

## =====**TRABAJOS DE REVISIÓN**=====

### ***NUEVO RETO MÉDICO. LA COINFECCIÓN SIDA-TUBERCULOSIS***

*Amed Ferrer Liranza<sup>1</sup> y Everardo Valdés Pacheco<sup>2</sup>*

**RESUMEN:** Se realiza una revisión bibliográfica del tema de la coinfección SIDA/tuberculosis, sobre el impacto que ha tenido epidemiológicamente esta asociación, así como las condiciones patogénicas que facilitan el proceso, los rasgos de la infección tuberculosa en los casos de SIDA, así como la profilaxis de la tuberculosis en los pacientes VIH positivos y el tratamiento de los coinfectados con algunas consideraciones sobre la quimiorresistencia a los fármacos antituberculosos.

**Descriptores DeCS:** INFECCIONES OPORTUNISTAS RELACIONADAS CON SIDA/quimioterapia; ISONIACIDA/uso terapéutico; TUBERCULOSIS/prevención & control; SEROPOSITIVIDAD PARA VIH.

La tuberculosis (TB), enfermedad conocida por el hombre desde hace siglos, y que en la última mitad del siglo XX, parecía que finalmente podría ser controlada, quizás no en muy lejano tiempo, ha tenido, a partir de la década de los años 80, un alza mundial, no esperada por los médicos.

En 1981 una nueva enfermedad denominada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se reconoce por primera

vez en los Estados Unidos de América;<sup>1</sup> 2 años más tarde, en 1983 fue identificado el agente causal de esta enfermedad, y fue un nuevo virus al que posteriormente se le designó con el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>2</sup> Unos años más tarde, en 1986, los centros para control de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, notificaron por primera vez en 33 años, un inusitado aumento de los casos de tuberculosis (TB) en dicho país, la cual

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Asistente del Policlínico Docente "19 de abril", Vedado, Ciudad de La Habana.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Medicina Interna. Asistente del Policlínico Docente "19 de abril", Vedado, Ciudad de La Habana.

se debía en gran parte a la epidemia de SIDA.<sup>3</sup>

Esta asociación SIDA-TB cambió el cuadro epidemiológico de esta última en el mundo, y la meta propuesta por la OMS de eliminar la TB para el año 2000 en los países industrializados, ha debido posponerse por lo menos algunos quinquenios más, debido al impacto de la epidemia del SIDA. Este impacto es más grave en los países en desarrollo, en los grupos minoritarios y en los desposeídos socialmente de los países desarrollados.<sup>4</sup>

En la actualidad, el VIH se ha diseminado por todo el mundo y a finales de 1993, el Programa Mundial del SIDA (PMS) de la OMS estimaba que el número de personas infectadas, superaba los 14 millones, divididos en 13 millones de adultos y 1 millón de niños.<sup>5</sup>

### ***Impacto de la asociación***

La OMS estima que desde el inicio de la epidemia del SIDA hasta mediados de 1993, el número de personas infectadas simultáneamente por VIH y *mycobacterium tuberculosis* en el mundo era de 5,1 millones, anticipando que en 1995 habría medio millón de casos con TB activa como consecuencia del VIH y en el año 2000 cerca de 1 millón.<sup>5</sup>

Hay países donde el impacto de esta asociación ha tenido consecuencias desastrosas, así en Haití, con la epidemia de SIDA, la tuberculosis ha aumentado a más del doble, y de 6 000 a 8 000 casos en 1982, en 1992 se elevó entre 12 000 y 15 000 enfermos.<sup>6</sup>

Se han realizado estudios que señalan que la probabilidad de un individuo infectado por VIH de contraer la infección tuberculosa al exponerse al bacilo es más alto que la de un individuo no infectado.

Asimismo, una vez contraída la infección tuberculosa, la probabilidad de desarrollar TB activa es más alta. En estos estudios se encontró que al menos el 50 % de los pacientes positivos al VIH que se expusieron al M. Tuberculoso contrajeron la infección y el 37 % desarrolló TB activa.<sup>7</sup> Sin embargo, en los casos no infectados por el VIH, menos del 10 % de las personas que se infectan por M. Tuberculosis desarrollan TB activa en lapsos que varían de 1 a 50 años.<sup>8-9</sup>

### ***Consideraciones patogénicas***

La biología molecular ha permitido demostrar la reinfección exógena y el desarrollo de TB activa en individuos que ya han padecido la enfermedad. Dichos estudios indican que estos pacientes no desarrollan inmunidad y por lo tanto sufren reinfección al exponerse de nuevo al bacilo tuberculoso.<sup>10</sup>

El VIH induce una inmunodeficiencia progresiva que favorece la reactividad de la TB en personas con infección tuberculosa latente y su progresión hacia la enfermedad en personas con primoinfección o reinfección tuberculosa.<sup>5</sup> Los pacientes con VIH y TB, desarrollan una TB bacilífera y contagiosa, por lo que aumentan los casos de TB en personas no infectadas por el VIH.<sup>5</sup>

Se ha formulado también la hipótesis según la cual el bacilo tuberculoso podría estimular la replicación del VIH, pues se ha observado que esta micobacteria activa la expresión del VIH in vitro.<sup>11</sup>

### ***Análisis de la coinfección***

El análisis de la coinfección podemos hacerlo desde 3 puntos de vista.<sup>4</sup>

1. La frecuencia de la infección por VIH en pacientes diagnosticados con tuberculosis activa por primera vez.
2. La frecuencia de TB en los casos de SIDA.
3. La reactividad al PPD (*Purified Protein Derivate* o tuberculina) en la población infectada por el VIH.
4. Imágenes radiológicas poco características.

En el primer caso, el aumento de la prevalencia de infección por VIH en pacientes tuberculosos en los últimos años se ha detectado en varios países.<sup>12-15</sup> En el segundo podemos decir que la prevalencia es más alta en los países con elevada frecuencia de infección tuberculosa.<sup>16-19</sup> En el caso de la reactividad al PPD, esta está determinada por 2 factores, la infección previa por el bacilo, y por la integridad de la inmunidad celular del individuo; en estudios que incluyen solamente pacientes asintomáticos, se han estimado prevalencias altas de reactividad al PPD relacionadas con la prevalencia de la infección TB en la población estudiada.<sup>20-22</sup>

### ***Rasgos diferenciales de la TB en los casos coinfectados***

La tuberculosis en los casos positivos al VIH, tiene sus características individuales.<sup>5</sup>

1. Una mayor dificultad en diagnosticarla, debido a la presencia de formas inespecíficas o atípicas (con la aparición de formas extrapulmonares y diseminadas).
2. Un menor número de resultados positivos en la baciloscopia y estudio por cultivo del esputo.
3. La atenuación o desaparición de la reacción cutánea (PPD).

La localización extrapulmonar (miliar, linfática, en el sistema nervioso central, tejidos blandos, médula ósea, tracto genitourinario, hígado y sangre), es de un 15 % en pacientes no infectados por VIH, sin embargo, en los infectados sintomáticos es del 20 al 40 % más en el 70 % en los pacientes con SIDA, e incluso en el 71 % de los pulmonares, se ha visto localización extrapulmonar.<sup>23-24</sup> También se ha encontrado que el frotis del esputo tiene una sensibilidad más baja en pacientes tuberculosos infectados por VIH.<sup>25</sup> La radiografía de tórax es atípica y presenta infiltrados difusos intersticiales en los lóbulos inferiores con afectación de ganglios axilares y paratraqueales y derrame pleural.<sup>23,26</sup>

La frecuencia de TB más elevada en series de autopsias, indican que probablemente en un número considerable de casos con TB activa y SIDA, no se realiza el diagnóstico de TB, mientras viva el paciente.<sup>4</sup>

En relación con la tasa de mortalidad, se ha estimado en estos casos de TB activa en sujetos infectados por VIH, que es de 2,4 a 19 veces más alta que en los no infectados.<sup>27-29</sup> Se calcula que estos pacientes recaen con una frecuencia de 3,7 a 13 veces más que los no infectados. Este tipo de pacientes se recomienda que han de ser diagnosticados con métodos invasivos (médula ósea, ganglios, líquido cefalorraquídeo y sangre).<sup>25</sup>

### ***Profilaxis de la infección tuberculosa***

La utilización rutinaria de la quimioprofilaxis con isoniacida, depende de varios factores; el primero se refiere a la diferenciación entre reinfección o reactivación

e infección latente. La quimioprofilaxis es útil cuando se trate de la reactivación de una infección latente. La prevención en estos casos fundamenta la recomendación de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) de administrar quimioprofilaxis a todos los pacientes en riesgo que vivan en zonas de alto riesgo de TB; es necesario evaluar la situación epidemiológica local.<sup>4</sup> Una vez demostrada la eficacia de la quimioprofilaxis antituberculosa en estudios de seguimiento a largo plazo, será necesario evaluar la relación costo-beneficio de su administración y la factibilidad de programas comunitarios;<sup>30</sup> aunque queremos señalar que algunos autores han observado que la tasa de incidencia activa de TB, aumenta en el intervalo posterior a la profilaxis,<sup>31</sup> considerando otros que la administración prolongada de quimioterapia antituberculosa es innecesaria.<sup>30,32</sup>

En el caso de nuestro continente, la OPS está recomendando la administración de la quimioprofilaxis con isoniacida a todos los sujetos positivos al VIH, independientemente del resultado del PPD, que vivan en regiones de alta endemia de TB.<sup>33</sup> A los que vivan en regiones de baja endemicidad de TB, se recomienda la quimioprofilaxis, de acuerdo con el resultado del PPD.<sup>34</sup>

### ***Resistencia a la terapéutica y reacciones adversas***

Otro problema que tenemos que enfrentar en estos pacientes coinfectados SIDA-TB, es la aparición en ellos de cepas multirresistentes; así se ha reportado el 3,3 % de cepas resistentes a la isoniacida y la rifampicina.<sup>35</sup> En New York se presentó un estudio de estos pacientes coinfectados en

el que el 32 % de las cepas de *mycobacterium tuberculosis* eran resistentes a 3 fármacos;<sup>36</sup> y se añade a este problema de la quimiorresistencia el de un aumento de las reacciones adversas en estos pacientes, así Kiruga en 105 enfermos coinfectados, encontró reacciones adversas 5 veces más frecuentes,<sup>27</sup> hecho también encontrado por otros autores.<sup>30</sup>

### ***Consideraciones finales***

La coinfección VIH-tuberculosis ha creado un problema en el mundo actual para el control y erradicación de esta última, hecho en el que los organismos de salud internacionales venían pensando como posible en los últimos años, pero la asociación a la actual epidemia de SIDA y el incremento mundial que ha tenido la tuberculosis, ha puesto en duda la posibilidad de un control de la enfermedad tuberculosa.

En Cuba, no tenemos como un relevante problema de salud al SIDA, dada la política de salud de internamiento en sanatorios, que se tenía con todos los casos VIH positivos. Sin embargo, con la nueva forma de seguimiento ambulatorio de estos pacientes, y la incorporación de éstos a sus hogares y centros laborales, los médicos internistas junto a los médicos de la familia, pasamos a tener una participación activa en el seguimiento y control de estos enfermos.

La tuberculosis en nuestro país ha dejado de ser una enfermedad frecuente desde hace varios años, sin embargo, últimamente ha tenido cierto incremento.

La tenencia entre los pacientes de las áreas de salud, de portadores del VIH en seguimiento ambulatorio, debe alertarnos en la vigilancia epidemiológica de estos pacientes; se debe tener un conocimiento del estado epidemiológico de

la tuberculosis en el área y recomendar, en caso necesario, el tratamiento profiláctico con isoniácida para los portadores del VIH; se debe vigilar estrechamente el estado de salud de éstos y recordar

en todo momento que son altamente susceptibles a la infección del bacilo tuberculoso, e igualmente tener en cuenta la atipicidad de la presentación de la tuberculosis en estos casos.

**SUMMARY:** A bibliographic review is made on the topic of AIDS/tuberculosis coinfection, the epidemiological impact of this association, the pathogenic conditions facilitating this process, the characteristics of tuberculosis infection in AIDS patients, as well as on the prophylaxis of tuberculosis in HIV positive patients and the treatment of those coinfecting. Some considerations are made on the chemoresistance to antituberculosis drugs.

Subject headings: AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS/drug therapy; ISONIAZID/therapeutic use; TUBERCULOSIS/prevention & control; HIV SEROPOSITIVITY.

### **Referencias bibliográficas**

1. Center for Disease Central. Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). MMWR 1982;31:507-13.
2. Barro-Sinoussi F, Charman JC, Roy F. Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency virus (AIDS). Science 1983;220:868-71.
3. US Public Health Service. Center for Disease Control. Tuberculosis, final date United States. 1986. MMWR 1988;36:817-20.
4. García García JL, Valdespino JL, García Sánchez MC, Salcedo R, Zacañas F, Sepúlveda J. Epidemiología del SIDA y la tuberculosis. Bol Of Sanit Panam 1994;116:546-65.
5. Zacañas F, González R, Cuchi P, Yañes A, Peruga A, Marín R, et al. El SIDA y la tuberculosis en América Latina y el Caribe. Bol Of Sanit Panam 1994;116:250-62.
6. Farmol P, Robin S, Remilgos SL. Tuberculosis poverty and complicity: Bosoni from rural Haiti. Sem Resp Infec 1991;6-14:254-260.
7. Delel S, Small P, Schector CB, Schoolank GK, Mc Adans RA, Phill D, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among person infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992;326:231-5.
8. Styble K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1980;20:1-63.
9. Constock CW, Livesai UT, Woospert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol 1974;99:131-8.
10. Small PM, Shater RW, Hopewell PC, Sing SP, Murphy MJ, Desmon E, et al. Exogenous infection with multidrug resistant mycobacterium tuberculosis in patient with advanced HIV infection. N Engl J Med 1993;328:1137-44.
11. Laderman M, George D, Zeichnev S, Alwine J, Toosi Z. Mycobacterium tuberculosis activates HIV infection. En: VIII International Conference of HIV AIDS/III STD World Congress. Amsterdam. The Netherlands. (abstract Po4 2154, July 1992).
12. Onofato IM, Mac Cray E. The field services branch prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinic in the United States. J Infect Dis 1992;165:87-92.
13. Valdespino JL, García García MC, Loo E, Garrido T, Morales D, Ortis R, et al. HIV-1 infection in Mexico through national sentinel surveillance system: An Update. En: VIII International Conference of AIDS/III STD World Congress. Amsterdam, The Netherlands. (Abstract PoC 4063, July 1992).
14. Malking JE, Yameolo M, Pratzus T, Rochereru AA, Agranat P, Ayareu T, et al. HIV infection a cohort of tuberculosis patients in Burkina Fasso: final results. En: VIII International Conference MB 3199, 1991).
15. Bopulileo P, Molina JM, Doco-Lecompte, Modar J. Role of HIV infection 168 patients with tuberculosis. En: International

- Conference of AIDS/II STD World Congress. Florence, Italy. Abstract WB 2303, 1991).
16. García ML, Valdespino JL, Blancarte L. TB and HIV/AIDS trund in Mexico. En: VIII International Conference of AIDS/III STD World Congress. Berlin, Germany. (Abstract PoB 094, July 1992).
  17. Cano DC, Villareal VC, Gómez CG, Ramírez CF, Becerra CG. La importancia de la tuberculosis en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. *Gaceta Med Mex* 1991;127:137-42.
  18. Romo J, Salido F. The difficult diagnosis of tuberculosis in AIDS patients. En: VIII International Conference on AIDS/III STD World Congress. Amsterdam, The Netherlands. (Abstract PoB 094, July 1992).
  19. Jesurum J, Angeles A, Fesman N. Comparative demographic and autopsy findings in acquired immunodeficiency syndrome in two Mexican populations. *J Acquir Immunodefic Syndr* 1990;3:579-83.
  20. Canesa PM, Torraca A, Mattei G. Intradermoreacciones alla Mantoux e popolazione linfocitaxie in sogllety HIV seropositive asintomatici. *Med Riv Emi* 1990;10:394-6.
  21. García ML, Valdespino JL, García Sancho C. Prevalence of PPD in HIV positive underestimate of mycobacterium tuberculosis infection. En: IX International Conference of AIDS/IVth World Congress. Berlin, Germany. (Abstract Po-C04-2630,1983).
  22. Graham NMH, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzor T, Scavoti J, et al. Prevalence of tuberculin positive and skin test energy in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug user. *JAMA* 1992;267:369-73.
  23. Suderam G, Mc Donald RJ, Moniatis T, et al. Tuberculosis as a manifestation of AIDS. *JAMA* 1986;256:362-6.
  24. Morais DC, Sions FS, Quinhoes EP, Ismael C, Eyes SW, Signovini D, et al. Tuberculosis in HIV infection patients from 1985 to 1989 at the national AIDS referal center-hugg, Rio de Janeiro, Brasil. En: VI international Conference of AIDS/I STD World Congress. San Francisco, California (Abstract 730,1990).
  25. Murray J, Felton CP, Saray SM. Pulmonary complication of AIDS report of a national heart lung and blood institute workshop. *N Engl J Med* 1984;310:1682-8.
  26. Neves D, Carvallo SR, Magarao SL, Miranda S, Guimares SP, Díaz Mc. Tuberculosis in HIV patients: Roengenological diagnosis and localization findings in 182 cases. En: VIII International Conference on AIDS/III STD World Congress. Amsterdam, The Netherlands. (Abstract PoB 3089, July 1992).
  27. Kibugs DK, Gathus S. A study of HIV infection is associated with tuberculosis as seen infection disease hospital (IDH) in Nairobi. En: VI International Conference of AIDS/I STD World Congress. San Francisco, California (Abstract ThB 489,1990).
  28. Yeso G, Gnaore G, Sassan M, Ackdh A, Sidibe K, Braun M, et al. Prospective study of a pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2 infection. En VII International Conference of AIDS/II STD World Congress. Florence, Italy. (Abstract MB 2540, 1990).
  29. Stroneburner R, Caroché E, Prevots R, Sighn T, Blum S, Terry P. et al. Survival in cohort of HIV infection tuberculosis patient in New York city. Implication for the expansion of AIDS case definition. *Arch Intern Med* 1992;152:2033-7.
  30. Aisu T, Raviglioni Mc Van Praag T. Prevention chemotherapy (PT) for HIV associated to brucelosis in Uganda: a feasibility study. En: IXth international Conference of AIDS/IV STD World Congress. Berlin, Germany. (Abstract WS-B09-3, June 1993).
  31. Sckool B, Selwin PA, Alcabes P, Schoenbaun E, Klein R, Friedland G. High risk of active tuberculosis in HIV positive energetic drug injector: Effectiveness of isoniazid prophylaxis in tuberculin reactor. En: VIII International Conference of AIDS/III STD World Congress. Amsterdam. The Netherlands. (Abstract Tu C 0567. July 1992).
  32. Schuuman B, Bergman P, Gruenews T, Fehpebach y Ruf B. Acute and long term efficacy of antituberculous standard treatment in HIV seropositive patient: Evidence that maintenance treatment may not be necessary. En: VIII International Conferences of AIDS/ III Sid World Congress. Amsterdam, The Netherlands. (Abstract PoB 3347, July 1992).
  33. Center for Disease Control. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infections: recommendation of the advisory committee for the elimination of tuberculosis. (ACET). *MMWR* 1989;38:236-8, 243-50.
  34. OPS, OMS. Program regional de SIDA y ETS. Asociacion VIH y tuberculosis. Guía técnica. Washintong, DC: OPS/OMS; 1992.
  35. Douley S, Eplin B, Peasson B. Multidrug resistant nosocomial tuberculosis outbreak in HIV-infected persons. En: VIII International Conference of AIDS/III STD World Congress. Amsterdam, The Netherlands. (Abstract PoB 3076, July 1992).

36. Fella P, Rivera P, Serkowitz K, Hale M, Ramos Z. Dramatic increase in case at three-drug resistant TB in a urban community hospital. En: VIII International Conference of AIDS/III STD World Congress. (Abstract PoB 3076, July 1992).

Recibido: 3 de diciembre de 1997. Aprobado: 21 de enero de 1998. Dr. *Everardo Valdés Pacheco*. Desagüe No. 656 (altos) entre Ayestarán y Almendares, Vedado, Ciudad de La Habana.