

MEJORA PRONOSTICA DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE ASOCIADA A ENFERMEDAD POR HIV/SIDA TRATADOS CON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA

JAIME L. WAISMAN, DOMINGO J. PALMERO, FEDERICO A. ALBERTI,
JOSÉ L. GÜEMES GURTUBAY, JOSÉ L. FRANCOS, RICARDO NEGRONI

Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

Resumen Se realizó el estudio prospectivo de una cohorte de pacientes asistidos en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F.J.Muñiz, con el objeto de determinar la utilidad de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) implementada luego de la negativización de la baciloscopia (1 a 3 meses) en la mejoría de la supervivencia de pacientes con tuberculosis multirresistente (TBMR) asociada al SIDA. La cohorte fue establecida desde junio de 1997 hasta febrero de 1999, con un grupo control pre-HAART. Los pacientes fueron seguidos hasta junio de 2000. Cuarenta y ocho enfermos que recibieron el HAART desde la negativización bacteriológica tuvieron 31.2% de mortalidad y un tiempo de supervivencia, en los pacientes fallecidos, de 15.8 ± 8.5 meses. A partir de recuentos iniciales de linfocitos T CD4+ de 40.1 ± 30.2 / μ L, finalizaron el período de observación con recuentos de 140.4 ± 70.04 / μ L y un 79.1% de ellos con cargas virales indetectables. En los 43 integrantes del grupo control, la mortalidad global fue del 90.7% con un tiempo medio de supervivencia de los fallecidos de 8.95 ± 3.72 meses. Se concluye que la administración precoz de la terapia antirretroviral, junto con el tratamiento de la TBMR y otras enfermedades asociadas, representa un enfoque útil para obtener una mayor y mejor supervivencia en estos pacientes severamente inmunodeprimidos.

Palabras clave: tuberculosis multirresistente, terapia antirretroviral, HAART, SIDA

Abstract *Improved outcome in HIV/AIDS related multidrug-resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy.* A prospective cohort study was carried out in patients assisted in the F. J. Muñiz Infectious Disease Hospital, with the aim of determining the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART) implemented as soon as the sputum smear microscopy became negative (1 to 3 months) in the survival improvement of HIV/AIDS related multidrug-resistant tuberculosis patients. The cohort was recruited from June 1997 to February 1999 and compared with a pre-HAART control group that consisted of 43 patients. The follow-up of the patients was terminated June 2000. A total of 48 patients who received HAART precociously were included. The mortality rate in this group was 31.2% and the survival time of deceased patients 15.8 ± 8.5 months. The T lymphocytes CD4+ count was initially 40.1 ± 30.2 / μ L, while at the end of the observation period it was 140.4 ± 73.04 / μ L and 79.1% of these patients presented undetectable viral load. In the control group the overall mortality was 90.7% and the survival time of deceased patients 8.95 ± 3.72 months. We conclude that the early anti-retroviral therapy, together with the treatment of the multidrug-resistant tuberculosis and of other AIDS associated diseases represent a useful approach to achieve a longer and better survival in these severely immunodepressed patients.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, anti-retroviral therapy, HAART, AIDS

La tuberculosis multirresistente (TBMR) en pacientes con enfermedad por HIV/SIDA presentó una alta mortalidad dentro de los cuatro primeros meses de diagnosticada en los brotes detectados en Florida y Nueva York entre 1988 y 1991¹. En el Hospital F. J. Muñiz se han estudiado retrospectivamente casos de TBMR entre pa-

cientes con HIV/SIDA desde 1992, que marcaron el inicio de una epidemia que tuvo su acmé en los años 1995, 96 y 97. La mortalidad inicial fue de alrededor del 90%, pero con un diagnóstico rápido a través del método radioisotópico (BACTEC 460 TB), el adecuado tratamiento antituberculoso con drogas de segunda línea y el aislamiento de los pacientes, la mortalidad disminuyó considerablemente^{2,3}. No obstante esa disminución en la mortalidad inicial, el tiempo de supervivencia de los pacientes se mantuvo por debajo de un año debido a la aparición de otras comorbilidades y al mismo SIDA. A esto debe sumarse el retardo en el comienzo de la terapia antirretroviral, que no se acostumbraba administrar

Recibido: 23-VII-2001

Aceptado: 14-IX-2001

Dirección postal: Dr. Domingo J. Palermo, N. Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4432-6569

e-mail: djpalmero@intramed.net.ar

conjuntamente con el tratamiento antituberculoso al momento del inicio de este trabajo.

La mortalidad por SIDA en los países desarrollados ha disminuido sustancialmente a partir de 1996 debido a varios factores: una mejoría de la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas, el mejor cuidado de la salud de estos pacientes. Pero el factor de mayor influencia en la tendencia descrita ha sido la expansión del uso de potentes combinaciones de 3 o más drogas de las siguientes clases: inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de la retrotranscriptasa. Estas incluyen los análogos nucleosídicos (NRTI: *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*) y no nucleosídicos (NNRTI: *non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*). Esta terapia fue denominada HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*)⁴.

Con la introducción y el amplio uso en Argentina a partir de 1997 de los IP y los NNRTI, el empleo del HAART se asoció a una mayor supervivencia, con una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad por HIV/SIDA, tal como ha sido descrito en los ensayos internacionales⁵⁻⁸.

Inspirados en los lineamientos del CDC (Atlanta, EE.UU.) para el tratamiento de la tuberculosis (TB) susceptible a las drogas en pacientes HIV/SIDA⁹, comenzamos un protocolo de implementación precoz del HAART (iniciado luego de la negativización de la baciloscopia del esputo) en los pacientes con enfermedad por HIV/SIDA con TBMR internados en el pabellón de aislamiento (sala 19) del Hospital F.J. Muñiz.

El objetivo de este estudio fue determinar la influencia del HAART en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida de los pacientes con TBMR asociada a HIV/SIDA asistidos en la Sala 19 del Hospital F.J. Muñiz.

Materiales y métodos

Diseño del estudio: de cohorte, prospectivo, con un grupo control pre-HAART.

Pacientes: De un total de 141 pacientes internados en la sala de aislamiento para TBMR/SIDA del Hospital F. J. Muñiz entre el 1/6/1997 y el 28/2/1999, 54 enfermos de ambos sexos ingresaron en el protocolo HAART precoz, finalizando el estudio 48 (grupo HAART), 73 pacientes fallecieron sin negativizar su baciloscopia o por otras comorbilidades antes de poder iniciar el HAART, y 14 abandonaron el hospital. El período de seguimiento se extendió hasta el 30/6/2000.

Los criterios de inclusión en el grupo HAART fueron: a) edad mayor de 18 años, ambos sexos, b) seropositividad para el HIV1 (ELISA confirmado por *Western Blott*), c) carga viral mayor de 10000 copias/mL, d) enfermedad por tuberculosis multirresistente con esputo positivo (*Mycobacterium tuberculosis* resistente al menos a isoniácida y rifampicina determinadas por BACTEC 460 TB confirmado por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset¹⁰), e) transaminasas por debajo del triple de los valores máximos normales, hemoglobulinemia por encima de 10 g/dL, neutrófilos por encima de 1000/ μ L, plaquetas por encima de 70000/ μ L, f) aceptación del paciente de la terapia antirretroviral.

Los pacientes fueron excluidos del grupo HAART en caso de no cumplir con los criterios de admisión, por decisión propia y por embarazo.

Con el propósito de comparar el análisis de supervivencia de la cohorte, fue constituido retrospectivamente un grupo control de 43 pacientes (de un total de 117 admisiones durante ese período) pareados por sexo y edad e internados en el mismo servicio entre el 1/6/95 y el 31/12/96 (grupo pre-HAART), con un seguimiento de supervivencia equivalente al del grupo HAART. La selección de controles tuvo en cuenta la negativización bacteriológica de su TBMR y la ausencia de tratamiento HAART. El tiempo de supervivencia en ambos grupos fue medido a partir del comienzo del tratamiento de su TBMR.

Patrones de resistencia: de un total de 97 pacientes (grupos HAART y pre-HAART), 85 de ellos (87.6%) presentaron aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a seis drogas (isoniácida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomina y kanamicina); 8 (8.3%) fueron resistentes a 5 drogas y 4 casos (4.1%) lo fueron a menos de 5 drogas, incluyendo siempre isoniácida y rifampicina.

Tratamiento: la TBMR fue tratada con asociaciones de 3 o 4 de las siguientes drogas según los patrones de sensibilidad: cicloserina (15 mg/kg/d), protionamida (15 mg/kg/d), ofloxacina (10 mg/kg/d), PAS (200 mg/kg/d), clofazimina (100 mg/d) y estreptomina o etambutol en dosis convencionales en los casos en que resultaron útiles. El esquema más utilizado de tratamiento fue: cicloserina + protionamida + PAS + ofloxacina. El HAART fue implementado con dos NRTI, principalmente zidovudina 600 mg/d junto con 3TC (300 mg/d) o este último junto con d4T (80 mg/d), asociados a un IP (indinavir: 2400 mg/d, nelfinavir: 2250 mg/d o ritonavir: 1200 mg/d). En casos de toxicidad, intolerancia o previo uso continuado, el IP fue cambiado por el NNRTI nevirapina (400 mg/d como dosis final). La eficacia del HAART fue medida como el porcentaje de cargas virales por debajo de los niveles de detección obtenidas. Otras enfermedades asociadas al SIDA (toxoplasmosis, criptococosis, herpes, etc) recibieron terapia convencional.

Evaluación: Los pacientes fueron evaluados inicialmente y luego en forma mensual, clínicamente (usando el *performance status* de Karnofsky¹¹) y con análisis de rutina, Rx de tórax, baciloscopia de esputo y cultivo. La carga viral (*NASBA-Organon* hasta 1998, luego *b-DNA-Chiron* 2.0 y 3.0) y recuento de CD4+ (Citometría de flujo: *Cytoron Absolute*, *Ortho Diagnostic Systems*) fueron realizados inicialmente y luego cada tres meses. Luego del alta hospitalaria, la atención médica fue continuada a través del consultorio externo anexo al servicio de internación.

El examen de esputo fue hecho quincenalmente previo a su negativización, luego mensualmente.

Ética: El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital F. J. Muñiz.

Análisis estadístico: Las diferencias entre variables cuantitativas fueron medidas a través del test "t" de Student y entre variables cualitativas a través del test del chi cuadrado. La curva de supervivencia fue realizada por el método del producto-límite de Kaplan-Meier con determinación de significación estadística a través del *log-rank* test. Los riesgos relativos ajustados para cada variable fueron obtenidos mediante el método de Cox. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó como *software* *CSS/Statistica 4.3*, 1993, *StatSoft*, Tulsa, EE.UU.

Resultados

Las principales características de ambos grupos estudiados (HAART y pre-HAART) cuando alcanzaron la

TABLA 1.- Principales características al momento de la negativización bacilosκόpica de los grupos Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) y pre-HAART

	HAART	Pre-HAART	Valor de p
Número*	48*	43	-
Edad (años)	31.3 ± 6.1	30.2 ± 5.9	N.S.
Sexo	Masc: 39 (81.2%)	Masc: 31 (72.1%)	N.S.
Adictos endovenosos	35 (72.9%)	34 (79.1%)	N.S.
Terapia antirretroviral previa	17 (35.4%)	6 (13.9%)	**
Performance status*** de 40 o menor	27 (56.2%)	31 (72.1%)	N.S.
Otras co-morbilidades****	22 (45.8%)	28 (65.1%)	N.S.
Recuento de linfocitos T CD4+	40.12 ± 32.22	31.25 ± 30.01	N.S.
Carga viral (log ₁₀)	5.09 ± 0.65	No determinada	-
Tiempo para negativizar la baciloscopia (meses)	1.83 ± 0.87	2.05 ± 0.65	N.S.

*De los 54 pacientes incluidos originalmente, 2 fueron excluidos por falta de adherencia y 4 fueron perdidos.

**p= 0.03

*** Referencia 11.

****Candidiasis orofaríngea, toxoplasmosis cerebral, retinitis por CMV, citomegalovirus esofágica, hepatitis B y/o C, herpes simple localizado o diseminado, herpes zóster, meningitis por criptococo, enfermedad por Mycobacterium avium diseminada, histoplasmosis, linfoma, sarcoma de Kaposi, sífilis, infección por Staphylococcus spp. metilino resistente.

negativización de su baciloscopia son mostradas en la Tabla 1.

Al final del período de observación, de los 54 pacientes iniciales del grupo HAART permanecían 48 bajo asistencia o fallecidos, 2 fueron excluidos por recaída de su TBMR (cultivos positivos) y/o falta de adherencia, y 4 fueron perdidos.

En el grupo HAART el tiempo promedio para alcanzar la negativización de la baciloscopia seriada del esputo fue de 1.83 ± 0.87 meses; en el grupo pre-HAART fue de 2.05 ± 0.65 meses (p=0.17).

En el grupo pre-HAART la mortalidad global fue de 39/43 (90.7%), el promedio de supervivencia desde el inicio del tratamiento por TBMR en los pacientes fallecidos fue de 8.95 ± 3.72 meses. Diecisiete pacientes (39.5%) de este grupo recibieron algún tipo de terapia antirretroviral (mono o biterapia) durante un mínimo de 6 meses, incluyendo a los cuatro sobrevivientes, bajo tratamiento HAART al cierre del estudio.

La mortalidad global en el grupo HAART al final del período de observación fue de 15/48 (31.2%), el promedio de supervivencia a partir de la iniciación del tratamiento en los pacientes fallecidos fue de 15.8 ± 8.5 meses, (diferencia entre las medias de supervivencia de ambos grupos: p=0.03).

El recuento inicial de linfocitos T CD4+ en el grupo HAART fue de 40.12/μL ± 30.22. Al final del seguimiento era de 140.45/μL ± 73.42 (p<0.0001). El log₁₀ promedio de la carga viral inicial del grupo HAART fue de 5.09 ± 0.65; al final del período de observación fue indetectable en 38 pacientes (79.1%).

La curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier en los grupos HAART y pre-HAART se muestran en la Figura 1.

En el análisis comparativo de diferentes variables probablemente relacionadas con la supervivencia de los 91 pacientes de ambos grupos estudiados, el análisis multivariado mostró significación estadística para las variables "antecedentes de terapia antirretroviral previa" (RR= 0.13; 95% IC=0.04-0.36; p=0.016) e "inclusión en el tratamiento HAART" (RR= 0.15; IC 95%= 0.07-

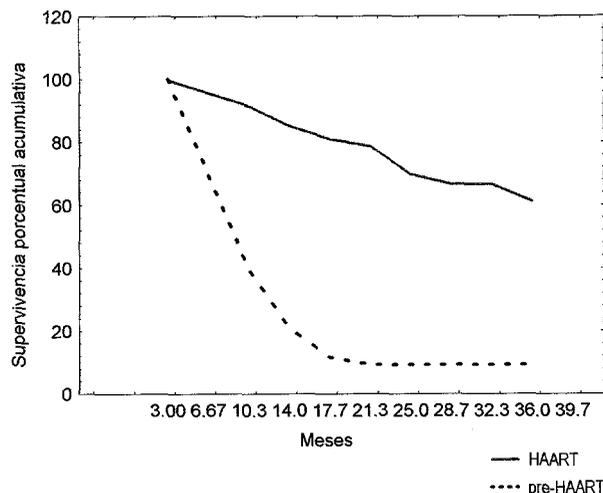


Fig. 1.- Análisis de supervivencia (%) de Kaplan-Meier en los grupos HAART (n=48) y pre-HAART (n=43) (log rank test: p< 0.0001).

0.31; $p=0.006$), mientras que "otras enfermedades asociadas" (RR= 1.51; IC 95%=0.86-2.66; $p= 0.22$) y "Karnofsky mayor de 40" (RR=0.98; IC 95% = 0.96-1.00; $p=0.114$) no fueron estadísticamente significativas. Las dos últimas variables fueron consideradas en el momento de la negativización de la baciloscopia.

Para junio de 2000, cuando el seguimiento de los pacientes fue cerrado, 25 (75.7%) de los 33 sobrevivientes, todos ellos en tratamiento HAART, tenían un índice de Karnofsky de 90 (capaz de actividad normal con signos o síntomas menores de enfermedad).

En 9 pacientes se detectaron efectos colaterales graves que obligaron a cambiar el esquema terapéutico, éstos fueron: leucopenia o neutropenia (4 casos), hepatotoxicidad (3) y cólico renal (1).

Discusión

Han sido identificados brotes de TBMR entre pacientes con SIDA en Florida y Nueva York desde 1988, con una alta mortalidad¹. En la investigación del CDC acerca de 8 brotes geográficamente diseminados de TBMR en pacientes con SIDA, la mortalidad global excedió el 70%, con un tiempo de supervivencia de 4 a 16 semanas posteriores al diagnóstico¹². Posteriormente, se demostró que con una adecuada terapia antituberculosa con drogas alternativas, la supervivencia mejoraba^{3, 13, 14}.

En Argentina han sido identificados varios brotes nosocomiales de TBMR¹⁵, el de mayor importancia cuantitativa fue el del Hospital Muñiz, con 700 casos diagnosticados bacteriológicamente desde 1992 hasta 1999. La mortalidad de los primeros años del brote fue de alrededor del 90%. Frecuentemente, el diagnóstico de TBMR se obtenía luego de la muerte de los pacientes a causa del uso de los medios de cultivo y pruebas de sensibilidad tradicionales que requieren entre 45 y 60 días para obtener resultados¹⁶. En 1995 fue abierta en el hospital una unidad de aislamiento para pacientes con TBMR y SIDA (Sala 19); fueron importadas drogas de segunda línea como PAS, cicloserina y protionamida a través del Programa de Control de la Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires, el que también proveyó al hospital de un aparato para diagnóstico radioisotópico rápido de multirresistencia (BACTEC 460 TB).

Aun con el diagnóstico rápido (15 días) y con un tratamiento con drogas de segunda línea eficaces, la expectativa de vida de estos pacientes permaneció baja (el tiempo promedio de supervivencia de los pacientes fallecidos del grupo pre-HAART fue de 8.95 ± 3.72 meses). En el grupo HAART se observó una diferencia significativa ($p=0.03$) en el tiempo promedio de supervivencia, inclusive el de los pacientes fallecidos (15.8 ± 8.54 meses). Este hallazgo está probablemente en relación con el uso de potentes combinaciones de drogas antirretrovirales.

Palella y col.⁶ mostraron en su estudio una marcada disminución en la mortalidad de pacientes gravemente inmunodeprimidos por el SIDA entre los años 1996 y 1997, coincidiendo con el uso extenso de la terapia antirretroviral y especialmente con los regímenes que incluían IP, denominados HAART (de 2% a mediados de 1995 a un 82% para junio de 1997).

En nuestro hospital, al comienzo de este estudio, no era prescrita habitualmente la terapia antirretroviral a los pacientes con TBMR y HIV/SIDA, que presentaban recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de $100/\mu\text{L}$ y una escasa expectativa de vida. Los IP fueron provistos por el Ministerio de Salud Pública a partir de 1997.

A partir de junio de 1997 comenzamos a prescribir el HAART de modo protocolizado en este grupo de enfermos tan pronto como la baciloscopia seriada del esputo fuera negativa, esto significa entre 1 y 3 meses después del comienzo de la administración del tratamiento antituberculoso.

Este intervalo de tiempo sirvió para mejorar la condición clínica de los pacientes -mejoría paralela al control de su TBMR diseminada- y para establecer la tolerancia a ese tratamiento y el de otras co-morbilidades halladas, en un intento de diferenciar toxicidades de las de la terapia antirretroviral que iniciarían *a posteriori*. Una demora mayor en la iniciación del HAART resultaba excesiva, considerando el tiempo de supervivencia de los pacientes pre-HAART con TBMR.

Se utilizó como terapia inicial la asociación de probada eficacia del IP indinavir con dos NRTI, como la zidovudina y el 3 TC^{17,18}.

Las principales características de ambos grupos estudiados fueron similares: adultos jóvenes, predominio masculino, alta frecuencia de adictos a drogas por vía endovenosa, proporción de enfermedades asociadas, bajo *performance status* y recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de $100/\mu\text{L}$ en la mayoría de los casos. Solamente el antecedente de terapia antirretroviral con zidovudina, o asociaciones de dos o más drogas fue más frecuente en el grupo HAART (de conformación más reciente que el pre-HAART) dada la mayor utilización de antirretrovirales en los últimos años en Argentina.

El análisis multivariado mostró un significativo aumento de la supervivencia asociado a la terapia antirretroviral, subrayando la importancia de este factor, especialmente el HAART en promover la supervivencia en el grupo de pacientes estudiados.

La mortalidad a largo del tiempo es dramáticamente diferente en ambos grupos, tal como lo muestra la curva de Kaplan-Meier. Varios estudios europeos y norteamericanos correlacionan la tendencia decreciente de la mortalidad por HIV/SIDA con la aparición de la terapia antirretroviral de alta eficacia⁴⁻⁸. De una supervivencia inferior al año desde el inicio del tratamiento de la TBMR, como se muestra en este trabajo en el grupo

pre-HAART, hemos sido testigos del cambio radical que implicó el HAART en el pronóstico vital de nuestros pacientes con TBMR asociada a HIV/SIDA. Al final del período de observación (36 meses) el 68.5% de los pacientes en el grupo HAART estaban con vida y una importante proporción de ellos (75.7% con Karnofsky de 90) desarrollaba actividades en forma prácticamente normal contra el 9.3% de los enfermos del grupo pre-HAART.

La eficacia del HAART en los pacientes estudiados quedó demostrada por la proporción de enfermos con carga viral debajo de los niveles detectables (79.1%) y el incremento significativo de sus recuentos de linfocitos T CD4+.

Respecto de la toxicidad por la terapia antirretroviral, debemos considerar que resulta difícil establecer una causalidad, dado el alto número de drogas que son administradas: 3 o 4 medicamentos para la TBMR, profilaxis del *Pneumocistis* con trimetoprima-sulfa, además del tratamiento de otras co-morbilidades como candidiasis, herpes, citomegalovirus, toxoplasmosis o criptococosis. Con estas salvedades, consideramos que existió toxicidad severa (que implicó cambios en el esquema antirretroviral) en 9 pacientes (18.7%), siendo la más frecuente la leucopenia atribuida a la zidovudina.

En conclusión, hemos observado una sustancial respuesta medida en términos virológicos (indetectabilidad de la carga viral), inmunológicos (incremento en el recuento de CD4+) y de mejoría en la condición clínica de los pacientes estudiados con TBMR asociada a HIV/SIDA bajo tratamiento HAART, lo cual sugiere la eficacia de la implementación precoz del mismo en términos de supervivencia y calidad de vida.

Agradecimientos: Los autores manifiestan su agradecimiento a todos los trabajadores de la salud que, anónimamente trabajan con riesgo de sus vidas en la atención de estos pacientes. Agradecemos a los Dres. Enrique Blaksley y Claudio González por su asistencia estadística.

Bibliografía

- Centres for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV infected persons. Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-91.
- González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti F, Ambroggi, González Montaner PJ, Abbate E. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among AIDS patients in Buenos Aires, Argentina. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canadá, 1996; *Abstracts* Vol 2: 24 (Abstract We.B.304).
- Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA, Guemes Gurtubay JL, Francos JL. Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) AIDS related patients outcome improvement in Buenos Aires, Argentina. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 2000; *Abstracts* Vol 1: 84 (Abstract MoPeB2255).
- Fauci AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st. Century. *N Eng J Med* 1999; 341:1046-50.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352 : 1725-30.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
- Detels R, Muñoz A, McFarlane G et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* 1998; 280: 1497-503.
- Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis* 1999; 179: 717-20.
- Centres for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47 (No.RR-20): 25.
- Canetti G, Rist J, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux antibacillaires par la méthode de proportions: méthodologies, critères de résistance, résultats, interprétation. *Revue de Tuberc Neumol* 1963; 27: 217-72.
- Karnofsky DH, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: McLeod CM Ed, Evaluation of chemotherapeutic agents. New York; Columbia University Press 1949; 191-205.
- Jarvis WR. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Research in Microbiol* 1993; 144: 117-22.
- Turett GS, Telzak EE, Torian LV et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1238-44.
- Franzetti F, Gori A, Iemoli E et al. Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 553-60.
- Ritacco V, Reniero A, Di Leonardo M et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
- Metta H, Garone D, Villafañe F y col. Brote de tuberculosis multirresistente en un servicio de atención de SIDA *Rev Arg Infect* 1996; 9: 17-22.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cells count of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D et al. Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9.