas depresivos, trastornos motores Resonancia Magnética
Coccidiodomicosis diseminada o extrapulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas serológicas</li> <li>• Imágenes de las áreas sospechosas</li> <li>• Antígeno sérico o urinario</li> </ul>

		Identificar los hongos en uno o más sitios extrapulmonares
	Isosporiasis intestinal crónica	Detección de ooquistes en heces Tinción ácido-rápida o técnicas fluorescentes específicas Parásitos observados en aspirados duodenales o en tejido de biopsia intestinal
	Criptosporidiosis intestinal crónica (más de 1 mes de duración)	Microbiología, PCR, inmunoensayos enzimáticos
	Linfoma inmunoblástico	Biopsia de nódulo linfático o de tejido (médula ósea, LCR, bazo, líquido pleural, pericárdico o peritoneal)
	Linfoma primario cerebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia vítrea o análisis de LCR</li> <li>• Biopsia cerebral estereotáctica</li> <li>• Microscopía óptica e inmunohistoquímica de los tejidos</li> <li>• PCR en biopsias de tejido o células de LCR</li> </ul>
	Neumonía recurrente	Exámenes de imagen (Rx, TC) Hemocultivos, cultivos de esputo
	Síndrome de desgaste asociado a VIH	Clínico

**Tomado de:** (Albrecht & Levin, 2019; Arnold & Cuker, 2019; Barlett, 2019; Barrantes Rodríguez, 2015; Batchelor & Loeffler, 2019; Blair & Ampel, 2019; Caliendo. Angela, 2019; Castro et al., 2001; Cox & Perfect, 2018; Freedma & Aster, 2020; Freedman, 2019; Frumovitz, 2020; Gandhi, 2019; Gelfand, 2020; Griffith, 2019; Hohmann, 2020; Kauffman, 2018; Koralnik, 2019, 2020; Leder, 2019; Leder & Weller, 2020; Rutkove, 2020; Sobel & Mitchell, 2020; Sullivan, 2019)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto también un sistema de clasificación para el VIH que se basa también en el estado inmunológico del paciente, con una modificación de acuerdo con la edad, y las manifestaciones clínicas, teniendo así según el recuento de linfocitos TCD4+ (Organización Panamericana de la Salud, 2009):

**Tabla 5.** Clasificación de la OMS de los estadios de la infección por VIH.

Inmunodeficiencia asociada	Recuento de linfocitos según la edad			
	< 11 meses	1 año – 2 años 11 meses	3 años – 4 años 11 meses	≥ 5 años
Ninguno o no significativo	>35	>30	>25	>500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Moderado	25-29	20-24	15-19	200-349
Avanzado	<25	<20	<15	<200 o <15%

**Adaptado de:** Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. (p15) (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

Adicionalmente, tomando en cuenta a las manifestaciones clínicas, la OMS la clasifica en cuatro estadios:

**Tabla 6.** Clasificación de la OMS para sobre los estadios clínicos de la infección confirmada por VIH en adultos y adolescentes

<b>Estadio Clínico 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Asintomático</li> <li>➤ Linfadenopatía generalizada persistente</li> </ul>
<b>Estadio Clínico 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pérdida de peso moderada sin causa (menos del 10% del peso corporal normal)</li> <li>▪ Infecciones respiratorias el tracto respiratorio superior a repetición</li> <li>▪ Herpes zóster</li> <li>▪ Queilitis angular</li> <li>▪ Úlceras orales recurrentes</li> <li>▪ Dermatitis seborreica</li> <li>▪ Onicomycosis</li> </ul>
<b>Estadio Clínico 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Pérdida de peso severa inexplicable (más del 10% del peso corporal normal)</li> <li>❖ Fiebre persistente sin causa por más de un mes</li> <li>❖ Leucoplasia vellosa</li> <li>❖ Candidiasis oral persistente</li> <li>❖ Tuberculosis pulmonar con diagnóstico en los dos últimos años</li> <li>❖ Diarrea crónica sin causa por más de un mes</li> <li>❖ Infecciones bacterianas severas (neumonía, empiema, meningitis, bacteriemia, infección ósea o articular)</li> <li>❖ Estomatitis ulcerativa aguda, gingivitis o periodontitis</li> <li>❖ Anemia (menor a 8 g/dL), neutropenia (menos de 500/mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia (menos de 50.000/mm<sup>3</sup>) sin causa aparente por más de un mes</li> </ul>

<p><b>Estadío Clínico 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Síndrome de emaciación de VIH</li> <li>○ Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>○ Neumonía bacteriana severa recurrente</li> <li>○ Sarcoma de Kaposi</li> <li>○ Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar</li> <li>○ Encefalopatía por VIH</li> <li>○ Carcinoma cervical invasivo</li> <li>○ Toxoplasmosis</li> <li>○ Infección por Citomegalovirus</li> <li>○ Criptococosis extrapulmonar incluyendo meningitis</li> <li>○ Linfoma (cerebral o de células B, no Hodgkin)</li> <li>○ Carcinoma cervical invasivo</li> <li>○ Septicemia recurrente (incluyendo Salmonella no tifoidea)</li> <li>○ Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas</li> <li>○ Leishmaniasis atípica diseminada</li> </ul>
---------------------------------	--

**Adaptado de:** Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños. (p.15-16) (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de VIH inicia con el desarrollo de una historia clínica completa donde se incluya alergias a medicamentos, hábitos sexuales, comorbilidades, evaluación de riesgo cardiovascular, antecedentes o riesgo de otras enfermedades de transmisión sexual, medicación habitual y necesidad de antirretrovirales anteriormente, vacunas, evaluación de enfermedad tuberculosa

latente, país de origen, viajes recientes, mascotas, condición socioeconómica, nivel de instrucción, necesidad de valoración psicológica, antecedentes gineco-obstétricos donde se incluya el deseo reproductivo y controles ginecológicos, junto con una buena anamnesis y un examen físico completo y sistematizado que será realizado de forma anual o cada vez que la condición clínica del paciente lo amerite (Gonzales-García et al., 2019).

La evaluación clínica inicial es fundamental para un estudio de contactos que debe ser realizado en cada nuevo diagnóstico de forma voluntaria y manteniendo la confidencialidad, al igual que nos ayuda a mantener una buena relación médico-paciente para así poder aconsejar adecuadamente sobre hábitos saludables que eviten la transmisión del virus. Posteriormente, se debe proceder a realizar exámenes de laboratorio generales (biometría hemática y química sanguínea) junto con pruebas serológicas y específicas para el virus (Gonzales-García et al., 2019).

Dentro de las pruebas para determinar la infección existen métodos indirectos y directos que serán realizados de acuerdo con un algoritmo diagnóstico dependiendo de los resultados que se obtengan en cada uno. Los métodos indirectos son aquellos que detectarán la presencia de anticuerpos frente a VIH dentro de las cuales encontramos a las pruebas para tamizaje y las confirmatorias; mientras que, los métodos directos son aquellos que detectan específicamente al virus o a alguna parte de él, como material genético (ARN viral o ADN proviral) o proteínas, estos son utilizados únicamente de forma confirmatoria utilizando técnicas cualitativas que detectan la presencia o no del virus, y las cuantitativas que determinan la carga viral del mismo (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Todas estas se detallan en la tabla a continuación:



**Tabla 7.** Métodos usados para la detección de VIH

<b><u>Métodos Indirectos</u></b>	<b><u>Métodos Directos</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas rápidas Inmunocromatografía o inmunofiltración Prueba rápida de tercera o cuarta generación</li> <li>- Ensayo de inmunoanálisis enzimático (EIA) ELISA de tercera o cuarta generación</li> <li>- Ensayo inmunológico por quimioluminiscencia (CLIA)</li> <li>- Prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) Western Blot</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualitativas Reacción en cadena polimerasa convencional o en tiempo real</li> <li>- Cuantitativas Carga viral del VIH Cultivo del virus Detección de antígeno p24 Detección de la actividad de transcriptasa reversa VIH-1 p24 Ultra ELISA</li> <li>- Detección molecular del material genético (ARN viral o ADN proviral)</li> </ul>

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños y adultos. Guía de Práctica Clínica.(p 30-31) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

De los métodos indirectos, es importante destacar que los resultados de las pruebas rápidas se obtienen de 5 a 30 minutos con una lectura visual, sin necesidad de utilizar algún equipo adicional y con la ventaja de que los reactivos pueden almacenarse el aire ambiente. La prueba rápida de tercera generación detecta anticuerpos para VIH 1 y 2 después de 20 días de la exposición al virus, mientras que la de cuarta generación detecta al antígeno p24 y anticuerpos frente a VIH 1 y 2 pudiendo detectar infecciones agudas. Todas estas pruebas se las realiza en suero, plasma, sangre total o secreciones orales, sin embargo,

se ha evidenciado una mayor sensibilidad en resultados de muestras de sangre que de fluidos orales (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Por otro lado, en las pruebas de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) de tercera o cuarta generación, existe una sensibilidad mayor al 99%, no obstante, se requiere equipos de trabajo y preparación del personal para determinar los resultados; así, ELISA de tercera generación, permite detectar anticuerpos frente a VIH 1 y 2 (IgM e IgG), mientras que ELISA de cuarta generación permite detectar anticuerpos frente a VIH 1 y 2 (IgG) y antígeno p24. Los resultados de estas pruebas se obtienen como reactivo, no reactivo o indeterminado; sin embargo, es importante tomar en cuenta que existen algunas condiciones en las que se pueden presentar falsos positivos, dentro de estas están: múltiples transfusiones sanguíneas, períodos posteriores a un embarazo, trasplantes de órganos o tejidos donde se presentan anticuerpos clase II, autoanticuerpos, vacunación frente a influenza, infecciones virales agudas y hepatopatías (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Adicionalmente, el CLIA detecta anticuerpos IgM e IgG frente a VIH junto con antígeno p24; así mismo, la IFI es una prueba que permite confirmar sueros que tuvieron resultados positivos y en aquellos con resultado negativo pero que existe una alta sospecha de infección, no obstante, debido a su alta complejidad esta prueba se encuentra cada vez más en desuso. Finalmente, la prueba Western Blot identifica anticuerpos en bandas separadas contra los genes principales del VIH (gag, pol y env), por lo que requiere de equipos y personal capacitado para su realización, además los resultados se obtienen en aproximadamente 1 a 2 semanas, existiendo un retraso en el diagnóstico y, con esto, una referencia a centros de atención de forma tardía, por lo que en la actualidad este método se encuentra en desuso (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Es necesario destacar que aquellos resultados que no son positivos ni negativos, son considerados como indeterminados lo que podría indicar que esté recién iniciando la respuesta inmune por anticuerpos o que el paciente presenta una

reacción cruzada frente a los anticuerpos de alguna proteína de VIH (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Como se mencionó anteriormente, las pruebas directas se utilizan únicamente para la confirmación de la infección gracias a la amplificación de ácidos nucleicos virales como la reacción de cadena polimerasa (PCR) y la medición de ARN del virus con técnicas cualitativas; esto permite detectar incluso cargas virales muy bajas, considerando valores indetectables a menos de 50 copias/ml (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

En la tabla a continuación, se describen los porcentajes de sensibilidad y especificidad de cada prueba anteriormente mencionadas:

**Tabla 8.** Comparación de Sensibilidad y Especificidad entre pruebas de tamizaje y confirmación del diagnóstico de VIH

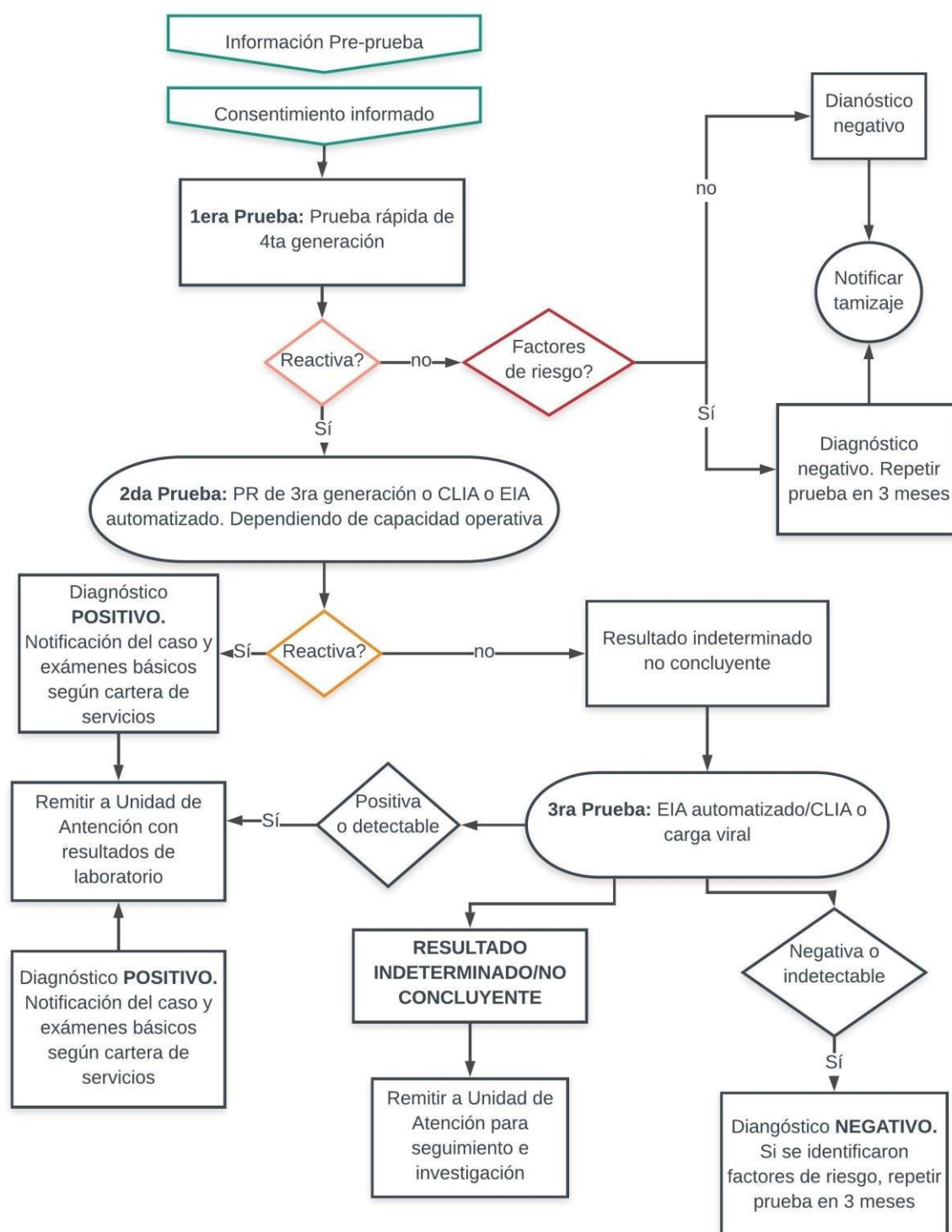
Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Prueba rápida 3ra generación (Ac)	99%	98-99%
Prueba rápida 4ta generación (Ag24/Ac)	99.6%	98-99%
ELISA de 3ra generación	> 99.5%	99.5%
ELISA de 4ta generación	~100%	99.5%
Carga viral (PCR cuantitativa)	95%	97%
PCR convencional o en tiempo real (cualitativa)	100%	>93%
CLIA	100%	99.8%
IFI	98-99%	99.9%
Western Blot	98-99%	99.9%

**Adaptado de:** Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños y adultos. Guía de Práctica Clínica (Álvarez-Carrasco, 2017; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019). Ac: Anticuerpo; Ag24/Ac: Antígeno p24/Anticuerpo. La sensibilidad y especificidad para la prueba de PCR se estima a partir de las 24 horas de la infección (Jeong et al., 2014; Rivera, 2020).

Una vez conocidas las pruebas disponibles para el diagnóstico de VIH, la OMS sugiere el seguimiento de un algoritmo y las diferentes decisiones a tomar dependiendo de los resultados de cada una de las pruebas realizadas. Así, se recomienda, tras haber otorgado al paciente toda la información necesaria junto con el consentimiento de este, el inicio del diagnóstico con una prueba de tamizaje rápida de 4ta generación, la misma que si no muestra reactividad y tampoco existen factores de riesgo adicionales se cataloga un resultado negativo y se notifica el tamizaje a las entidades correspondientes; sin embargo, si es que existen factores de riesgo, se sugiere repetir la prueba en 3 meses (Organización Mundial de la Salud et al., 2018).

Por otro lado, si la prueba rápida indica reactividad, se procede a realizar una segunda prueba rápida de 3ra generación, ELISA de 3ra o 4ta generación o CLIA; si se obtienen resultados positivos, se confirma el diagnóstico y se procede a realizar exámenes básicos de acuerdo con la cartera de servicios y se remite a la unidad de atención correspondiente; no obstante, si los resultados son negativos, se cataloga como un diagnóstico indeterminado, por lo que se procede a realizar pruebas confirmatorias las cuales pueden ser ELISA, CLIA o carga viral; si su resultado es positivo se confirma el diagnóstico, si es negativo, se lo descarta, pero si es indeterminado, se remite a la unidad de atención respectiva para poder realizar el seguimiento e investigaciones correspondientes. Es necesario destacar que, si existe un resultado indeterminado junto con una alta sospecha de infección, se recomienda la realización de pruebas de carga viral (cualitativa o cuantitativa) (Organización Mundial de la Salud et al., 2018).

A continuación, se presenta un algoritmo que indica los pasos a seguir para el diagnóstico de VIH:



**Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico de VIH en adultos.** Adaptado de: Tamizaje y diagnóstico de VIH. (Organización Mundial de la Salud et al., 2018)

## TRATAMIENTO

Dentro del tratamiento de los antirretrovirales existen 4 objetivos que se busca alcanzar al administrarlos de la forma más temprana posible:

1. Carga viral indetectable y función inmunológica recuperada
2. Evitar infecciones y tumores oportunistas
3. Evitar el efecto nocivo de la infección sobre otras comorbilidades
4. Prevenir la transmisión del virus

Por lo que, antes de iniciar con la terapia antirretroviral (TARV), se requieren exámenes de laboratorio que permitan determinar el estado en el que se encuentra el paciente y tener un valor referencial para comparar con los siguientes controles. Así, se recomienda una biometría hemática, bioquímica general junto con pruebas serológicas y específicas de VIH correspondientes al recuento absoluto y/o porcentaje de linfocitos TCD4+ más carga viral plasmática de VIH-1, esta última es el parámetro más importante para evaluar la respuesta ante el tratamiento instaurado ya que se busca obtener menos de 50 copias/mL para así evitar la transmisión del virus y recuperar la respuesta inmunológica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Existen 4 familias de medicamentos utilizados para el tratamiento de la infección por VIH, siendo estos:

**Tabla 9.** Familia de fármacos empleados para el tratamiento de VIH con sus ejemplos.

Familia	Ejemplos
<b>Inhibidores de la transcriptasa reversa:</b> análogos nucleósidos (ITIAN) y no nucleósidos (ITIANN)	<b>ITIAN:</b> Zidovudina, Lamiduvina, Emtricitabina, Tenofovir, Abacavir, Didanosina, Estavudina <b>ITIANN:</b> Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Rilpivirina
<b>Inhibidores de la proteasa (IP)</b>	Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tripanavir
<b>Inhibidores de la entrada:</b> Inhibidores de la fusión (IF) y de correceptores (antagonistas CCR5)	<b>De la fusión:</b> Enfuvirtuda <b>De los correceptores:</b> Maraviroc
<b>Inhibidores de la integrasa (INI)</b>	Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir

**Tomado de:** (Gonzales-García et al., 2019; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019)

Estos medicamentos, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica (GPC) de nuestro país y el grupo de estudio del SIDA (GESIDA), deben ser iniciados lo antes posible tras identificada la infección independientemente del recuento de linfocitos TCD4+ ya que se ha podido observar que la incorporación tardía de la TARV aumenta la mortalidad y las coinfecciones en estos pacientes (Gonzales-García et al., 2019; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

El tratamiento por seguir consiste en una doble o triple terapia que consiste en la combinación de un ITIAN y un INI, en el primer caso, mientras que para la terapia triple se recomienda el uso de dos ITIAN junto con un INI, ITIANN o IP (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).



La triple terapia es considerada como el esquema eje o *Backbone*, por lo que en adolescentes mayores de 13 años y adultos el uso de este esquema es recomendado, siendo las combinaciones Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC) o Abacavir/Lamiduvina (ABC/3TC) las más utilizadas debido a su alta tolerancia y a la menor cantidad de efectos adversos respecto a la toxicidad mitocondrial. Como se mencionó anteriormente, se debe añadir un tercer fármaco dentro de las familias de los INI, ITIANN o IP, siendo Efavirenz (EFV) el fármaco más utilizado. En el Ecuador, el esquema Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) es el de elección gracias a que se logra encontrar los 3 fármacos en una sola tableta y su costo es económico (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

Los esquemas de tratamiento recomendados se detallan en la siguiente tabla:

**Tabla 10.** Esquema tratamiento antirretroviral recomendados y sus dosis

Régimen	Medicamento	Dosis
2 ITIAN/INI	TDF/3TC/DTG	300/150/50 mg VO QD
	TDF/FTC+DTG	300/200/50 mg VO QD
2 ITIAN + INI	TDF/3TC + RAL	300/150 mg VO QD + 400 mg VO BID
	TDF/FTC + RAL	300/200 mg VO QD + 400 mg VO BID
2 ITIAN + ITIANN	TDF/3TC + EFV	300/150 mg VO QD + 600 mg VO QD
	TDF/FTC/EFV	300/200/600 mg VO QD

2 ITIAN + IP	TDF/3TC + DRV/r	300/150 mg VO QD + 800/100 mg VO QD
	TDF/FTC + DRV/r	300/200 mg VO QD + 800/100 mg VO QD
2 ITIAN + INI	ABC/3TC + DTG	200/300 mg VO QD+ 50 mg VO QD
	ABC/3TC + RAL	600/300 mg VO QD + 400 mg VO BID
	AZT/3TC + DTG	300/150 mg VO BID + 50 mg VO QD
	AZT/3TC + RAL	300/150 mg VO BID + 400 mg VO BID
	ABC/3TC + DRV/r	600/300 mg VO QD + 800/100 mg VO QD
2 ITIAN + IP	ABC/3TC + EFV	600/300 mg VO QD + 600 mg VO QD
2 ITIAN + ITIANN		

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños y adultos. Guía de Práctica Clínica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019). TDF: Tenofovir, ABC: Abacavir, 3TC: Lamiduvina, DTG: Dolutegravir, RAL: Raltegravir, EFV: Efavirenz, FTC: Emtricitabina, DRV/r: Darunavir potenciado con ritonavir, ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos, ITIANN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos no nucleósidos, INI: Inhibidor de la integrasa, IP: Inhibidor de la proteasa.

## CONTROLES

Una vez iniciada la terapia antirretroviral, es necesario realizar controles para evaluar si existe o no una respuesta adecuada al tratamiento. El GESIDA recomienda que el recuento de linfocitos TCD4+ sea evaluado cada 3-6 meses, excepto si el paciente inicia el tratamiento con valores de menos de 200 células/ $\mu$ L donde se realizaría el control en las 4 primeras semanas tras haber iniciado el tratamiento; adicionalmente, el control con carga viral, se recomienda realizar a las 4 semanas después de la terapia y continuar con los controles cada 3-6 meses (Gonzales-García et al., 2019).

## *Mycobacterium tuberculosis*

### EPIDEMIOLOGÍA

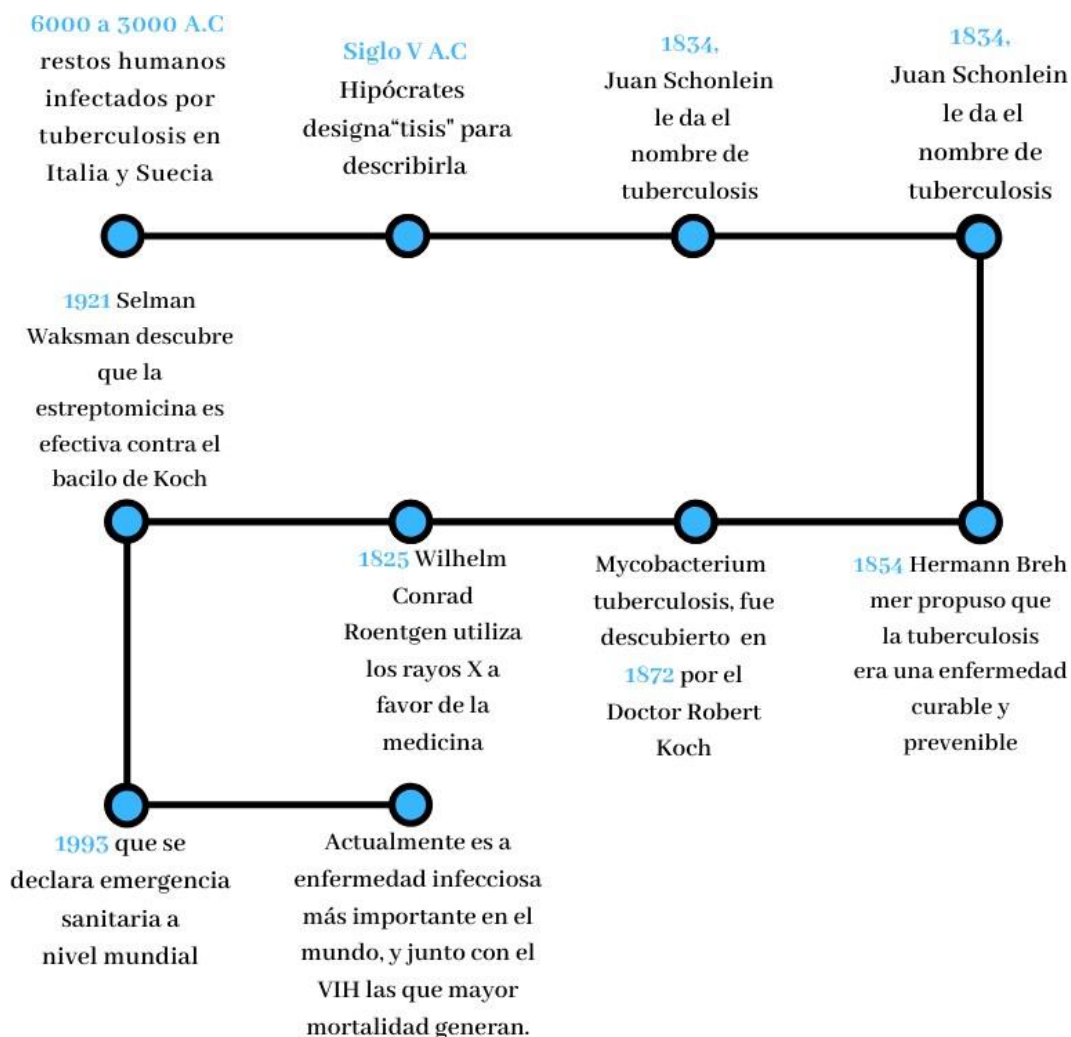
A nivel mundial la tuberculosis causa 4 400 muertes al día y representa una de cada tres muertes en pacientes con VIH/SIDA. En el 2017 la OMS reportó que fallecieron 1.6 millones de personas por tuberculosis, de las cuales aproximadamente 300 000 eran pacientes VIH positivo; sin embargo, la OMS estimó para el año 2019, una reducción del 2% anual a nivel mundial (UNAIDS, 2019c).

En 2017, para la región de Las Américas, se estimaron 282 000 casos nuevos y recurrentes de TB, que representa el 3% de la carga mundial; la mayor incidencia de estos casos, se han observado en el Caribe, seguido de Sur América y en tercer lugar Centro América. Con respecto a la infección de tuberculosis en la misma región de las Américas, en pacientes VIH positivos, se estimó una incidencia de 30 000 casos y 6 000 muertes (Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud, 2018).

En el año 2017, el Ecuador se encontró en el puesto número diez de los países de América latina con mayor incidencia de tuberculosis. Se estimó un total de 7200 casos o lo que corresponde al 3% del total de casos en toda América. Con respecto al 2015, que fue el año la incidencia más baja de tuberculosis en el Ecuador, el año 2017 presentó un incremento de 39/100 mil habitantes a 43/1000 mil habitantes (Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud, 2017, 2018).

Actualmente representa un serio problema de salud mundial pues se encuentra influenciado por varios factores, entre los cuales se destacan: los socioeconómicos, la desatención de los programas de control, la coinfección con el VIH, el aumento de la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas debilitantes, el cáncer, el envejecimiento marcado de la población y la multirresistencia a los medicamentos.

## HISTORIA



**Figura 6. Línea de tiempo en el descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.** Tomado de: (Paneque et al., 2018)

La figura 5 describe algunos momentos importantes en la historia de la tuberculosis, desde su descubrimiento hasta la actualidad.

Uno de los hitos más importantes es la descripción de esta enfermedad por Hipócrates, quien le designa la palabra "tisis" que significa consunción, "el temperamento héctico" y la "fiebre héctica" para describirla; además planteaba un diagnóstico curioso para esta enfermedad "...si cuando se vuelca el esputo de un paciente sobre los carbones despide mal olor, la persona sufre de tisis..."

*“...y cuando la expectoración de un consuntivo emite un olor rancio y fuerte al quemarse, y el cabello se le cae, la enfermedad será fatal; si esta materia (el esputo) se hunde en agua de mar, la fatalidad será a corto plazo, pero para esta prueba el agua de mar debe estar contenida en un cuenco de cobre...”* (Paneque et al., 2018)

Teófilo Jacinto Laënnec en el siglo XIX comenzó a hacer autopsias de cadáveres de tísicos, de esta manera logró reconocer, que otras patologías que se creían que era de diferente etiología, resultaron ser tuberculosis con diferentes focos (Paneque et al., 2018).

Un momento importante en la historia de la tuberculosis fue cuando en 1854 Hermann Brehmer propuso que la tuberculosis era una enfermedad curable y prevenible, con una buena alimentación y ambientes salubre, pues hasta ese momento se la consideraba como una enfermedad fatal (Paneque et al., 2018).

En los años que siguieron hubo grandes avances en el conocimiento de esta bacteria, ayudando de esta manera a mejorar su tratamiento y pronóstico (Paneque et al., 2018).

Pero no es sino hasta el año 1993 que se declara emergencia sanitaria a nivel mundial, porque la tuberculosis se comenzó a asociar con otra infección mortal, el virus de inmunodeficiencia humana, y añadido a esto comenzaron a aparecer cepas de TB multidrogoresistentes (Paneque et al., 2018)

Actualmente sigue siendo la enfermedad infecciosa más importante en el mundo, y junto con el VIH las que mayor mortalidad generan. Debido al gran problema de salud que significa, la OMS ha consolidado una estrategia de lucha contra la tuberculosis denominada “estrategia DOTS (Directly observed treatment, short-course) o TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) como se la conoce en español, que consiste en 5 pasos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b):

- Compromiso político con el control de la tuberculosis

- Diagnóstico bacteriológico eficaz
- Quimioterapia breve estandarizada y apoyo al paciente durante todo el tratamiento
- Suministro ininterrumpido de fármacos
- Registro y notificación para medir resultados

En 1999 Ecuador adopta las estrategias DOTS/TAES a través del Proyecto de Fortalecimiento del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Pero es en el 2006 que el proyecto se expande a todo el país, financiado por el Fondo Mundial de la lucha contra el SIDA, Tuberculosis y Malaria (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

En el 2008 se elaboró el Plan Estratégico del Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (PCT) que propone intervenciones dirigidas a la población pobre y vulnerable agrupadas en seis líneas estratégicas para prevenir la tuberculosis (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

En el 2016 se crea en el Ecuador la primera guía de práctica clínica de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis, para el manejo adecuado y estandarizado de la TB (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

En el año 2005 el PCT nacional comienza el control de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR), con una estadística de 5% en casos nuevos y 25% en casos previamente tratados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

El PCT se encuentra conformado por un grupo multidisciplinario que tiene como misión *“la detección, diagnóstico y tratamiento gratuito en todos los establecimientos de salud del país; brinda atención integral con personal altamente capacitado; coordina acciones con otros proveedores del sector salud, cuya finalidad es disminuir la morbilidad, mortalidad y evita la aparición de*

*resistencia a las drogas antituberculosas"* (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b)

## MICROBIOLOGÍA DEL *Mycobacterium tuberculosis*

**Tabla 11.** Clasificación Taxonómica del *Mycobacterium tuberculosis*

<b>Dominio</b>	Bacteria
<b>Filo</b>	Actinobacteria
<b>Orden</b>	Actinomycetales
<b>Suborden</b>	Corynebacterineae
<b>Familia</b>	Mycobacteriaceae
<b>Género</b>	<i>Mycobacterium</i>
<b>Especies</b>	Tuberculosis

**Tomado de:** (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007)

El término *Mycobacterium*, además de referirse al género hace referencia a su forma en los cultivos, el cual se asemeja a hongos. Pertenece a un grupo de bacterias que comparten más 95% de homología en su ADN, denominadas complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Del orden Actinomicetales, de la familia Mycobacteriaceae (Chang et al., 2016).

Su pared de lípidos y ceras hace que la decoración con alcohol-acido no sea posible, por ende, se le conoce como acido-alcohol resistente o BAAR (Chang et al., 2016; Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Consiste en un bacilo aeróbico estricto, de crecimiento lento, no formador de esporas, no móvil, con un alto contenido en la pared celular de lípidos de alto peso molecular (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).



Son más resistentes a los ácidos, álcalis y desinfectantes que el resto de las bacterias no formadoras de esporas. Resisten la desecación y la congelación, pero la luz ultravioleta y el calor (>65° C durante 30 minutos) las inactiva (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

La envoltura celular micobacteriana está compuesta por un núcleo de tres macromoléculas unidas entre sí (peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos micólicos) más ceras, y la envoltura externa que consiste en una bicapa lipídica. Todas estas características lo hacen BAAR (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

El ácido micólico, es el componente principal de la envoltura celular y es la que define el género (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

## FISIOPATOLOGÍA

El *Mycobacterium tuberculosis* se transmite por aerosoles a través de la tos y los estornudos del reservorio natural que es el ser humano (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Los bacilos pueden permanecer en el aire por horas e incluso días. Esta enfermedad infectocontagiosa puede ocurrir en cualquier edad, pero es más frecuente en adolescentes (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Cuando una persona infectada tose o habla los aerosoles son expulsados al ambiente, hasta 90 cm de distancia, que posteriormente son inhalados por otra persona y se depositan sobre todo en los alveolos terminales de los ápices de los pulmones. Esto debido a su minúsculo tamaño de 1 a 5 micras (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007; Riley, 2019).

Una vez en la región alveolar la bacteria ingresa a los macrófagos a través de la fagocitosis, el lipoarabinomano de la envoltura se une a los receptores manosa de los macrófagos evitando así la maduración fagosomal y la fusión fagosoma- lisosoma. Este proceso evade la degradación de la bacteria por las

enzimas lisosomales del macrófago alveolar (Chávez-Galán et al., 2009; Riley, 2019).

Dentro de los macrófagos el *Mycobacterium tuberculosis* comienza a multiplicarse, por eso es considerada una bacteria intracelular (Chávez-Galán et al., 2009).

Los macrófagos alveolares reclutan a los linfocitos T que a su vez secretan IFN- $\gamma$ , este último es un potente activador de macrófagos que induce la producción de: intermediarios de oxígeno (ROÍ), intermediarios de nitrógeno (RNI), acidificación del fagosoma y promueve la fusión fagosoma-lisosoma, la disminución del hierro intracelular para limitar el desarrollo de la micobacteria, aumento de MHC I y MHC II y de la capacidad para fagocitar e inducir la producción de IL-12 (Herrera et al., 2005).

Los macrófagos inducen la producción de citoquinas y quimiocinas, que, a su vez, atraen a otras células fagocíticas como otros macrófagos, neutrófilos y linfocitos, además de las células epiteliales que dan soporte; para englobar a las bacterias, en un intento de contenerlas, formando así el conocido granuloma, tubérculo o nódulo de Ghon (Riley, 2019).

Las células del granuloma comienzan a secretar TFN en su interior y así comienza la fase de caseificación en la cual se produce la muerte coagulativa de las células causando la necrosis interna del granuloma que posteriormente puede ablandarse y eliminarse al interior del árbol traqueobronqueal dando lugar a la cavitación pulmonar (Moreno, 1983).

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La respuesta inmunológica del cuerpo varía dependiendo fuertemente del estado inmunológico previo del huésped. De esta manera la infección puede ser eliminada inmediatamente por el sistema innato del organismo, suceder la primoinfección o entrar a una fase latente (Dorrnsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Existen varios tipos de tuberculosis:

**Tuberculosis primaria:** Si el sistema innato no logra eliminar el bacilo este llegará a los alveolos terminales y de 6 a 12 semanas producirá una respuesta celular y formará granulomas alrededor del sitio de infección con la intención de contenerla. En esta fase el paciente se encuentra asintomático (Dorrnsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Por lo menos un tercio de la población mundial presenta tuberculosis en fase latente por lo cual este es el más común (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

Si no se controla la replicación bacteriana el granuloma o, también conocido como foco de Ghon, aumentará de tamaño y los bacilos entrarán al sistema linfático cercano causando linfadenopatías. La unión del foco de Ghon y el agrandamiento linfático del ganglio centinela se conoce como complejo de Ranke (Riley, 2019).

**Tuberculosis Miliar o diseminada:** En el organismo, los bacilos se transportan a través de los ganglios linfáticos y la vía hematógena para diseminarse más allá pudiendo encontrar la presencia de bacilos en tejidos extrapulmonares como el tejido adiposo y la medula ósea, este último es el nicho ideal para persistir por largo tiempo (Dorrnsoro & Torroba Álvarez, 2007).

Otra manera distinta de cómo puede migrar los bacilos a otros tejidos es a través de la erosión mecánica de las lesiones caseificadas en las vías respiratorias (Dorrnsoro & Torroba Álvarez, 2007).

**Tuberculosis secundaria:** El 10% de las infecciones que se encuentran en fase latente se reactivarán a una infección aguda, en la cual los bacilos proliferan dentro de los macrófagos provocando inflamación local y progresión de las lesiones (Dorronsoro & Torroba Álvarez, 2007). .

El riesgo de reactivación de la TB disminuye con los años transcurridos después de la infección índice, siendo del 5% a los 2 a 5 años (Riley, 2019).

Para que suceda la reactivación de la enfermedad latente, el organismo debe presentar una inmunosupresión. La reactivación tiende a localizarse los ganglios linfáticos se regionales se ven pocamente afectados y existe menos caseificación (Riley, 2019).

Añadido a esto la lesión ocurre típicamente en los ápices pulmonares y la diseminación, a otros tejidos, es inusual a menos que la persona se encuentre severamente inmunodeprimida (Riley, 2019).

En este grupo también se considera a las personas que han sido nuevamente infectadas por TB, es decir que se volvieron a contagios con el *Mycobacterium tuberculosis*, esto dado que la infección primaria por este bacilo no crea inmunidad contra futuras infecciones (Riley, 2019).

## FACTORES DE VIRULENCIA

**Tabla 12.** Factores de virulencia del *Mycobacterium tuberculosis*

FACTORES DE VIRULENCIA	DESCRIPCIÓN
<b>GLICOLÍPIDOS DE ÁCIDO MICÓLICO Y DIMLICOLATO DE TREHALOSA</b>	Responsable de la forma serpenteante. (Factor cordón). Tóxico para leucocitos, interfiere en la función mitocondrial.
<b>CATALASA-PEROXIDASA</b>	Resiste la respuesta oxidativa de la célula huésped
<b>CAPACIDAD DE ADQUISICIÓN DEL HIERRO</b>	Requiere para la supervivencia en el interior del fagocito
<b>SULFATIDAS Y TREHALOSA DIMILATO</b>	Desencadena toxicidad
<b>LIPOARABINOMANANO (LAM)</b>	Puede inducir citocinas y resistir el estrés oxidativo del huésped

**Adaptado de:** Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex (Forrellad et al., 2013).

## FACTORES DE RIESGO

Existen algunos factores de riesgo para que una persona desarrolle la tuberculosis entre estos se puede diferenciar dos categorías:

**Tabla 13.** Factores de riesgo para desarrollar tuberculosis

Personas recientemente infectadas	Personas con inmunosupresión
Contacto cercano con una persona enferma	VIH, diabetes mellitus, enfermedad renal grave, silicosis
Personas que han inmigrado desde regiones endémicas de tuberculosis	Abuso de sustancias nocivas, bajo peso corporal
Niños menores de 5 años que tienen resultado positivo en la prueba de tuberculosis	Cáncer de cabeza y cuello
Grupos con alta tasa de transmisión de tuberculosis	Tratamientos especializados para la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn
Quienes trabajan o residen con personas que tienen alto riesgo de contraer tuberculosis	Trasplante de órganos y tratamientos con corticoesteroides

**Adaptado de:** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, 2016).

## CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO EN UN ADULTO

El diagnóstico certero de tuberculosis en un adulto se basa en varios criterios que son: epidemiológicos, clínicos, bacteriológicos, radiológicos, histopatológicos e inmunológicos. De todos estos los criterios clínicos son los más importantes y los cuales darán el diagnóstico final (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

## CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Entre los criterios epidemiológicos se encuentran pertenecer a grupos vulnerables:

- Residentes en zonas endémicas de TB.
- Residentes de albergues, adictos, habitantes de la calle.
- Contacto con una persona que falleció por TB.
- Personas privadas de su libertad (PPL). PPL con fracaso al tratamiento de TB sensible.
- Talento Humano (trabajadores, profesionales, estudiantes) en establecimientos de salud y centros de privación de libertad.
- Contactos de caso confirmado de TB MDR y RR con BK (+).
- Afectados que reciben esquema para TB sensible que continúan con baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento.
- Afectado que se encuentran en tratamiento para TB sensible que posterior a la negativización su BK vuelve a ser positiva (reversión).
- Fracaso a esquema con medicamentos de primera y segunda línea.
- Pérdida en el seguimiento que ha sido recuperado.
- Antecedente de irregularidad en el tratamiento.
- En personas con alta sospecha (clínica y/o radiológica) de TB con BK(-).
- Afectados con coinfección VIH/TB que tengan fracaso de tratamiento de TB sensible.
- Afectados que reciben tratamiento de TB sensible y continúan con BK (+) al finalizar el mes de extensión del tratamiento.
- Afectados con sospecha de fracaso de tratamiento estandarizado o individualizado.
- Contactos de un afectado con TB Resistente (TB R) o embarazadas.
- Adulto mayor.

(Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b)

## CRITERIOS CLÍNICOS

La tuberculosis pulmonar se puede diagnosticar con los siguientes hallazgos clínicos: Tos con expectoración de más de 15 días (Sintomáticos respiratorio) de duración, independientemente si se acompaña de hemoptisis (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

Acompañado de síntomas generales como:

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Hiporexia
- Pérdida de peso
- Dolor torácico
- Astenia
- Linfadenopatía

Los síntomas de la tuberculosis extrapulmonar dependen del lugar anatómico que se vea afectado (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

## CRITERIOS BACTERIOLÓGICOS

TB diagnosticada por: baciloscopia, cultivo y RT-PCR, según necesidad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

El cultivo es útil para detectar la presencia de bacilos en una muestra escasa que no puede ser detectado por la baciloscopia (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

El PCR en tiempo real se debe utilizar en casos de resistencia a rifampicina y se acompaña de la prueba de nitrato reductasa para valorar la resistencia a isoniácida (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).



## CRITERIOS RADIOLÓGICOS

En el Ecuador el primer examen radiológico que se debe realizar es la radiografía simple de tórax para evaluar localización, extensión y gravedad de las lesiones. Aquí se puede apreciar los siguientes hallazgos: adenopatía hilar, derrames pleurales, infiltrados pulmonares (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

## CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS

- Se considera presuntivo de TB el patrón histológico de granuloma caseoso en las muestras de tejido vistas por microscopia óptica. En estas se puede distinguir macrófagos, células gigantes, linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y fibroblastos. Añadido a esto el centro del granuloma presentará áreas de necrosis acelulares (Karimi et al., 2016; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).
- Además, la tinción positiva de BAAR y de inmunohistoquímica (Karimi et al., 2016; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).
- Por último, el crecimiento de la bacteria en el medio de cultivo Lowenstein Jensen o Ogawa de 2 a 6 semanas (Karimi et al., 2016; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

## CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

Se basa en la medición del PPD o también conocido como prueba de tuberculina. Esta detecta la infección por tuberculosis, incluso antes de que la persona presente sintomatología (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

La medición se realiza en mm siendo 10 mm una prueba positiva; sin embargo, también se la considera reactiva si la induración presenta un diámetro igual o mayor a 5 mm en personas que van a iniciar tratamiento anti-TNF, pacientes con Silicosis, pacientes con diálisis y Personas que viven con VIH (PVV) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por tuberculosis depende de su susceptibilidad a los antibióticos. Además, tiene como objetivos: erradicar la micobacteria, evitar la recaída y la transmisión (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

Al ser esta una bacteria con propiedades muy especiales el tratamiento es largo y con fármacos tóxicos, que generan reacciones adversas. El régimen de tratamiento consiste de dos fases: una fase intensiva (durante dos meses) y una fase de continuación (durante cuatro a siete meses) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017b).

Existen varios factores que pueden predecir el fracaso de la terapia entre los cuales se encuentra: signos radiográficos de enfermedad más extensa como cavitaciones y una respuesta más lenta al tratamiento (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

El esquema de tratamiento de primera línea incluye: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Estos medicamentos se deben administrar de forma simultánea para obtener un mejor resultado (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

De preferencia se debe tomar con el estómago vacío pero debido a sus importantes efectos adversos gastrointestinales usualmente no se tolera (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

La fase intensiva generalmente consta de los cuatro medicamentos a antes mencionados administrados durante dos meses. Este régimen tiene la intención de minimizar el riesgo de desarrollar resistencia secundaria a la rifampicina (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

La fase de continuación consta de dos fármacos (isoniazida y rifampicina) administrados de cuatro a seis meses adicionales (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

**Tabla 14.** Dosis por kg de peso para el tratamiento TB sensible en adultos con drogas de primera línea

MEDICAMENTO	DOSIS	
	Dosis en mg/kg de peso	Máximo (mg)
Isoniazida	5 (5-15)	300
Rifampicina	10 (10-20)	600
Pirazinamida	25 (20-30)	2000
Etambutol	15 (15-20)	1200

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

#### TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

Se refiere a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a uno o más medicamentos antituberculosos. Dentro de estos se encuentran: TB-MDR que es la resistencia a Isoniacida y Rifampicina; la resistencia a Rifampicina (RR) correspondiente a la resistencia demostrada a dicho fármaco; la monorresistente, en la que se evidencia resistencia a un solo fármaco antituberculoso de primera línea; y, finalmente, la tuberculosis polirresistente que consiste en la resistencia a la isoniazida (INH) o la rifampicina, pero no a ambos (Forrellad et al., 2013; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

Existe, además, la tuberculosis extensamente drogorresistente (XDR) que consiste en TB-MDR añadido de la resistencia a cualquier fluoroquinolona de última generación y por lo menos a uno de los medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c)

Todos los tratamientos para TB resistente solamente deben ser prescritos por el el Comité Técnico Asesor Nacional de TB, siendo los medicamentos de primera línea: Kanamicina, Moxifloxacina en altas dosis, Etionamida, Isoniacida en altas dosis, Clofazimina, Pirazinamida y Etambutol (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

La aplicación del tratamiento consiste en dos fases: la fase intensiva que es la administración diaria, de los medicamentos previamente indicados, por 4 meses y la fase de continuación que es la administración diaria de Moxifloxacina, Clofazimina, Etambutol y Pirazinamida, por 5 meses; si, a pesar del tratamiento, la baciloscopia se encuentra positiva a los 6 meses, esta se considera como fracaso del tratamiento y se debe iniciar con fármacos de segunda línea (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

## VIH Y TUBERCULOSIS

### EPIDEMIOLOGÍA

La coinfección TB/VIH sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Por lo cual, a pesar de los avances actuales, en la región de las Américas siguen siendo un gran problema de salud pública (Organización mundial de la Salud, 2019; Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud, 2017).

En el 2016 la tuberculosis fue la novena causa de muerte a nivel mundial. Una de cada 10 casos de TB se da en personas que viven con VIH (Organización mundial de la Salud, 2019).

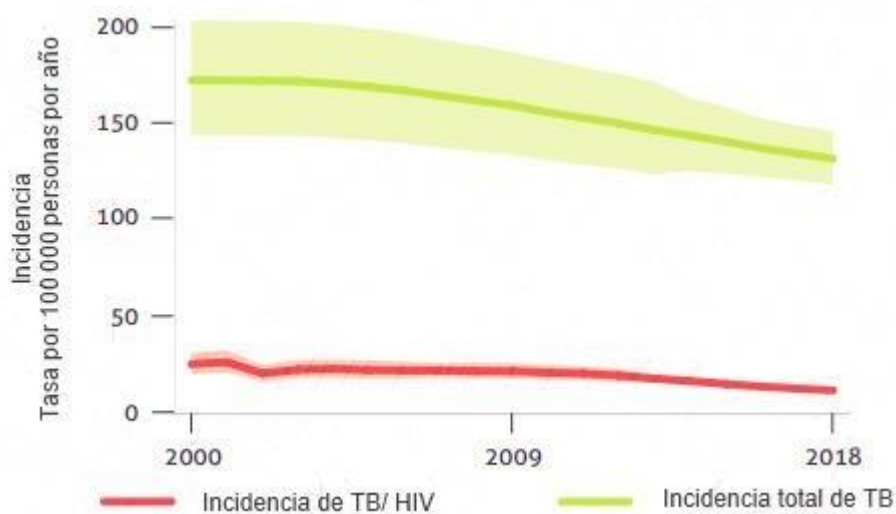
En el 2018 la Organización Mundial de la Salud reportó que 1.5 millones de personas fallecieron a causa de la TB, de las cuales, 251 000 personas tenían VIH (Organización mundial de la Salud, 2019).

**Tabla 15.** Estimación de la carga por TB a nivel global

	NÚMERO	TASA POR 100 000 PERSONAS
<b>Incidencia total de TB</b>	10 000 (8 990–11 100)	132 (118–146)
<b>Incidencia de TB VIH-positiva</b>	862 (776–952)	11 (10–13)
<b>Mortalidad por tuberculosis VIH-positiva</b>	251 (224–280)	3.3 (2.9–3.7)

**Adaptado de:** Global Tuberculosis Report (World Health Organization, 2019)

**Figura 7.** Tasa de incidencia de TB vs la tasa de incidencia de TB/VIH en los años 2000, 2009 y 2018



**Adaptado de:** Global Tuberculosis Report (World Health Organization, 2019)

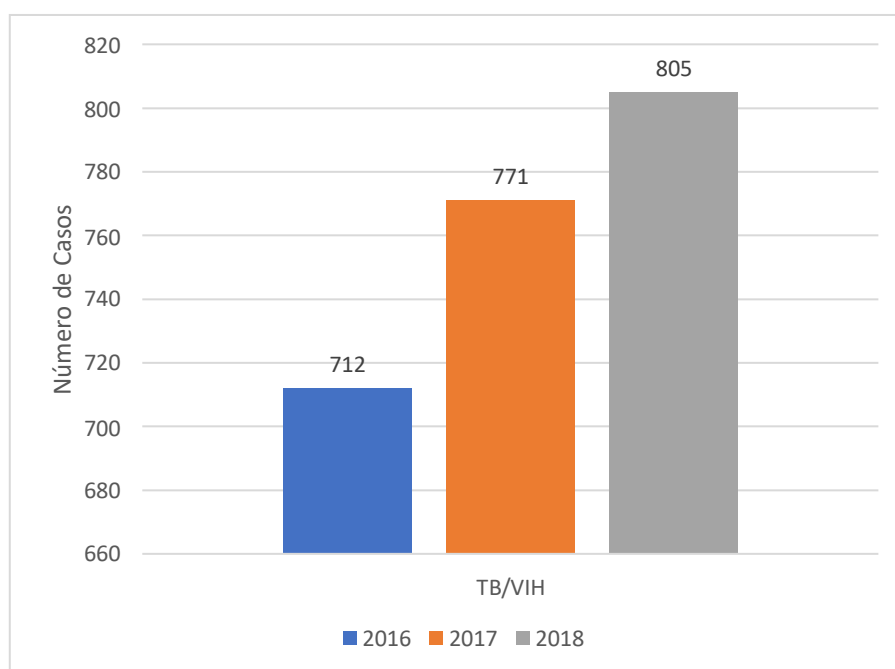
La enfermedad por tuberculosis es la principal causa de muerte en personas VIH- positivas, pues este grupo presenta un 20 por ciento más de probabilidad de desarrollar tuberculosis que en personas sin VIH, es por esto que se le considera como el binomio perfecto. Se considera entonces que una de cada cuatro muertes producidas por TB se asocia a VIH (Organización mundial de la Salud, 2019).

Por separadas ambas infecciones, VIH y TB, presentan mecanismos complejos de infección; sin embargo, juntas son letales pues una acelera la evolución de la otra e incluso los regímenes habituales de tratamiento cambian (Organización mundial de la Salud, 2019).

Es importante el tamizaje de VIH en personas con tuberculosis, esto se debería realizar en el 100% de pacientes, sin embargo, en el 2018 fue del 64%; aunque esto ha aumentado desde el 2017 que era del 60 % aún existe gran número de pacientes a quienes no se les realiza la prueba (World Health Organization, 2019).

Con respecto a nivel regional África es el continente donde la carga de TB asociada al VIH es más alta, el 87% de los pacientes con TB se les había realizado la prueba del VIH (World Health Organization, 2019).

En los últimos años en el Ecuador, el número de casos de TB en pacientes con VIH ha aumentado, como se demuestra en el gráfico a continuación:



**Figura 8.** Número de casos de tuberculosis en pacientes VIH. Adaptado de: (Ministerio de Salud Pública, 2018)

En este gráfico podemos ver que existió un incremento de 7.65% del año 2016 al 2017 y de 4.22% entre el año 2017 al año 2018. Sin embargo es importante señalar que el Ecuador no se encuentra dentro de los 30 países con más alta carga de TB (Ministerio de Salud Pública, 2018).

Actualmente se encuentra vigente la Norma Legal que indica realizar tamizaje para VIH a todo afectado con TB y viceversa, en los últimos 2 años se han realizado 9954 (Ministerio de Salud Pública, 2018).

## ASOCIACIÓN VIH-TB

La tuberculosis corresponde a la principal causa de mortalidad en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana teniendo en cuenta que las personas con VIH tienen de 16-27 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis independientemente de su recuento de linfocitos TCD4 (World Health Organization, 2017).

La importancia de la asociación entre estas comorbilidades radica en el efecto que produce la una sobre la otra. La tuberculosis incrementa la replicación viral del VIH, mientras que el VIH continúa disminuyendo la inmunidad aumentando el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, su reinfección o reactivación de una infección latente (Mollel et al., 2020).

De acuerdo con estudios realizados en China y Etiopía, existen algunos factores que incrementan el riesgo de fallecer por esta coinfección, siendo estos: edad mayor de 55 años, estadio 3-4 de VIH, un pobre estado nutricional, anemia, trombocitopenia, diagnóstico tardío de tuberculosis, infección por neumonía y una mala adherencia a los medicamentos antirretrovirales: mientras que, en un estudio realizado en Tanzania, uno de los 30 países con mayor mortalidad por la coinfección, se encontró que presentar un recuento de linfocitos TCD4+ mayor a 350 células/ $\mu$ L, peso mayor a 40 kg, y ser mujer, son factores protectores para no morir debido a la infección de ambas patologías (Mollel et al., 2020).

Al potenciarse entre sí, la coinfección VIH/TB es actualmente un problema de salud pública a nivel mundial ya que, quienes presentan la coinfección, tienen de 1.4 a 1.8 veces más de probabilidad de fallecer que aquellas personas sin tuberculosis. Para el año 2018, alrededor de 300 000 muertes fueron ocasionadas por la coinfección y de acuerdo con datos de la OMS, en la región de las Américas se notificaron 29 000 casos nuevos de tuberculosis en personas viviendo con VIH con una estimación de 5 954 muertes por VIH/TB, esperando al menos 200 fallecidos por dicha causa en el Ecuador (Mollel et al., 2020; Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud, 2020; UNAIDS, 2019b).



## DIAGNÓSTICO

Debido a que la coinfección VIH/TB presenta una alta morbimortalidad en pacientes que la padecen, se debe realizar estudios para VIH en pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis (ver algoritmo en capítulo correspondiente) y viceversa.

El diagnóstico para tuberculosis se puede realizar mediante un frotis y cultivo de esputo para micobacterias, un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) o una prueba de tuberculina (PPD) donde resultados de este último  $\geq 5$ mm indican ya una prueba positiva para tuberculosis latente y será necesario iniciar tratamiento profiláctico para tuberculosis ya que presentan un 5-10% de probabilidad de reactivación de la enfermedad. Adicionalmente, se puede considerar algunos factores de riesgo para el apoyo diagnóstico de TB en personas viviendo con VIH, siendo estos: tabaquismo, edad avanzada, exposición a biomasa (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c, 2019).

En algunas ocasiones puede no ser posible establecer un diagnóstico definitivo de TB debido a las manifestaciones clínicas atípicas en estos pacientes; sin embargo, una sospecha del mismo basándose en la exposición epidemiológica junto con hallazgos físicos, radiográficos (ver Tabla12), pruebas PPT o IGRA, muestras de esputo o broncoscopía puede ser suficiente para iniciar tratamiento empírico para TB (Sterling, 2020).

**Tabla 16.** Criterios diagnósticos de coinfección VIH/TB

Criterios	Hallazgos en PVV
<b>Criterio Clínico</b>	Presencia de fiebre, tos, pérdida de peso y sudoración nocturna. También se puede presentar adenomegalias, malestar general y fatiga
<b>Criterio Bacteriológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dos baciloscopias de esputo</li> <li>• PCR en tiempo real</li> <li>• cultivo</li> <li>• genotipificación</li> <li>• prueba de sensibilidad a medicamentos</li> </ul> <p>Las muestras se deben obtener de un lavado broncoalveolar</p>
<b>Criterio radiológico</b>	Se relaciona con el conteo de linfocitos CD4

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

**Tabla 17.** Signos radiológicos en pacientes con la coinfección VIH/TB pulmonar

Inmunodeficiencia leve (TC4+ 200-499)	Inmunodeficiencia severa (TCD4+ <200)
Cavitación	Rara vez cavitación
Infiltrados bilaterales	Infiltrados unilaterales
Infiltrados en lóbulos superiores	Infiltrados en lóbulos inferiores
Derrame pleural	Derrame pleural (poco frecuente)
Linfadenopatía intratorácica (poco frecuente)	Linfadenopatía intratorácica
Fibrosis pulmonar y pérdida de volumen	Infiltrado intersticial difuso
Consolidación	Rx normal

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

En pacientes con recuentos de linfocitos TCD4+ menores a 200 en quienes se hayan obtenido resultados negativos para tuberculosis pero exista una alta sospecha de esa, es necesario repetir la prueba una vez que se obtenga una mejoría de los niveles tras la administración de TARV (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2019).

La tuberculosis extrapulmonar no es muy común en este grupo, sin embargo, en caso de encontrarla suele ser ganglionar, genitourinaria u osteoarticular (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

En caso de TB miliar se debe hacer el diagnóstico diferencial con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la infección diseminada por complejo *Mycobacterium avium*, *Histoplasma capsulatum* y síndrome neoplásico (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

## TRATAMIENTO

Es importante iniciar el tratamiento tanto para tuberculosis y VIH en pacientes afectados por la comorbilidad con el objetivo de reducir la morbimortalidad del paciente, para lo cual es necesario garantizar la adherencia a la TARV mediante vigilancia y control continuo, e identificar oportunamente la necesidad de diferir dicho tratamiento para evitar interacción con la medicación antituberculosa, mejorar su adherencia al mismo y disminuir los efectos adversos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

En pacientes diagnosticados con tuberculosis previo al diagnóstico de VIH se debe iniciar de forma inmediata el tratamiento antituberculoso habitual que corresponde a 2 meses de Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida/Etambutol por al menos 5-7 días a la semana (fase intensiva de tratamiento) seguidos de 4 meses de Rifampicina + Isoniazida (fase de continuación); mientras que la terapia antirretroviral de elección corresponde a dos ITIAN + EFV a dosis estándar o RAL (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c; Sterling, 2020).

El tratamiento antituberculoso y antirretroviral no deben ser comenzados de forma simultánea, por lo que en pacientes diagnosticados con VIH que aún no hayan iniciado la TARV y sean diagnosticados con TB, se recomienda iniciar con el tratamiento para tuberculosis y después de 2-4 semanas comenzar con TARV si los recuentos de linfocitos TCD4+ se encuentran entre  $<50 \text{ cel./mm}^3$  a  $<200 \text{ cel./mm}^3$ , y a las 8-12 semanas cuando el recuento de linfocitos TCD4+ sea mayor a  $200 \text{ cel./mm}^3$  o se trate de una tuberculosis meníngea. Debido a la interacción medicamentosa, se debe seleccionar una terapia compatible con un régimen antituberculoso a base de Rifampicina siendo necesario administrar los fármacos antituberculosos en horas de la mañana y los antirretrovirales en horas de la tarde (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

Las dosis recomendadas para cada medicamento se detallan a continuación:

**Tabla 18.** Terapia antirretroviral recomendada en pacientes con tuberculosis

ITIAN	ITIANN	INI
ABC/3TC	EFV 600mg QD	
TDF/FTC	EFV 600mg QD	
ABC/3TC		RAL 400mg BID
TDF/FTC		RAL 400mg BID

**Adaptado de:** Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018c).

Adicionalmente, en pacientes con recuentos iniciales de linfocitos TCD4+ menores a 100 cel./mm<sup>3</sup> se requiere iniciar tratamiento preventivo para el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI), que consiste en una reacción o respuesta inmunitaria a un microorganismo de forma exagerada tras una elevación rápida de los linfocitos TCD4+ después de haber iniciado la TARV. Se recomienda iniciar con Prednisona a dosis bajas (40 mg QD) por dos semanas seguido de la mitad de la dosis por dos semanas adicionales, durante las primeras cuatro semanas después de haber comenzado con los antirretrovirales (Sterling, 2020).

Por otro lado, en pacientes ya diagnosticados con VIH y con diagnóstico reciente de tuberculosis se debe iniciar la terapia antituberculosa lo antes posible manteniendo la antirretroviral si esta ha dado buenos resultados y ha logrado la supresión viral. La selección de la terapia antituberculosa en estos casos debe tener ciertas consideraciones:

- Si la TARV elegida contiene un IP, la selección de Rifabutina supera a la Rifampicina.
- Si la TARV contiene un ITIANN:
  - En pacientes recibiendo Efavirenz, la Rifampicina es la de elección frente a Rifabutina

- En pacientes recibiendo Nevirapina, se debe administrar Rifabutina.
- Si la TARV contiene un INI y se administrará Rifampicina, será necesario aumentar la dosis del INI.

(Sterling, 2020)

## CAPÍTULO 3

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil epidemiológico de la mortalidad por VIH asociada a sobreinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en los años 2000 al 2018 en el Ecuador, en los adultos de más de 15 años, según los datos reportados en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos?

### HIPÓTESIS

El número de defunciones por VIH y *Mycobacterium tuberculosis* ha disminuido desde el año 2000 hasta el 2018, siendo los hombres jóvenes, la región costa, la provincia del Guayas y la zona urbana, los que presentan el mayor número de defunciones.

## CAPÍTULO 4

### JUSTIFICACIÓN

La presente investigación tiene como objetivo analizar el comportamiento epidemiológico de la mortalidad en adultos infectados por VIH y sobreinfección por *Mycobacterium tuberculosis* en el Ecuador entre los años 2000-2018. Además, esclarecer el perfil epidemiológico de la mortalidad según la edad, sexo, provincia y región de residencia.

La infección por VIH ha tenido un impacto negativo en la salud mundial debido a su alta morbimortalidad y Ecuador no es la excepción. Se conoce que la incidencia nacional de VIH es de 57 300 casos acumulados desde 1984 hasta el 2018 con 4 077 nuevas infecciones en el último año, sin embargo, no existen datos publicados que den a conocer su mortalidad y la de sus coinfecciones.

La coinfección más frecuente es por *Mycobacterium tuberculosis* que corresponde a 1 de cada 3 muertes en pacientes con VIH, principalmente en países en vías de desarrollo como el Ecuador. Se han obtenido datos interesantes sobre la incidencia de VIH a nivel nacional como por ejemplo que los grupos poblacionales más afectados varían de los conocidos a nivel mundial, donde las mujeres son el grupo etario más afectado; no obstante, el Ecuador continúa manteniendo su tendencia mayoritariamente hacia los hombres entre 15 y 49 años, correspondiendo al 70% de todos los casos reportados.

Con estos antecedentes podemos evidenciar que la epidemiología del VIH y sus coinfecciones en el Ecuador varían de la tendencia global y que el enfoque de atención de las políticas de salud pública podría estar mal enfocado. Además, en nuestro país, los datos estadísticos disponibles no se encuentran bien caracterizados y no presentan con claridad la prevalencia de la mortalidad por VIH y coinfección por *M. tuberculosis*, teniendo únicamente como premisa valores generales a nivel mundial donde, de acuerdo con las estimaciones de la



ONUSIDA, se cataloga a nuestro país dentro del grupo de mortalidad por VIH/TB alta con un total de aproximadamente 2 463 fallecidos entre los años 2000-2018.

Es necesario recalcar la falta de estudios nacionales que describan la realidad del país frente a la mortalidad debido a la coinfección, lo que dificulta cualquier análisis epidemiológico respecto al mismo; siendo esta una razón suficiente para justificar plenamente la presente investigación y cualquier otra que se haga en relación con el tema de esta Tesis de Grado.

## CAPÍTULO 5

### METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

#### Diseño de la Investigación

El presente estudio tiene como objetivo analizar el comportamiento epidemiológico de la mortalidad en adultos infectados por VIH y sobreinfección por *M. tuberculosis* en el Ecuador entre los años 2000-2018 por lo que se recurrió a un estudio no experimental, retrospectivo de corte transversal, descriptivo. Tomando en cuenta el sustento teórico, se procedió a realizar este estudio para determinar los cambios que han sufrido las diferentes variables a lo largo del período de tiempo entre los años 2000 y 2018.

#### Enfoque de la Investigación

Se realizó el diseño del estudio bajo un enfoque cuantitativo ya que se analizaron las frecuencias, porcentajes, tasas y distribución por años de los factores demográficos y socioeconómicos establecidos de pacientes diagnosticados con VIH que fallecieron por sobreinfección por *M. tuberculosis*.

#### Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por pacientes registrados en la base de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) a partir de los 15 años en adelante. Así, se obtuvo un total de 2138 pacientes con VIH de los cuales se analizó sus diferentes variables.

## PLAN DE ANÁLISIS

Los datos recolectados fueron analizados de forma automática utilizando la estadística descriptiva con la ayuda de los programas Microsoft Office Excel, Microsoft Office Word y JASP Team (2020). JASP (Versión 0.11.1.0) [Software].

## ASPECTOS ÉTICOS

Debido a que el estudio consiste únicamente en revisión bibliográfica, obtención de información de la base de datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), información que se encuentra a libre disposición de la comunidad, junto con cálculos epidemiológicos, no existe la necesidad de un consentimiento informado ni consideraciones éticas y de género a tomar en cuenta.

## OTROS PROGRAMAS UTILIZADOS

Para graficar varios esquemas del texto, se utilizaron los siguientes programas: Canva, Adobe Photoshop 2017, Adobe Illustrator 2017 y Lucidchart.

## CAPÍTULO 6

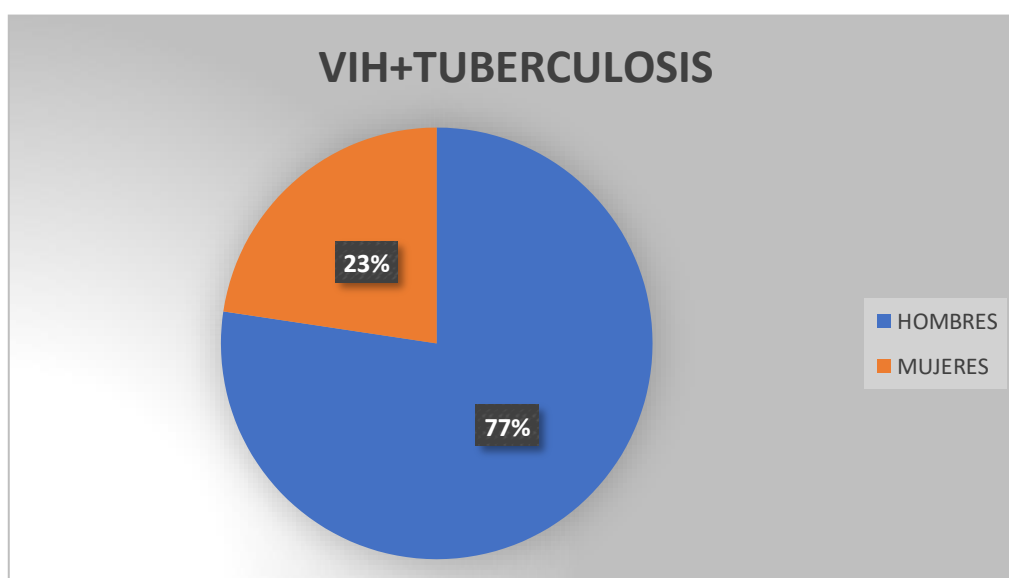
### RESULTADOS

Se obtuvo un total de 2138 pacientes fallecidos con la coinfección VIH/TB. Los resultados obtenidos fueron clasificados de acuerdo con las características demográficas y socioeconómicas del total de fallecidos y se detallan a continuación:

#### Características Demográficas

##### Variable Sexo

El porcentaje de defunciones en pacientes con la coinfección VIH/TB y su significancia estadística se representan en los siguientes gráficos y tablas:



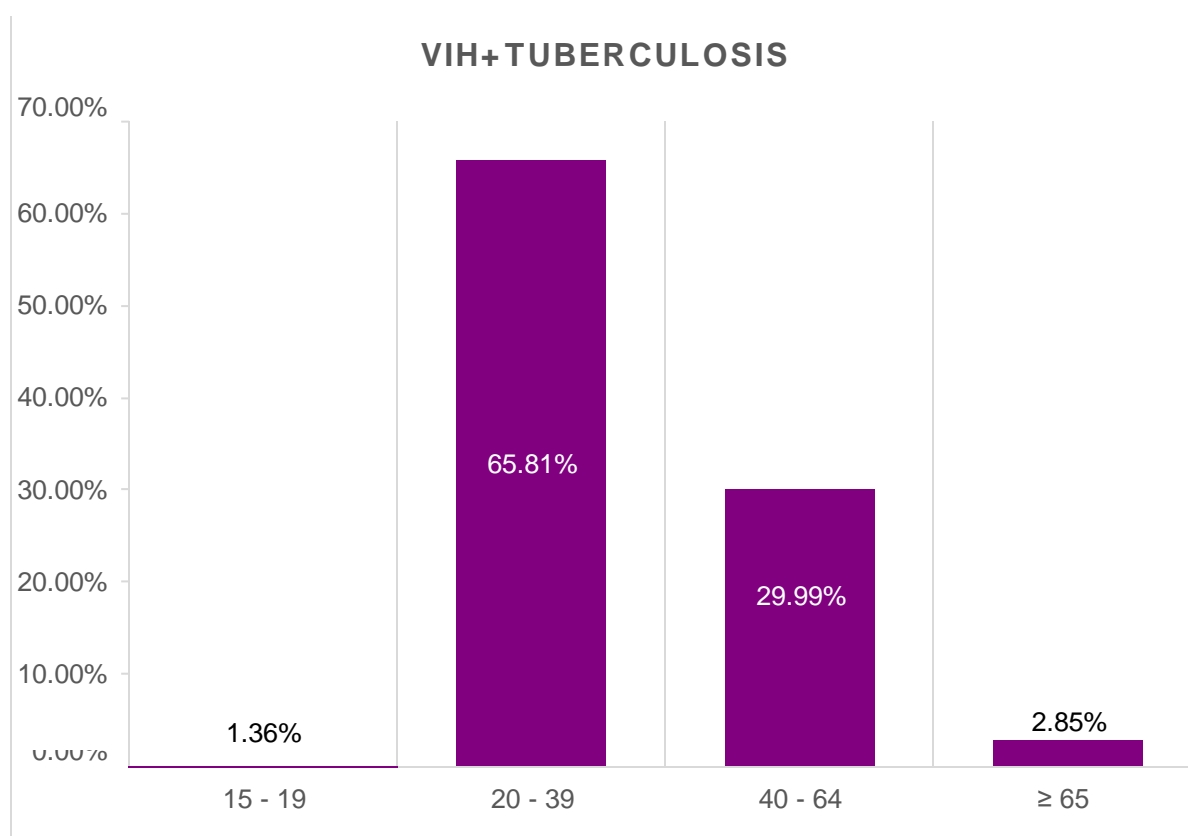
**Figura 9.** Porcentaje de defunciones de acuerdo con el sexo en pacientes con VIH más coinfección por *M. tuberculosis*

**Tabla 19.** Riesgo de mortalidad por la coinfección VIH y Tuberculosis de acuerdo con el sexo del paciente

	Valor	p
$\chi^2$	640.271	<0.001

### Variable Edad

Para la variable edad, se realizó una clasificación de los pacientes en 4 grupos: 15-19 años, 20-39 años, 40-64 años y mayores a 65 años. Los resultados obtenidos en cuanto al porcentaje de población en cada grupo de edad y la prueba de chi cuadrado se muestran en los siguientes gráficos y tablas:



**Figura 10.** Porcentaje de defunciones de acuerdo con grupos de edad en pacientes diagnosticados con VIH y coinfección por *M. tuberculosis*

**Tabla 20.** Riesgo de mortalidad por VIH/TB de acuerdo con el factor edad

	<b>Valor</b>	<b>p</b>
<b><math>\chi^2</math></b>	2342.995	<0.001

Variable Región y Provincia de Residencia

Las siguientes tablas reflejan por orden descendente la frecuencia y porcentajes de defunción en pacientes con VIH y tuberculosis tanto para las regiones como para las provincias de residencia de los pacientes:

**Tabla 21.** Frecuencia y Porcentaje de defunciones en pacientes con VIH y tuberculosis según Región de Residencia

<b>CAUSA</b>	<b>Región</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>VIH+ TUBERCULOSIS</b>	COSTA	1926	90.084
	SIERRA	192	8.980
	ORIENTE	18	0.84
	INSULAR	0	0.000
	EXTERIOR	2	0.04
	ZONAS NO DELIMITADAS	0	0.000
	Total	2138	100.000

**Tabla 22.** Riesgo de mortalidad por la coinfección VIH/TB según la región de residencia

	<b>Valor</b>	<b>p</b>
<b><math>\chi^2</math></b>	4871.669	<0.001

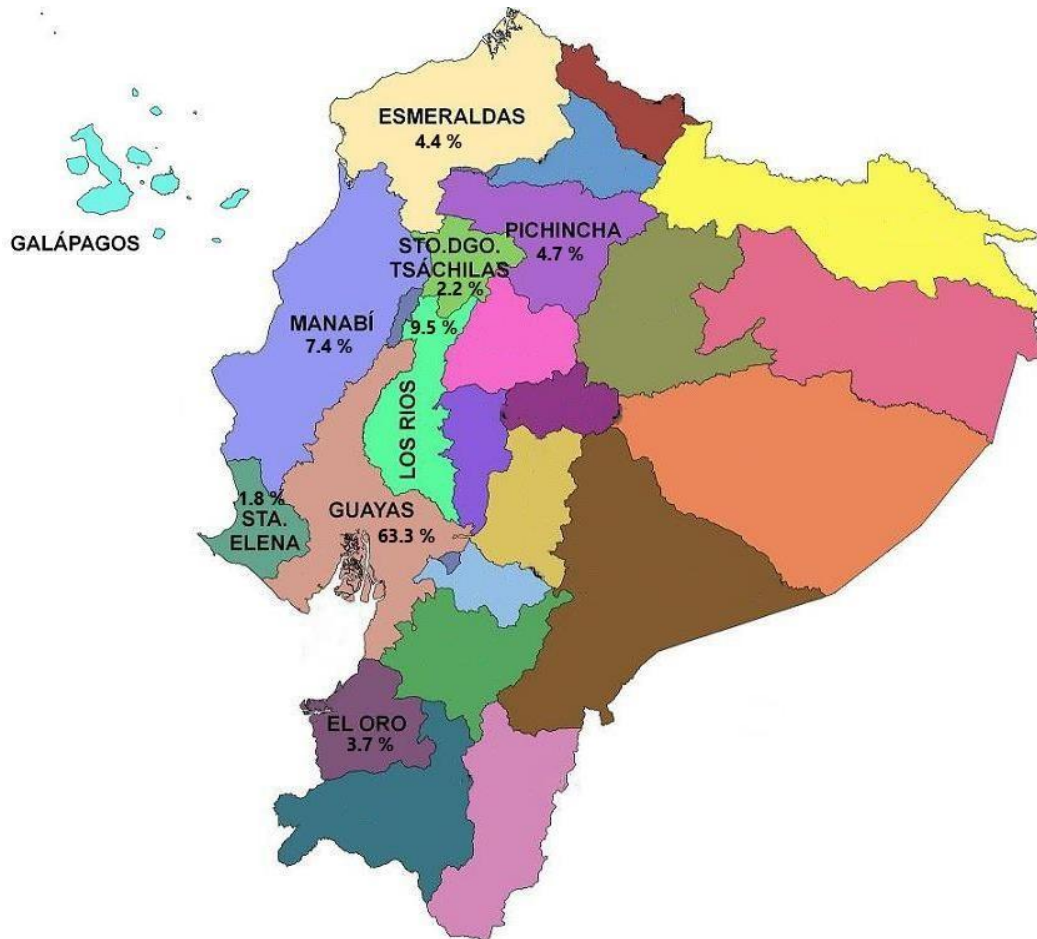
**Tabla 23.** Frecuencias y Porcentajes de muertes en pacientes diagnosticados con VIH más tuberculosis en orden descendente

CAUSA	Provincia de Residencia	Frecuencia	Porcentaje
VIH+ TUBERCULOSIS	GUAYAS	1353	63.283
	LOS RIOS	202	9.448
	MANABI	158	7.390
	PICHINCHA	101	4.724
	ESMERALDAS	94	4.397
	EL ORO	80	3.742
	SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS	46	2.152
	SANTA ELENA	39	1.824
	RESTO DE PROVINCIAS	63	2.948
	EXTERIOR	2	0.094
	Total	2138	100.000

**Tabla 24.** Riesgo de mortalidad por VIH/TB de acuerdo con la provincia de residencia

	Valor	P
$\chi^2$	17678.711	<0.001

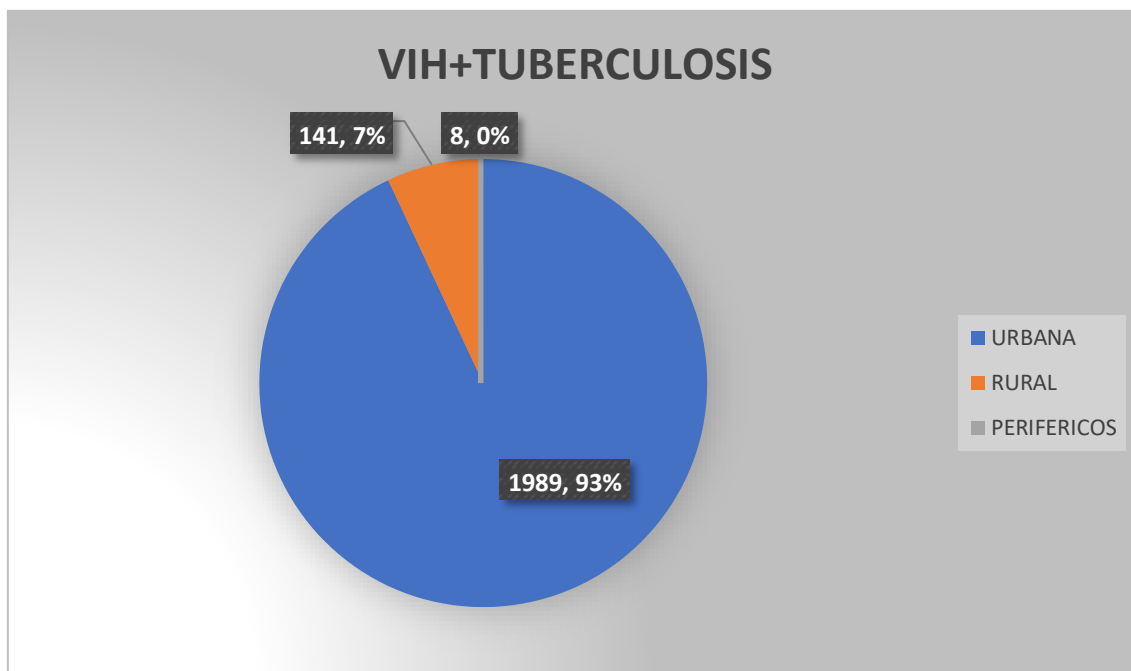
**Figura 11.** Mapa de los porcentajes de la mortalidad en las 8 principales provincial del Ecuador





### Variable Zona de Residencia

En el gráfico de pastel a continuación se representa las frecuencias y los porcentajes de defunción según la zona de residencia de los pacientes:

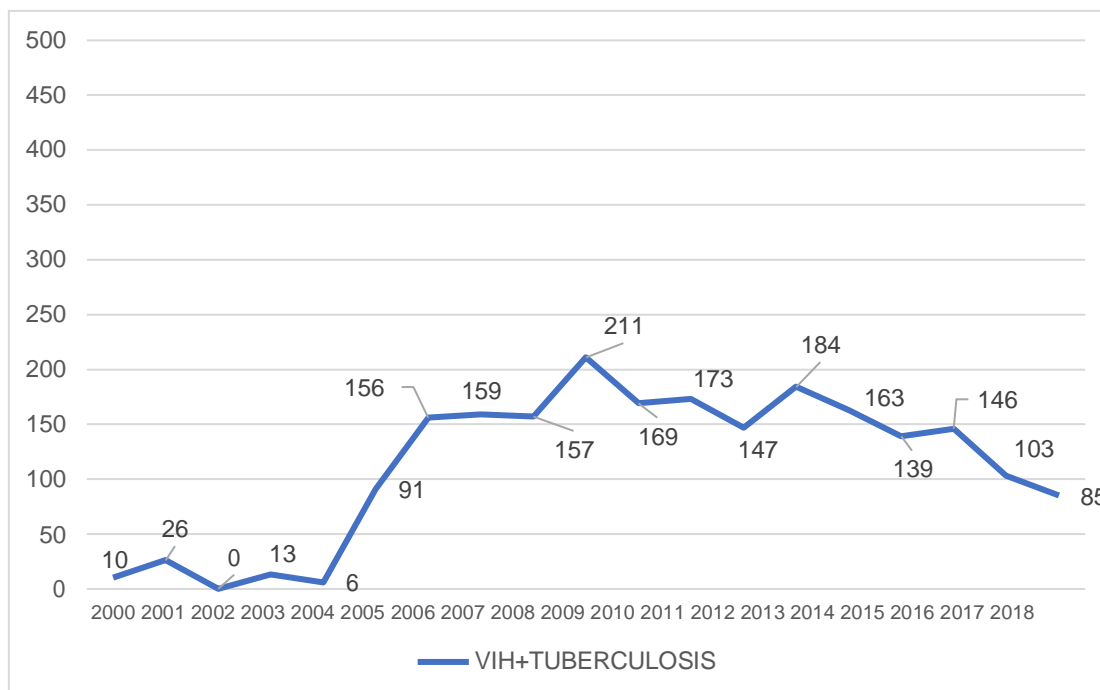


**Figura 12.** Frecuencia y porcentaje de defunciones en pacientes con VIH y tuberculosis de acuerdo con la zona de residencia

**Tabla 25.** Riesgo de mortalidad por VIH/TB respecto a la variable zona de residencia

	Valor	p
$\chi^2$	3441.138	<0.001

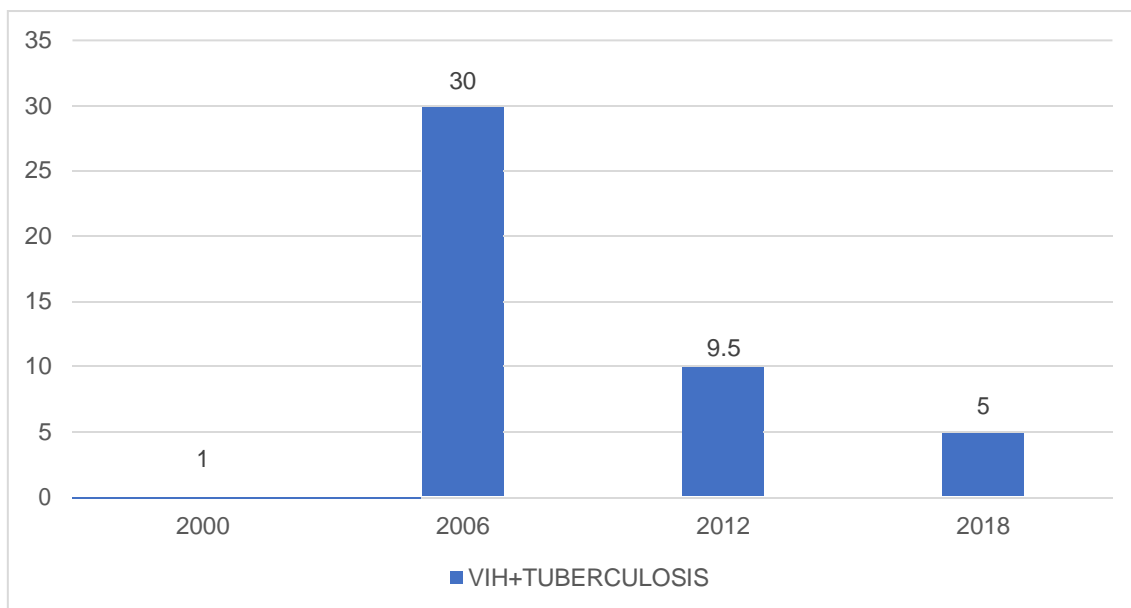
## EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON VIH



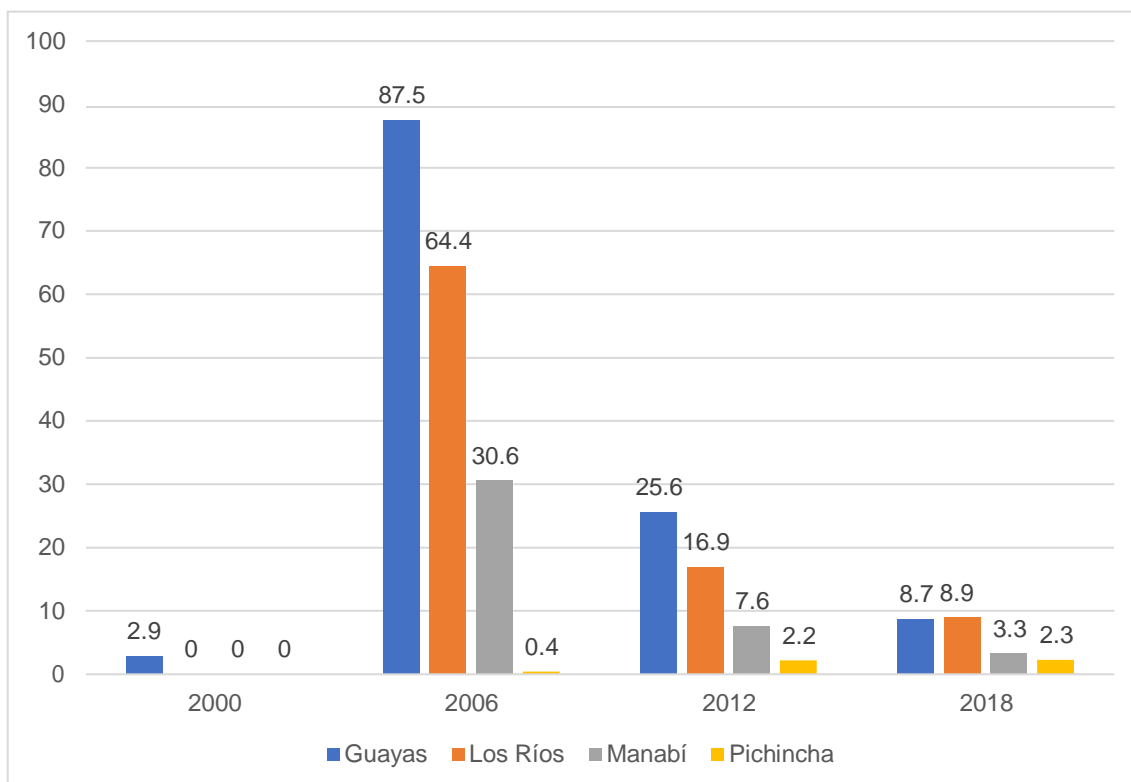
**Figura 13.** Evolución de la mortalidad de pacientes con VIH asociado a tuberculosis durante los años 2000-2018

## TASAS DE MORTALIDAD

Los gráficos a continuación representan las tasas de las defunciones por VIH y tuberculosis; estas fueron graficadas por años con un intervalo de 6 años entre cada uno y por provincia de residencia, junto con los resultados para determinar su significancia estadística:



**Figura 14.** Análisis de la mortalidad representado en tasas por cada 1 000 000 de habitantes en los años 2000, 2006, 2012, 2018



**Figura 15.** Comparación de las tasas de mortalidad por cada 1 000 000 de habitantes en pacientes diagnosticados con VIH y tuberculosis en las provincias Guayas, Los Ríos, Manabí y Pichincha.

## CAPÍTULO 7

### DISCUSIÓN

Desde hace muchos años, la coinfección VIH/TB ha sido considerado un grave problema de salud mundial debido a la alta incidencia en la mayoría de los países y al impacto que estas dos patologías producen al potenciarse entre sí y deteriorar rápidamente el sistema inmune de quienes las padecen.

En el Ecuador esta situación no es diferente, como lo demostramos en la presente investigación; así tenemos que, en el período comprendido entre los años 2000-2018, se registraron 2.138 personas fallecidas por VIH asociado a TB.

Sin embargo, al analizar la cantidad de fallecidos en cada uno de los años en estudio, se puede observar una disminución de estos durante el período 2002 – 2005; lo cual, únicamente se podría explicar por un subregistro de la información que, a parte de ser recurrente en nuestro país, puede deberse a múltiples causas; situaciones que se ven reflejadas en el año 2002, donde no existen datos.

Todo esto, podría estar relacionado con la inestabilidad democrática que vivió el Ecuador a partir del año 1996 hasta aproximadamente el 2005, cuando ocurrieron caídas de varios gobiernos y la consecuente inestabilidad política que repercute en la planificación general de las actividades gubernamentales y especialmente en el registro y el mantenimiento de las estadísticas públicas (Jiménez-Barbosa et al., 2017).

A partir del año 2006, con el gobierno del presidente Correa se da inicio a una bonanza económica y a un período de mayor gasto público en todas las áreas económicas y sociales del país, donde comienza a evidenciarse un incremento en el registro de pacientes con VIH que fallecen por tuberculosis y otras coinfecciones (Orozco, 2015).

Este incremento en el registro de pacientes, también se relaciona con el cumplimiento de los objetivos del milenio establecidos por la Organización de las

Naciones Unidas (ONU) mediante la creación, en el año 2005, de la Secretaría Nacional que lleva su nombre; la misma que, buscaba mejorar las condiciones de salud de la población ecuatoriana, especialmente aquella con mayor vulnerabilidad (Jiménez-Barbosa et al., 2017).

De esta manera, podemos concluir que la información estadística válida y confiable es a partir del año 2006; la misma que se mantiene hasta el 2018, que es el último año de nuestro análisis. En este período, los datos presentan un comportamiento oscilante; pero, se puede ver, una clara tendencia al aumento en los primeros años (2006- 2009) para luego ir disminuyendo hasta el año 2018.

Así vemos que, de 156 casos de mortalidad presentados en el año 2006, suben a 211 casos en el año 2009 (máximo pico alcanzado en el período), para luego descender a 184 muertes en el año 2013, 146 en el año 2016 y 85 casos en el año 2018.

El pico de mortalidad que se presenta en el año 2009 tiene relación la crisis económica mundial que empezó en el año 2008 en Estados Unidos con la quiebra de algunas entidades financieras importantes y que luego se fue extendiendo por todos los países, afectando también al Ecuador; especialmente en el comercio exterior al disminuir sus exportaciones e importaciones, la provisión de recursos financieros y desde luego los ingresos fiscales.

Además, es necesario destacar la existencia de una divergencia significativa entre los datos sobre mortalidad VIH/TB obtenidos en el Instituto de Estadísticas y Censos-INEC y los reportados por ONUSIDA para los años 2017-2018; tanto en su comportamiento como en cantidad de fallecidos.

ONUSIDA estimó que para el año 2018, el número de fallecidos por tuberculosis viviendo con VIH sería de 210 en promedio con una tendencia al aumento (**Anexo 1 y Anexo 2**); mientras que, de acuerdo con los datos obtenidos del INEC, en ese año existieron únicamente 85 fallecidos y con una tendencia a la baja (UNAIDS, 2018).

Por otro lado, si se comparan las tasas de mortalidad por VIH/TB en nuestro país para el año 2016 con otros países latinoamericanos (Colombia, Argentina) y

africanos (Tanzania, uno de los primeros 30 países con la mayor incidencia y mortalidad por VIH y tuberculosis), Ecuador aún no presenta tasas tan elevadas de mortalidad frente al resto (0.9) a pesar de que se encuentra próximo al país vecino (1.8, 1.49, 31.5 para Colombia, Argentina y Tanzania, respectivamente) (**Anexo 4**).

Si se analiza de una forma más específica las variables en estudio, se puede evidenciar que la mayor cantidad de personas que fallecen por VIH y tuberculosis corresponde al sexo masculino con 7 de cada 10 hombres y 2 de cada 10 mujeres muriendo por dicha causa; donde se observa una significancia estadística para este resultado ( $p < 0.001$ ), lo que nos demuestra que el ser hombre sí corresponde a un factor de riesgo para morir por VIH y tuberculosis, situación que concuerda con la información disponible a nivel mundial donde se indica que los hombres adultos corresponden al 51% de la población que fallece por VIH y el 57% de los que se infectan por tuberculosis, siendo razonable esperar que la mortalidad sea mayor en este grupo poblacional (UNAIDS, 2019; World Health Organization, 2019).

Adicionalmente, evaluando la asociación entre la edad y la presencia de VIH con tuberculosis, se puede notar que el grupo de edad con la mayor cantidad de fallecidos es el de adultos jóvenes entre 20-39 años ( $p < 0.001$ ), factor que difiere con el de otros estudios realizados en Birmania y Tanzania que indican que la edad de mayor mortalidad es a partir de los 45 años (Aung et al., 2019; Mollel et al., 2020).

De igual manera, al analizar la mortalidad por zona de residencia, se distingue que existe una mayor mortalidad por VIH/TB en la zona urbana con un 93%. Estos datos concuerdan con las estadísticas mundiales que indican que la carga de tuberculosis es mayor en las zonas urbanas, además que en el boletín del 2018 del MSP sobre TB en el Ecuador, se ha reportado que el mayor número de casos de tuberculosis se encuentra en la provincia del Guayas en su zona urbana (48.3%) (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2018).

Tras relacionar la mortalidad respecto a la región y provincia de residencia, la región costa abarca casi la totalidad de las muertes por VIH/TB (90%), seguido

de la sierra y el oriente, pudiendo evidenciar un valor nulo registrado para la región insular.

En esta última parte también se puede encontrar una discrepancia, pues la estadística obtenida del INEC no concuerda con las de los boletines del 2018 del MSP sobre TB y VIH respectivamente, pues en estos se reportan 11 casos de VIH y 10 de tuberculosis en la región insular, por lo que podría ser necesario un estudio que analice el motivo por el que no han muerto pacientes con VIH/TB en las islas Galápagos a partir del año 2000 al 2018.

Finalmente, dentro de la región costa, la provincia del Guayas se lleva la mayor cantidad y porcentaje de fallecidos (63.28%) seguidos de la provincia de Los Ríos y Manabí ( $p < 0.001$ ), datos que concuerdan con las tasas obtenidas por cada 1 000 000 de habitantes, siendo Guayas la provincia que ha liderado en cuanto a la mortalidad por la coinfección desde el año 2000, a excepción del 2018 donde la provincia de Los Ríos la supera en 0.2.



## CAPÍTULO 8

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES

De la presente investigación se pueden determinar las siguientes conclusiones:

- La mortalidad por VIH y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* ha presentado un comportamiento irregular durante los 19 años de estudio; desde el año 2000 al 2004 la mortalidad varía de 0 a 26 casos, en el año 2005 presenta un incremento de casos de 91 a 156 en el año 2006. El pico de mayor mortalidad se presenta en el año 2009 con 211 defunciones y el segundo pico en el año 2012 con 184 defunciones. Durante la década del 2006 al 2016 la fluctuación de la mortalidad varía de 139 a 211; es en el año 2017 que se presenta una disminución en el número de casos a 103, tendencia que se mantiene hasta el año 2018 que presenta 85 casos.
- Si lo comparamos con los resultados obtenidos de las tasas de mortalidad observamos que estas presentan una tendencia similar; en el año 2006 sucede un aumento de la mortalidad con una tasa de (30/1 000 000) que posteriormente en el año 2012 y 2018 disminuye siendo este último de (5/1 000 000).
- Con estos antecedentes y si recordamos la hipótesis planteada en base a la literatura “el número de defunciones por VIH y coinfección por *Mycobacterium tuberculosis* ha disminuido desde el año 2000 hasta el 2018”, llegamos a la conclusión que la hipótesis no se cumple pues la disminución de casos solamente se presenta desde el 2017 en adelante.
- Con respecto al sexo, se evidencia que la mortalidad es mayor en los hombres con un porcentaje de 77% comparado con las mujeres con un porcentaje del 23%, al analizar los datos verificamos su significancia

estadística pues el valor de  $p$  es  $<0.001$ , de esta manera confirmamos la hipótesis planteada.

- En lo que se refiere a la edad, los grupos etarios que corresponden, según la clasificación de la OMS a jóvenes, son los que presentan la mayor mortalidad. El grupo de 20 a 39 abarcan el 65.81 % y le sigue el grupo de 40 a 64 con un 29.99 % con un valor  $p$  de  $<0.001$  que determina que es estadísticamente significativa, con estos datos se comprueba la hipótesis planteada.
- Finalmente, la mayor mortalidad la presenta la región costa con un porcentaje de 90.08%, la provincia más afectada es el Guayas con un porcentaje de 63.28% y la zona urbana comparada con la zona rural es la que presenta el mayor número de casos con un porcentaje de 93%, todos estos resultados son estadísticamente significativos pues su valor de  $p$  es de  $<0.001$ , lo cual constata la hipótesis previa.

## RECOMENDACIONES

- Evaluar la eficacia de las medidas tomadas para alcanzar los objetivos del milenio, la estrategia 90-90-90, y, así, disminuir las tasas de mortalidad en este grupo de pacientes.
- Es recomendable optimizar el sistema de registro diagnóstico de la población del estudio para evitar subregistros y ausencia de estos en los diferentes años, como se evidenció para el año 2002.
- Socializar información sobre la correlación VIH-Tuberculosis entre los profesionales de salud y pacientes portadores de ambas enfermedades, así como de información preventiva a la población en general para reducir la incidencia de VIH y, con esto, disminuir su mortalidad.
- Realizar estudios respecto a las variables que influyen en la mortalidad de pacientes con VIH y tuberculosis en las provincias que presentaron las tasas y porcentajes más altos de mortalidad.
- Desarrollar futuras investigaciones sobre las diferentes coinfecciones que se presentan en pacientes con VIH
- Promover la realización de pruebas para VIH en pacientes diagnosticados con tuberculosis y viceversa.
- Llevar a cabo un estudio donde se analicen las causas y/o principales factores que influyen para el subregistro de la mortalidad por VIH/TB como se evidenció al no concordar los resultados obtenidos con las estimaciones de ONUSIDA.

- Efectuar un estudio sobre la epidemiología de la coinfección VIH/TB en el Ecuador para conocer su prevalencia e incidencia.

## REFERENCIAS

- Abongwa, L., Nyamache, A., Torimiro, J., Okemo, P., & Fokunang, C. (2019). Human immunodeficiency virus type 1 ((HIV-1) subtypes in the northwest region, Cameroon. *Virology Journal*, *16*(1), 103.  
<https://doi.org/10.1186/s12985-019-1209-6>
- Albrecht, M., & Levin, M. (2019, January 21). *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster* . UpToDate.  
[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster?search=herpes zoster&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1409891688](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster?search=herpes%20zoster&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1409891688)
- Álvarez-Carrasco, R. I. (2017). Interpretación de las pruebas usadas para diagnosticar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Acta Med Peru*, *34*(4), 309–316.
- Arnold, D., & Cuker, A. (2019, November 8). *Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis* . UpToDate.  
[https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=purpura trombocitopenica idiopatica&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H109283194](https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-itp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=purpura%20trombocitopenica%20idiopatica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H109283194)
- Aung, Z. Z., Saw, Y. M., Saw, T. N., Oo, N., Aye, H. N. N., Aung, S., Oo, H. N., Cho, S. M., Khaing, M., Kariya, T., Yamamoto, E., & Hamajima, N. (2019). Survival rate and mortality risk factors among TB–HIV co-infected patients at an HIV-specialist hospital in Myanmar: A 12-year retrospective follow-up study. *International Journal of Infectious Diseases*, *80*, 10–15.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.008>
- Barlett, J. (2019, December 2). *Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4](https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=neumonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4)

Barrantes Rodríguez, S. (2015). *Enfermedad Pelvica Inflamatoria*. 614, 105–109. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc151u.pdf>

Batchelor, T., & Loeffler, J. (2019, August 23). *Clinical presentation, pathologic features, and diagnosis of primary central nervous system lymphoma*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-and-diagnosis-of-primary-central-nervous-system-lymphoma?search=linfoma primario cerebral&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H16](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-and-diagnosis-of-primary-central-nervous-system-lymphoma?search=linfoma primario cerebral&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H16)

Blair, J., & Ampel, N. (2019, July 9). *Manifestations and treatment of nonmeningeal extrathoracic coccidioidomycosis*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/manifestations-and-treatment-of-nonmeningeal-extrathoracic-coccidioidomycosis?search=coccidioidomycosis diseminada&source=search\\_result&selectedTitle=1~29&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1203451418](https://www.uptodate.com/contents/manifestations-and-treatment-of-nonmeningeal-extrathoracic-coccidioidomycosis?search=coccidioidomycosis diseminada&source=search_result&selectedTitle=1~29&usage_type=default&display_rank=1#H1203451418)

Caliendo, Angela. (2019, January 25). *Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-diagnosis-of-cytomegalovirus-infection?search=enfermedad por citomegalovirus&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H21590320](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-diagnosis-of-cytomegalovirus-infection?search=enfermedad por citomegalovirus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21590320)

Carroll, K., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., McKerrow, J., & Sakanari, J. (2016). *Medical Microbiology* (27ma ed.). Manual Moderno. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Castro, K., Ward, J., Slutsker, L., Buehler, J., Jaffe, H., & Berkelman, R. (2001). *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- CDC. (2016). Factores de riesgo de la tuberculosis. *Division of Tuberculosis Elimination*. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/risk.htm>
- Chang, A., Blackburn, B., & Hsieh, M. (2016). *Tuberculosis and Parasitic Infections of the Genitourinary Tract*. ClinicalKey. <https://www-clinicalkey-es.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/#!/content/book/3-s2.0-B9780323546423000604>
- Chávez-Galán, L., Ángel, M. del C. A. Del, Sada-Ovalle, I., & Lascurain, R. (2009). Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*. *Gaceta Medica de Mexico*, 145(4), 323–330.
- Cordero, R. B. (2016). Orígenes del VIH/SIDA. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina*, 6(4). <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/26927/27103>
- Cox, G., & Perfect, J. (2018, June 14). *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Cryptococcus neoformans meningoencephalitis in HIV-infected patients*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients?search=criptococosis+extrapulmonar&topicRef=2421&source=see\\_link#H346384](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients?search=criptococosis+extrapulmonar&topicRef=2421&source=see_link#H346384)
- Dorronsoro, I., & Torroba Álvarez, L. (2007). Microbiology of tuberculosis. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 30, Issue SUPPL. 2, pp. 67–85). [https://doi.org/10.1007/978-3-642-18937-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-18937-1_8)
- Epstein, F. H., Pantaleo, G., Graziosi, C., & Fauci, A. S. (1993). The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 328, Issue 5, pp. 327–335).

<https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280508>

Fanales-Belasio, E., Rimondo, M., Suligoj, B., & Buttó, S. (2010). HIV vitology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 46(1), 5–14.

[https://doi.org/10.4415/ANN\\_10\\_01\\_02](https://doi.org/10.4415/ANN_10_01_02)

Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffré, A., García, J. S., Morbidoni, H. R., de la Paz Santangelo, M., Cataldi, A. A., & Bigi, F. (2013). Virulence factors of the mycobacterium tuberculosis complex. In *Virulence* (Vol. 4, Issue 1, pp. 3–66). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.22329>

Freedma, A., & Aster, J. (2020, January 8). *Epidemiología, manifestaciones clínicas, características patológicas y diagnóstico de linfoma de Burkitt* .

UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt-lymphoma?search=linfoma de](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt-lymphoma?search=linfoma de burkitt&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1#H10)

[burkitt&source=search\\_result&selectedTitle=1~80&usage\\_type=default&di](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt-lymphoma?search=linfoma de burkitt&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1#H10)

[splay\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-burkitt-lymphoma?search=linfoma de burkitt&source=search_result&selectedTitle=1~80&usage_type=default&display_rank=1#H10)

Freedman, A. (2019, June 26). *Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma inmunoblastico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8316514)

[lymphoma?search=linfoma](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma inmunoblastico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8316514)

[inmunoblastico&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma inmunoblastico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8316514)

[default&display\\_rank=2#H8316514](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=linfoma inmunoblastico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H8316514)

Frumovitz, M. (2020, March 11). *Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer cervical](https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer cervical invasivo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10)

[invasivo&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default](https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer cervical invasivo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10)

[&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer cervical invasivo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10)

Gandhi, R. (2019, March 20). *Toxoplasmosis in HIV-infected patients* .



UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-in-hiv-infected-patients?search=toxoplasmosis cerebral&source=search\\_result&selectedTitle=1~86&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H7](https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-in-hiv-infected-patients?search=toxoplasmosis%20cerebral&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#H7)

Gelfand, M. (2020, February 4). *Clinical manifestations and diagnosis of Listeria monocytogenes infection* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=listeriosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-listeria-monocytogenes-infection?search=listeriosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1)

Gobierno de la República del Ecuador. (n.d.). *Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/>

Gonzales-García, J., Lozano, F., Pérez-Molina, J., Polo, R., & Martínez, E. (2019). PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. *GESIDA*. [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf)

Griffith, D. (2019, August 1). *Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections of the lungs* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-nontuberculous-mycobacterial-infections-of-the-lungs?search=micobacterias atípicas&topicRef=5342&source=see\\_link#H6](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-nontuberculous-mycobacterial-infections-of-the-lungs?search=micobacterias%20atípicas&topicRef=5342&source=see_link#H6)

Guadalupe, J., & Chafra, P. (2017). La Crisis Financiera Internacional del 2009 y la Economía Ecuatoriana. Los Elementos que Explican cómo Ecuador Eludió la Crisis. *CienciAmérica: Revista de Divulgación Científica de La Universidad Tecnológica Indoamérica*, 6(1), 85–96.

Hand, S., Moore, S., Harrison, K., Mahon, C., Azgad, Y., Edmans, F., Roff, F., & Edgell, J. (2017). *History of HIV and AIDS overview*. AVERT.

<https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>

- Herrera, M., Torres, M., Juarez, E., & Sada, E. (2005). Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. *Revista Del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 18.
- Hohmann, E. (2020, March 13). *Nontyphoidal Salmonella bacteremia*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia?search=septicemiapor salmonella&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H5](https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia?search=septicemiapor%20salmonella&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5)
- Jeong, S. J., Kim, M. H., Song, J. E., Ahn, J. Y., Kim, S. B., Ann, H. W., Kim, J. K., Choi, H., Ku, N. S., Han, S. H., Kim, J. M., Smith, D. M., Kim, H. S., & Choi, J. Y. (2014). Short communication: Prospective comparison of qualitative versus quantitative polymerase chain reaction for monitoring virologic treatment failure in HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 30(8), 827–829. <https://doi.org/10.1089/aid.2013.0227>
- Jiménez-Barbosa, W. G., Granda-Kuffo, M. L., Ávila-Guzmán, D. M., Cruz-Díaz, L. J., Flórez-Parra, J. C., & Vargas-Suárez, D. C. (2017). *Transformaciones del Sistema de Salud Ecuatoriano Transformation of health system in Ecuador*. 19(1), 126–139. <https://doi.org/10.22267/rus.171901.76>
- Karimi, S., Shamaei, M., Pourabdollah, M., Sadr, M., Karbasi, M., Kiani, A., & Bahadori, M. (2016). Histopathological Findings in Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, S234–S235. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2016.11.001>
- Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., Fuci, A. S., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2016). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados. In *Harrison. Principios de Medicina Interna* (19na ed., pp. 1215–1285). Mc Graw Hill. <http://www.ghbook.ir/index.php?name=نرهننگ و رسازه های>

نورین&option=com\_dbook&task=readonline&book\_id=13650&page=73&chkh  
ashk=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component

Kauffman, C. (2018, January 15). *Clinical manifestations of oropharyngeal and esophageal candidiasis* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-oropharyngeal-and-esophageal-candidiasis?search=candidiasis oral&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H4](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-oropharyngeal-and-esophageal-candidiasis?search=candidiasis%20oral&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4)

Koralnik, I. (2019, January 29). *Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hiv-infected-patients-with-central-nervous-system-lesions?search=encefalopatia por VIH&source=search\\_result&selectedTitle=1~13&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hiv-infected-patients-with-central-nervous-system-lesions?search=encefalopatia%20por%20VIH&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=default&display_rank=1#H10)

Koralnik, I. (2020, June 8). *Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leucoencefalopatía multifocal progresiva&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=leucoencefalopatía%20multifocal%20progresiva&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10)

Leder, K. (2019, March 11). *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of Cystoisospora (Isospora) infections* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cystoisospora-isospora-infections?search=isosporiasis intestinal crónica&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H6](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cystoisospora-isospora-infections?search=isosporiasis%20intestinal%20crónica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6)

Leder, K., & Weller, P. (2020, June 11). *Cryptosporidiosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis* . UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/cryptosporidiosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=chronic intestinal cryptosporidiosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H12](https://www.uptodate.com/contents/cryptosporidiosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=chronic%20intestinal%20cryptosporidiosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12)

- Melhuish, A., & Lewthwaite, P. (2018). Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*, 46(6), 356–361. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.03.010>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). *Boletín Anual Tuberculosis 2018*. 1–6. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe\\_anual\\_TB\\_2018UV.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf)
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017a). *INFORME GAM ECUADOR*. [https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/ECU\\_2017\\_countryreport.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/ECU_2017_countryreport.pdf)
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017b). Procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. *MSP*. <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/07/MANUAL-DE-PROCEDIMIENTOS-DE-TB-FINAL.pdf>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018a). *Boletín Anual Tuberculosis 2018*. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe\\_anual\\_TB\\_2018UV.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf)
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018b). *Boletín Anual VIH/sida y Expuestos perinatales 2018*. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/gaceta\\_vih\\_2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/gaceta_vih_2018.pdf)
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018c). *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis*. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP\\_Tuberculosis-1.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf)
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2019). Prevención , diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana ( VIH ) en adolescentes y adultos. Guía de Práctica Clínica. *Guía de Práctica Clínica*, 1–156. <https://www.salud.gob.ec/wp->

content/uploads/2019/06/gpc\_VIH\_acuerdo\_ministerial05-07-2019.pdf

- Mollel, E. W., Todd, J., Mahande, M. J., & Msuya, S. E. (2020). Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. *Tropical Medicine and Health*, 48(1).  
<https://doi.org/10.1186/s41182-020-00212-z>
- Moore, P. L. (2017). The Neutralizing Antibody Response to the HIV-1 Env Protein. *PMC*, 16(1), 21–28.  
<https://doi.org/10.2174/1570162x15666171124122044>
- Moreno, G. B. (1983). *Primoinfeccion tuberculosa. patogenia y clínica*.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-75852005000400012](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852005000400012)
- OMS. (2009). Impacto de la crisis financiera y económica mundial en la salud. *WHO*.  
[https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/financial\\_crisis\\_20090401/es/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/financial_crisis_20090401/es/)
- ONUSIDA. (2018). *Country factsheets-Ecuador 2018*. ONUSIDA.  
<https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/ecuador>
- ONUSIDA. (2019). *90-90-90: Tratamiento para todos*. ONUSIDA.  
<https://www.unaids.org/es/resources/909090>
- ONUSIDA. (2020). *El VIH y los Objetivos de Desarrollo Sostenible*. ONUSIDA.  
[https://www.unaids.org/es/AIDS\\_SDGs](https://www.unaids.org/es/AIDS_SDGs)
- Organización mundial de la Salud. (2019). *Tuberculosis*.  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *VIH/sida*. Organización Mundial de La Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Organización Mundial de la Salud, & Organización Panamericana de la Salud. (2017). *Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional. Actualización 2017*.  
[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34855/9789275319857\\_spa](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34855/9789275319857_spa)

pdf?sequence=5&isAllowed=y

Organización Mundial de la Salud, & Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Tuberculosis en las Américas*.

[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036\\_spa?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y)

Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, & Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2018). *Tamizaje y diagnóstico de VIH*.

[https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=731-tamizaje-y-diagnostico-de-vih&Itemid=599](https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=vigilancia-sanitaria-y-atencion-de-las-enfermedades&alias=731-tamizaje-y-diagnostico-de-vih&Itemid=599)

Organización Panamericana de la Salud. (2009). *Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños*. 1–48. <http://www.paho.org>

Organización Panamericana de la Salud, & Organización Mundial de la Salud. (2020). COINFECCIÓN TB / VIH en las Américas. *Informe Mundial de Tuberculosis 2019 de La OMS y Base de Datos Regional de Mortalidad de La OPS*. <https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-co-infeccion-tbvih-americas-2020>

Paneque, E., Rojas, L., & Maritza, P. (2018). Revista habanera de ciencias médicas. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(3), 353–363.

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2018000300353](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000300353)

Rainer-Seitz, P. (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43(3), 203–222.

<https://doi.org/10.1159/000445852>

Riley, L. (2019). Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia.

*UpToDate*. <https://www.uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/tuberculosis-natural-history->

microbiology-and-pathogenesis?sectionName=NATURAL HISTORY OF INFECTION&search=tuberculosis&topicRef=7026&anchor=H13826069&source=see\_link#H13826069

Rivera, D. (2020, March 5). *Pediatric HIV Infection Workup: Approach Considerations, Detection of HIV, Viral Load Testing*.

<https://emedicine.medscape.com/article/965086-workup#c7>

Ruchansky, D. (2010). *FAMILIA RETROVIRIDAE*.

<http://www.higiene.edu.uy/cefa/bacto/thiv2010.pdf>

Rutkove, S. (2020, March 20). *Overview of polyneuropathy*. UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy?search=neuropatia periferica&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H9](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy?search=neuropatia periferica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H9)

Seik, R., Mokotoff, E., Brason, B., Owen, M., Whitmore, S., & Hall, I. (2014).

*Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection*. Centers for Disease Control and Prevention.

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>

Sobel, J., & Mitchell, C. (2020, March 24). *Candida vulvovaginitis: Clinical manifestations and diagnosis*. UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=candidiasis vaginal recurrente&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H6](https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=candidiasis vaginal recurrente&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H6)

Solano Antonio. (2014). *Generalidades VIH*. SlidePlayer.

<https://slideplayer.es/slide/142083/>

Sterling, T. (2020, June 24). *Treatment of pulmonary tuberculosis in adults with HIV infection: Initiation of therapy*. UpToDate.

[https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults-with-hiv-infection-initiation-of-therapy?search=tb and hiv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&displ](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults-with-hiv-infection-initiation-of-therapy?search=tb and hiv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&displ)

ay\_rank=1

Sullivan, J. (2019, May 20). *Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection*. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection?search=leucoplasia vellosa oral&source=search\\_result&selectedTitle=1~8&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H9](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection?search=leucoplasia%20vellosa%20oral&source=search_result&selectedTitle=1~8&usage_type=default&display_rank=1#H9)

UNAIDS. (2018a). *2018 GLOBAL HIV STATISTICS*. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)

UNAIDS. (2018b). *AIDSinfo | TB-RELATED DEATHS AMONG PEOPLE LIVING WITH VIH*. <https://aidsinfo.unaids.org/>

UNAIDS. (2019a). *AIDSinfo*. UNAIDS. <http://aidsinfo.unaids.org/>

UNAIDS. (2019b). *Tuberculosis and HIV — Progress towards the 2020 target*. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/tuberculosis-and-hiv-progress-towards-the-2020-target\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/tuberculosis-and-hiv-progress-towards-the-2020-target_en.pdf)

UNAIDS. (2019c). *Tuberculosis and HIV — Progress towards the 2020 target*. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/tuberculosis-and-hiv-progress-towards-the-2020-target\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/tuberculosis-and-hiv-progress-towards-the-2020-target_en.pdf)

World Health Organization. (2017). *Tuberculosis and HIV*. WHO. [http://www.who.int/hiv/topics/tb/about\\_tb/en/](http://www.who.int/hiv/topics/tb/about_tb/en/)

World Health Organization. (2019). *Global Tuberculosis Report. End TB*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>

Worobey, M., Watts, T. D., McKay, R. A., Suchard, M. A., Granade, T., Teuwen, D. E., Koblin, B. A., Heneine, W., Lemey, P., & Jaffe, H. W. (2016). 1970s and “Patient 0” HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature*, 539(7627), 98–101. <https://doi.org/10.1038/nature19827>



## **ANEXOS**

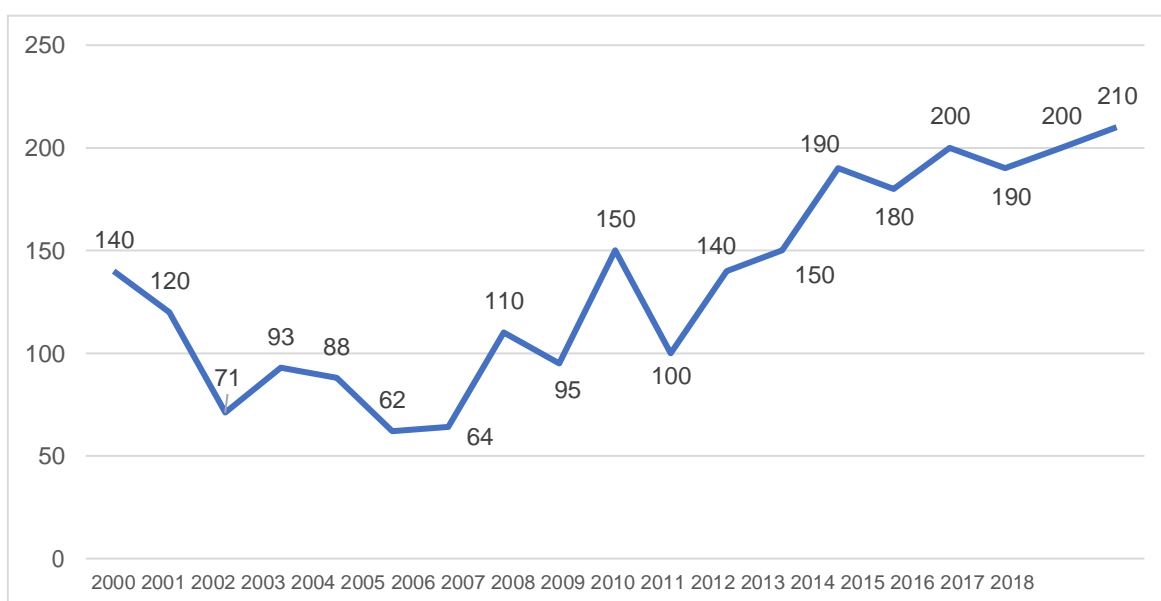
**Anexo 1.** Mortalidad de la coinfección VIH-TB en el período 2000-2018 de acuerdo con datos de la ONUSIDA

2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
140	120	71	93	88	62	64	110	95

2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
150	100	140	150	190	180	200	190	200	210

**Adaptado de:** (UNAIDS, 2018b)

**Anexo 2.** Evolución de la mortalidad de pacientes con VIH asociado a tuberculosis durante los años 2000-2018 de acuerdo con datos de la ONUSIDA



**Recuperado de:** (UNAIDS, 2018b)

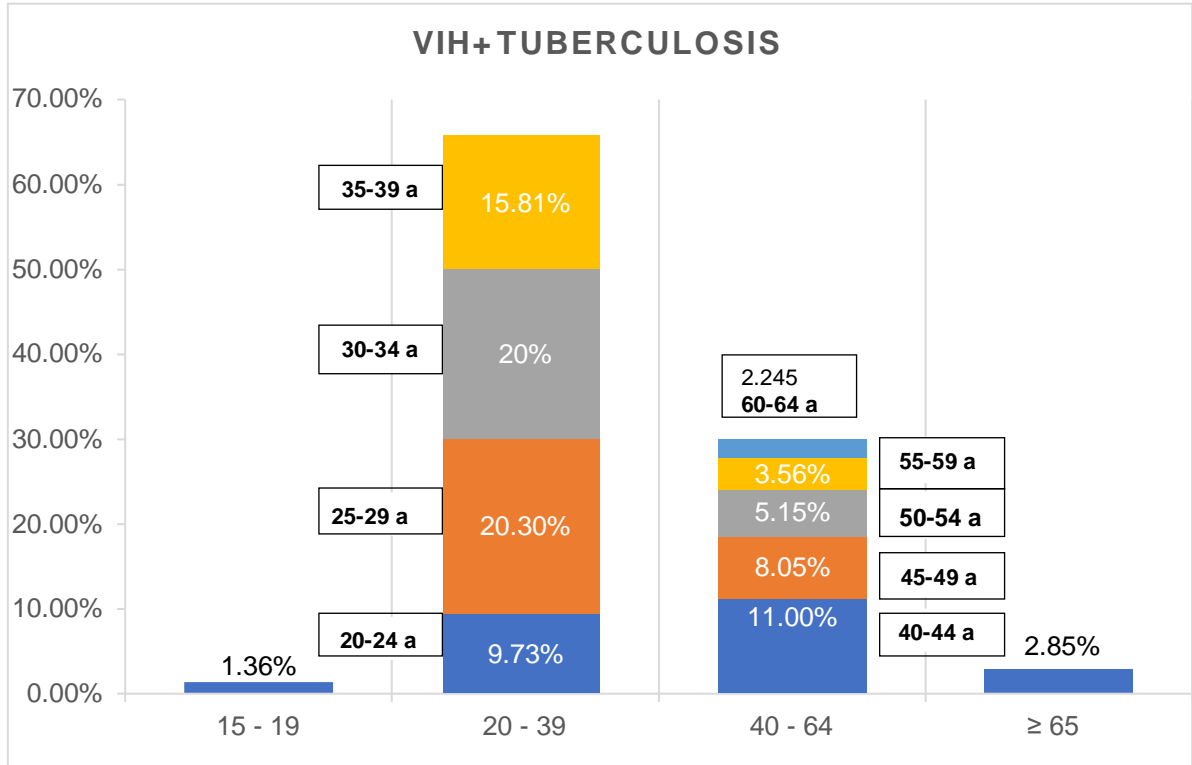
**Anexo 3.** Comparación de las tasas de mortalidad por cada 1 000 000 de habitantes cada 6 años en el Ecuador.

	Tasas por año			
	2000	2006	2012	2018
<b>VIH+TUBERCULOSIS</b>	1	30	9.5	5

**Anexo 4.** Comparación de las tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes para el año 2016 del Ecuador frente a otros países latinoamericanos y africanos.

País	Tasas
<b>Ecuador</b>	0.9
<b>Argentina</b>	1.49
<b>Colombia</b>	1.8
<b>Tanzania</b>	31.5

**Anexo 5.** Porcentaje de defunciones de acuerdo con grupos de edad en pacientes diagnosticados con VIH y coinfección por M. tuberculosis



**Anexo 6.** Proyección por edades 2010-2020

Ecuador: PROYECCIÓN DE POBLACIÓN POR AÑOS EN EDADES SIMPLES										
PERÍODO 2010 - 2020										
2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
15.012.228	15.266.431	15.520.973	15.774.749	16.027.466	16.278.844	16.528.730	16.776.977	17.023.408	17.267.986	17.510.643
341.045	340.137	338.879	337.546	336.328	335.228	334.222	333.325	332.505	331.773	331.139
339.943	339.584	338.832	337.662	336.417	335.281	334.250	333.306	332.461	331.699	331.025
338.971	339.438	339.122	338.397	337.255	336.032	334.920	333.902	332.979	332.148	331.400
337.205	338.688	339.161	338.855	338.150	337.020	335.805	334.703	333.687	332.775	331.953
334.973	336.969	338.464	338.940	338.649	337.953	336.822	335.614	334.516	333.509	332.598
332.503	334.792	336.794	338.294	338.776	338.488	337.789	336.660	335.463	334.371	333.369
329.887	332.364	334.654	336.659	338.163	338.650	338.369	337.669	336.533	335.341	334.252
327.098	329.765	332.249	334.541	336.547	338.058	338.549	338.265	337.561	336.422	335.235
324.088	326.993	329.663	332.149	334.444	336.449	337.969	338.459	338.179	337.465	336.319
320.768	323.972	326.877	329.551	332.043	334.340	336.347	337.870	338.363	338.086	337.360
317.131	320.633	323.837	326.743	329.417	331.909	334.213	336.224	337.745	338.243	337.965
313.197	316.965	320.469	323.670	326.573	329.252	331.747	334.053	336.067	337.593	338.098
309.051	312.991	316.754	320.257	323.456	326.363	329.042	331.542	333.852	335.863	337.393
304.736	308.793	312.729	316.488	319.986	323.179	326.086	328.770	331.276	333.590	335.605
300.256	304.422	308.478	312.405	316.155	319.649	322.835	325.737	328.421	330.933	333.250
295.577	299.876	304.032	308.079	311.997	315.737	319.226	322.402	325.297	327.983	330.500
290.696	295.134	299.419	303.560	307.597	311.500	315.229	318.704	321.867	324.759	327.453

Recuperado de: (Gobierno de la República del Ecuador, n.d.)

## Anexo 7. Retroproyección poblacional del Ecuador a nivel provincial total, 1990 – 2010

RETROPROYECCION POBLACIONAL DEL ECUADOR A NIVEL PROVINCIAL TOTAL, 1990 - 2010.																						
al 30 de junio																						
PROVINCIAS	GRUPOS DE EDADES	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	<b>Total</b>	535.091	541.520	550.129	558.909	567.862	576.997	586.218	595.545	605.052	614.741	624.518	634.384	644.351	654.418	664.584	674.851	685.218	695.684	706.251	716.918	727.684
	<b>1 - 4</b>	14.628	14.943	15.059	15.116	15.235	15.413	15.533	15.655	15.776	15.898	16.023	16.147	16.272	16.396	16.521	16.645	16.770	16.894	17.019	17.143	17.268
	<b>5 - 9</b>	50.139	50.253	50.371	50.483	50.599	50.715	50.833	50.950	51.067	51.185	51.305	51.422	51.539	51.658	51.776	51.895	52.014	52.133	52.252	52.371	52.490
	<b>10 - 14</b>	63.137	63.587	70.044	70.500	70.961	71.428	71.897	72.371	72.840	73.311	73.786	74.266	74.751	75.236	75.721	76.206	76.691	77.176	77.661	78.146	78.631
	<b>15 - 19</b>	62.171	63.194	64.233	65.291	66.366	67.459	68.572	69.703	70.854	72.026	73.214	74.425	75.649	76.887	78.139	79.405	80.686	81.981	83.291	84.615	85.954
	<b>20 - 24</b>	55.686	56.734	57.802	58.890	59.999	61.129	62.278	63.445	64.643	65.864	67.107	68.371	69.646	70.942	72.261	73.601	74.961	76.341	77.741	79.161	80.601
	<b>25 - 29</b>	48.133	49.003	49.890	50.795	51.713	52.650	53.604	54.576	55.564	56.570	57.594	58.638	59.709	60.806	61.929	63.077	64.251	65.451	66.676	67.926	69.201
	<b>30 - 34</b>	39.881	40.647	41.432	42.229	43.044	43.872	44.718	45.583	46.463	47.360	48.277	49.208	50.154	51.116	52.094	53.088	54.098	55.124	56.166	57.224	58.298
	<b>35 - 39</b>	33.437	34.216	34.949	35.636	36.463	37.245	38.046	38.866	39.702	40.558	41.432	42.328	43.246	44.188	45.154	46.145	47.161	48.202	49.268	50.359	51.476
	<b>40 - 44</b>	28.760	29.396	30.022	30.676	31.343	32.025	32.722	33.436	34.166	34.913	35.677	36.455	37.248	38.056	38.881	39.722	40.579	41.451	42.339	43.243	44.163
	<b>45 - 49</b>	22.609	23.313	24.034	24.782	25.555	26.347	27.166	28.013	28.880	29.769	30.709	31.661	32.628	33.610	34.608	35.622	36.651	37.695	38.754	39.828	40.917
	<b>50 - 54</b>	20.932	20.905	21.435	22.104	22.727	23.367	24.027	24.706	25.405	26.121	26.859	27.616	28.289	28.983	29.697	30.431	31.185	31.959	32.753	33.567	34.391
	<b>55 - 59</b>	17.956	18.315	18.673	19.052	19.433	19.822	20.218	20.623	21.037	21.457	21.890	22.331	22.780	23.237	23.701	24.171	24.647	25.129	25.617	26.111	26.611
	<b>60 - 64</b>	15.409	15.690	15.993	16.294	16.599	16.911	17.229	17.553	17.881	18.219	18.560	18.909	19.267	19.632	20.004	20.382	20.766	21.156	21.551	21.951	22.356
	<b>65 - 69</b>	13.247	13.481	13.719	13.962	14.210	14.461	14.716	14.976	15.239	15.509	15.784	16.062	16.344	16.631	16.923	17.220	17.522	17.829	18.141	18.458	18.780
	<b>70 - 74</b>	11.070	11.226	11.385	11.543	11.712	11.878	12.045	12.217	12.389	12.564	12.744	12.923	13.105	13.291	13.481	13.674	13.871	14.072	14.276	14.483	14.694
	<b>75 - 79</b>	8.541	8.665	8.788	8.914	9.039	9.169	9.298	9.431	9.564	9.702	9.840	9.980	10.126	10.276	10.429	10.585	10.744	10.906	11.071	11.239	11.410
	<b>80 y Mas</b>	6.180	6.267	6.357	6.445	6.536	6.626	6.720	6.813	6.909	7.005	7.103	7.203	7.305	7.409	7.514	7.621	7.729	7.838	7.948	8.059	8.171
	<b>80 y Mas</b>	5.505	5.687	5.871	6.057	6.245	6.436	6.630	6.827	7.027	7.229	7.434	7.641	7.850	8.061	8.274	8.489	8.706	8.925	9.146	9.369	9.594

Recuperado de: (Gobierno de la República del Ecuador, n.d.)

## Anexo 8. Descripción de los resultados obtenidos y su significancia estadística para cada variable analizada

Variable	Valor de p	Estadísticamente Significativo	Resultado
<b>Sexo</b>	<0.001	Sí	Hombres tienen un porcentaje de mortalidad del 77%, el cual es mayor comparado con la mortalidad de las mujeres.
<b>Edad</b>	<0.001	Sí	Los grupos etarios que corresponden, según la clasificación de la OMS a jóvenes, son los que presentan la mayor mortalidad. El grupo de 20 a 39 abarcan el 65.81 % y le siguen el grupo de 40 a 64 con un 29.99 %.
<b>Región</b>	<0.001	Sí	La región costa es la que presenta la mayor mortalidad con un porcentaje de 90.08%.

<b>Provincia</b>	<0.001	Sí	La provincia del Guayas es la que tiene mayor mortalidad con un porcentaje de 63.28 %.
<b>Zona</b>	<0.001	Sí	La zona urbana es la presenta la mayor mortalidad con un porcentaje de 93%.
<b>Evolución de la mortalidad</b>			La evolución de la mortalidad en estos 19 años de estudio ha sido irregular. Se mantiene con pequeñas variaciones del año 2000 al 2004; sin embargo, en el 2005 inicia un aumento abrupto de casos hasta el 2006. El año con mayor mortalidad fue el 2009 con 211 defunciones. Desde el 2006 hasta el 2016 se mantiene un aumento y disminución de casos de pequeñas variaciones hasta el 2017 que los casos disminuyen manteniendo esta tendencia para el año 2018.
<b>Tasas de mortalidad por cada 1 000 000 de habitantes por cada 6 años</b>			Al igual que el anterior, se evidencia un aumento brusco en el año 2006, después del cual mantiene la tendencia a disminuir.

<b>Tasas de mortalidad por cada 1 000 000 habitantes en las 4 provincias con mayor densidad de casos</b>			La provincia con mayor tasa de mortalidad es Guayas; sin embargo, en el 2018 la tasa de los Ríos iguala al Guayas.
--	--	--	--

