

Aspectos clínicos de la tuberculosis en el paciente con SIDA. Revisión bibliográfica.

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO-QUIRÚRGICO CMDTE FAUSTINO PÉREZ HERNÁNDEZ. MATANZAS.

Revista Médica Electrónica 2009; 31 (5)

Aspectos clínicos de la tuberculosis en el paciente con SIDA. Revisión bibliográfica.
Clinical aspects of tuberculosis in patients with AIDS. Bibliographic review.

AUTORES:

Dra. María del Carmen Álvarez Escobar. (1)

E-mail: <mailto:mariac.mtz@infomed.sld.cu>

Dra. Arnella Torres Álvarez. (2)

Dra. Arling Yuliett Torres Álvarez. (3)

Dr. José Alberto Alfonso de León. (4)

Dr. Héctor Lima Gutiérrez. (5)

1)Especialista de II Grado en Medicina Interna Profesor Instructor. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Cmdte Faustino Pérez Hernández.Matanzas.

2)Especialista de I Grado Medicina General Integral. Residente de II año Medicina Interna Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Cmdte Faustino Pérez Hernández.Matanzas.

3) Residente de I año Medicina General Integral. Policlínico Universitario Samuel Fernández Matanzas.

4)Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Máster en Infectología. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Cmdte Faustino Pérez Hernández. Matanzas.

5)Especialista de I Grado en Geriátría. Máster en Longevidad Satisfactoria. Hospital Clínico-Quirúrgico Universitario Cmdte Faustino Pérez Hernández. Matanzas

RESUMEN

La pandemia global del VIH ha representado un inmenso desafío al diagnóstico, tratamiento, y prevención de la tuberculosis- la principal causa de morbilidad y mortalidad entre personas que viven con el VIH/SIDA. Los elevados índices de mortalidad temprana documentados en personas con ambos padecimientos subrayan la necesidad de pruebas de diagnóstico rápidas y de tratamiento oportuno por la atipicidad de su presentación , la presencia en algunos pacientes del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune al comienzo de la terapia antirretroviral y el desarrollo de diferentes grados de resistencia a las drogas tuberculostáticos.

DeCS

VIH

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/epidemiología

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/etiología

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/mortalidad

TUBERCULOSIS/diagnóstico

TUBERCULOSIS/terapia

TUBERCULOSIS/prevenición&control

TUBERCULOSIS/complicaciones

TUBERCULOSIS/mortalidad

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

ANTIBIÓTICOS ANTITUBERCULOSOS

RESISTENCIA A MEDICAMENTOS

HUMANOS

REVISIÓN

INTRODUCCIÓN

De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad. Las condiciones inherentes a esta enfermedad, como su cronicidad, su relación con las clases sociales más desprotegidas y su mal pronóstico en la mayoría de los casos confirieron, históricamente, a esta entidad una situación de angustia muy enraizada en la conciencia colectiva que se mitigó con el descubrimiento y la aplicación terapéutica de los fármacos antituberculosos.

DISCUSIÓN

La pandemia global del VIH ha representado un inmenso desafío al diagnóstico, tratamiento, y prevención de la tuberculosis la principal causa de morbilidad y mortalidad entre personas que viven con el VIH/SIDA(1). Así mismo, ha habido otros factores, como la desprotección social de algunos grupos marginales, la deficiente inspección de los programas terapéuticos y el elevado índice de incumplimiento en el tratamiento, que han contribuido a un aumento en las tasas de infección tuberculosa(2). También, hemos asistido a la aparición de resistencias a los tratamientos habituales(3). Todo ello ha suscitado una preocupación extrema en la vigilancia de la enfermedad.

Sin embargo, datos recientes sugieren que en el mundo la implementación del estudio de la tuberculosis en instituciones de atención al VIH es inaceptablemente baja (4). Un tercio de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y se producen unos tres millones de muertes anuales por esta enfermedad. Aunque la tuberculosis es una pandemia, su distribución mundial es muy desigual, siendo los países pobres o en vías de desarrollo los más afectados. (5)

Los elevados índices de mortalidad temprana documentados en personas con ambos padecimientos, el VIH y la tuberculosis subrayan la necesidad de pruebas de diagnóstico rápidas (6). Además, los elevados índices de tuberculosis bacilosκόpica negativa y extra pulmonar entre personas con VIH demandan pruebas más simples y sensitivas que puedan ser utilizadas en centros de salud. (7)

Entre los 9.2 millones de pacientes diagnosticados con tuberculosis en el 2006, alrededor de 700 000 (7.7 %) eran VIH positivos (5) con los índices más elevados de coinfección en el África sub-sahariana (4). La interrelación de estas dos enfermedades significa que la tuberculosis puede extenderse más rápidamente y recurrir con mayor frecuencia entre personas que viven con el VIH/SIDA. (8)

La tuberculosis se presenta de manera atípica en muchos casos, con ausencia de algunos de los signos y síntomas clásicos y un alto índice de tuberculosis extra pulmonar o pulmonar bacilosκόpica negativa. (9) La forma clínica predominante en los pacientes con cifras más altas de linfocitos CD4 es la pulmonar clásica, presentando fiebre, sudoración nocturna, tos productiva, pérdida de peso y radiología de tórax patológica con infiltrado –cavitación. Mientras que en los pacientes con infección por VIH avanzada y cifras menores de linfocitos CD4 son más frecuentes las localizaciones extra pulmonares (digestiva, poliadenopática, etc), las pulmonares con patrones radiológicos atípicos (miliar, adenopatías hiliares, etc.) y la negatividad de la tuberculina(10) y progresa de infección latente a activa más rápidamente en personas que viven con el VIH/SIDA que como lo hace en personas saludables e impulsa el curso natural de la enfermedad del VIH.(11) A pesar de la exigencia clara de estudiar la tuberculosis en personas que viven con el VIH/SIDA, existen aun muchos desafíos clínicos. Hay dos importantes intervenciones terapéuticas disponibles para enfrentar la incidencia de la tuberculosis entre personas con VIH: la terapia preventiva de isoniacida y la terapia antirretroviral. La terapia preventiva de isoniacida reduce los riesgos de tuberculosis en personas que viven con el VIH/SIDA en hasta el 62 % en pacientes con una prueba de piel de tuberculina positiva (12). Sin embargo, las preocupaciones sobre los estudios inadecuados de la tuberculosis antes de comenzar el tratamiento, con el consiguiente riesgo de monoterapia con isoniacida y resistencia, han limitado el auge de los programas de terapia preventiva de isoniacida. (13)

La terapia antirretroviral disminuye la incidencia de la tuberculosis en personas que viven con el VIH/SIDA en locaciones de recursos limitados (14). La recuperación del sistema inmunitario suele ser rápida en los adultos infectados por el VIH que empiezan a recibir tratamiento antiretrovirico (TAR) En ocasiones, dicha recuperación provoca la aparición de signos y síntomas clínicos de tuberculosis activa. Ello puede deberse a que los pacientes tuvieran una tuberculosis asintomática antes de iniciar el tratamiento antiretrovirico, o a que se haya reactivado una infección latente. El trastorno, que se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria suele producirse en los tres meses posteriores de comenzado el tratamiento (TAR). Puede aparecer al comienzo también del tratamiento en pacientes infectados por el VIH como el recrudecimiento de la tuberculosis que ya padecen y para lo cual están llevando tratamiento anti-tuberculoso, proceso similar a las bien documentadas reacciones paradójicas observadas en algunos pacientes no infectados por el VIH (15). El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria se asocia habitualmente a la tuberculosis, aunque también puede producirse con otros patógenos Aunque algunos pacientes con tuberculosis no diagnosticada presentan síndrome inflamatorio de reconstitución inmune cuando comienzan la terapia antirretroviral, éste resulta raramente fatal y puede ser tratado. (16)

Sin embargo, el síndrome puede provocar una morbilidad sustancial, por lo que el estudio de la tuberculosis es un componente integral de la valoración de los pacientes que comienzan la terapia antirretroviral. (15) Por tanto, el estudio de la tuberculosis sirve a dos propósitos fundamentales: para identificar a los pacientes con tuberculosis (detección de caso) y para excluir la tuberculosis activa de modo que los pacientes puedan comenzar sin peligro otros tratamientos.

Hasta hace 50 años no existían fármacos que curaran la tuberculosis. Actualmente se ha documentado la existencia de cepas resistentes a algún fármaco en todos los países estudiados y, lo que es más significativo, ya se conocen cepas del bacilo resistentes a todos los antituberculosos principales. (17)

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es producida por mutaciones cromosómicas aleatorias. Usualmente, los sitios de resistencia para fármacos individuales no están entrelazados por lo que la probabilidad de que se presenten espontáneamente cepas mutantes con resistencia a más de un fármaco es baja. Por tal motivo, los bacilos resistentes a un producto determinado pueden ser eliminados si se emplean 2 o más fármacos, pues es factible que al menos sea susceptible a uno de ellos. Además, se sabe que la incidencia de mutantes dentro de una población bacilar varía para los diferentes fármacos. (18)

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* puede ser primaria o secundaria también llamada adquirida. La primaria se define como aquella en la que se presentan cepas aisladas en pacientes que nunca antes han recibido tratamiento antituberculoso. La secundaria es la consecutiva a una quimioterapia incorrecta provocada por la utilización de un esquema terapéutico inicial erróneo, una indicación inadecuada de tratamiento de infección tuberculosa (quimioprofilaxis) al no descartar enfermedad activa, o un incumplimiento del tratamiento (19). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado una nueva terminología ante la dificultad de identificar cuando una resistencia es adquirida, y utiliza el término de "casos iniciales" para referirse a pacientes que nunca recibieron fármacos antituberculosos o que los tomaron previamente en un tiempo menor de un mes, y aplica el término de "casos previamente tratados" a los que se les administró la terapia al menos un mes. Ambos tipos de resistencia están incrementándose en los países industrializados. (5)

Existen diferentes tipos de resistencias. La tuberculosis resistente está relacionada con uno de los dos fármacos principales para el tratamiento de la TB y es la que adquiere la persona desde el principio de la infección. (20)

Un problema especial, por su gravedad y letalidad, lo constituye la aparición y extensión de tuberculosis originada por bacilos multirresistente. Se define como Tuberculosis Multirresistente (TB-MR) a aquella situación en la que existen cepas con resistencia a isoniacida y rifampicina, aunque haya o no resistencia a otros fármacos (5-20). A principios de la última década, los CDC investigaron brotes epidémicos de TB-MR en ocho hospitales y un centro penitenciario. En estos casos, el tratamiento puede variar considerablemente, tanto en tiempo (entre 18 y 24 meses) como en efectos secundarios, debido al uso de fármacos de segunda línea. Las tasas de tuberculosis multirresistente son altas en algunos países, sobre todo en la antigua Unión Soviética, y amenazan las estrategias de control de la tuberculosis. En cuanto a la transmisión de la TB-MR, esta se había constatado entre pacientes, de pacientes a personal hospitalario o funcionarios de prisión, y de pacientes a familiares (21). La combinación de la inmunodeficiencia y la resistencia a los agentes tuberculostáticos más eficaces (isoniacida y rifampicina) condiciona que el tratamiento sea difícil -sobre todo si se ve complicado con un diagnóstico tardío- y prolongado con largos períodos de ineficacia y alta mortalidad. Habitualmente, estos pacientes presentan formas clínicas que no suelen diferir de las mostradas en los sensibles al tratamiento presentadas, es decir coexisten manifestaciones pulmonares y extra pulmonares. Si bien los pacientes infectados por el VIH con TB-MR cursan con un elevado grado de inmunodeficiencia y recuento de subpoblaciones linfocitarias CD4 muy bajas que evolucionan con escasa respuesta al tratamiento y con una elevada mortalidad. (22)

El caso que ha generado mayor preocupación en las autoridades sanitarias es el de la TB extremadamente resistente (TB XDR). Se trata de una cepa que es resistente tanto a los fármacos de primera línea como a los de segunda. Los casos más extremos de TB XDR agotan todas las opciones terapéuticas y su letalidad está muy próxima al 100% de los casos diagnosticados. (23)

La TB XDR se ha encontrado, fundamentalmente, en personas con SIDA y ha generado mucho eco en los medios de comunicación desde su primer caso en Suráfrica en el año 2005. (24)

La aparición de la tuberculosis extremadamente farmacorresistente, particularmente en contextos en los que muchos pacientes tuberculosos están también infectados por el VIH, amenaza seriamente el control de la tuberculosis y confirma la necesidad urgente de fortalecer el control básico de la tuberculosis (25). Se trata de una cepa que es resistente tanto a los fármacos de primera línea como a los de segunda. En España, se han registrado 100 casos con un brote de TB XDR a 11 o 12 fármacos y se han producido en contextos de falta de higiene o higiene limitada. (24)

Cuba con patrones de incremento de la infección por el VIH y de desarrollo del SIDA diferente al resto de los países del tercer mundo no está exenta de esta problemática. El primer caso de tuberculosis asociada al VIH se reportó en mayo de 1992, tratándose de una tuberculosis pleural que se curó con la terapéutica impuesta (25). Con el surgimiento de nuevos casos se ha apreciado gran variabilidad en la expresión clínica de la

tuberculosis y en el estado inmunológico de los pacientes que desarrollan esta dolencia, hechos que en cierta medida se apartan de lo documentado en la literatura .(26)

Con el fin de responder adecuadamente a las dos epidemias y evitar una mayor resistencia a los fármacos, tanto en los programas de VIH como en los de tuberculosis deben considerarse prioritarias la atención y la prevención de ambas enfermedades. ONUSIDA, la iniciativa Alto a la tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueven, de manera concertada, la coordinación de las iniciativas mundiales de control de la tuberculosis en las personas que viven con el VIH (27). Por otro lado, la iniciativa Alto a la tuberculosis ha formado el Grupo de trabajo sobre TB/VIH, que formula políticas globales para el control del VIH relacionado con la tuberculosis, y aconseja a quienes luchan contra la tuberculosis y el VIH sobre la forma de trabajar conjuntamente. Estas iniciativas de asociación han conducido a la elaboración de políticas y directrices para hacer frente a la tuberculosis vinculada al VIH, y han inducido a que se hayan tomado importantes medidas en diversos países y organizaciones para la integración de sus respuestas al VIH y a la tuberculosis de las cuales nuestro país es participante activo La estrategia cubana de lucha contra el SIDA ha mostrada ser eficaz, en tanto se ha logrado disminuir el ritmo de propagación de la epidemia. El control de la epidemia alcanzado por nuestro país, las condiciones de vida y atención que gratuitamente reciben los pacientes y la prolongación de su promedio de vida después de diagnosticados, dan fe de ello.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Havlir DV, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Oportunidades y desafíos del cuidado del VIH cuando coinciden las epidemias del VIH y la tuberculosis. *JAMA*. 2008; 300: 423–30.
2. ONUSIDA. Reporte 2006 sobre la epidemia SIDA global: Una edición especial por el 10 mo aniversario de ONUSIDA. Nueva York: ONUSIDA; 2006.
3. García García ML. Apego al tratamiento y el desarrollo de farmacoresistencia. Limitaciones y necesidades para el desarrollo de estrategias para el control efectivo de la tuberculosis. México: Salud Pub; 2007
4. Sociedad Americana del Tórax. Control de la tuberculosis en los Estados Unidos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172: 1169–227.
5. OMS. El control-vigilancia, planificación, financiamiento de la tuberculosis global: reporte de la OMS 2008, documento WHO/HTM/TB/2008.393. Ginebra: OMS; 2008
6. Wood R, Middelkoop K, Myer L. La Tuberculosis no diagnosticada en una Comunidad con elevada prevalencia del VIH: Implicaciones para el Control de la Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 87–93.
7. Reid A, Scano F, Getahun H. Hacia el acceso universal al apoyo, cuidado, tratamiento y prevención del VIH: el papel de la colaboración tuberculosis/VIH. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:483–95.
8. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar bacilosκόpica negativa en personas con infección VIH o SIDA en lugares de recursos restringidos: información de cambios urgentes de política. *Lancet*. 2007; 369: 2042–9
9. Swaminathan S, Paramasivan CN, Kumar SR, Mohan V, Venkatesan P. La tuberculosis no reconocida en pacientes infectados con el VIH: el cultivo de esputo es una herramienta útil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 896–98.
10. Munsiff SS, Alpert PL , Gourevitch MN , Chang CJ, Klein RS. Un estudio prospectivo de la progresión de la tuberculosis y la enfermedad del VIH. *J Acquired Immune Deficit Synd Hum Retrovirol*. 1998; 19: 361–6
11. Chheng P, Tamhane A, Natpratan C. La tuberculosis pulmonar entre pacientes que asisten a un centro de conserjería y prueba confidencial voluntaria, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12: 54–62.
12. Mohammed A, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Estudio de la tuberculosis en adultos con infección avanzada del VIH anterior a la terapia preventiva. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8: 792–95
13. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Índices de fatalidad en casos de tuberculosis en poblaciones de alta prevalencia del VIH en el África subsahariana. *AIDS*.2001; 15: 143–52
14. Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune de la tuberculosis en países de recursos limitados. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10 : 946–53.
15. OMS. TB/HIV: a clinical manual. 2da ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2004.
16. WHO. A guideline for the programmatic management of Drug– resistant's tuberculosis. Geneva: World Health Organization;2006.
17. Kent JH. Epidemiología de la tuberculosis multirresistente. *Med Clin N Am*.1993;6: 1455-72
18. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *InfectDisClinNorthAm*. 2002;16: 73-105

19. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ. El impacto del virus de inmunodeficiencia humana sobre la respuesta al tratamiento e índice de recurrencia en pacientes tratados para la tuberculosis: seguimiento de dos años de un grupo en in Lusaka, Zambia. *J Trop Med Hig.* 1995; 98 : 9–21.
20. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1641-9.
21. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistance-bacilli. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 184-90.
22. Mariscal Méndez A, Ramírez Palacio CJ, González Sánchez I, Zenteno Cuevas R. Pobreza, resistencia a los medicamentos, diagnóstico, VIH/SIDA y su impacto en la evolución de la tuberculosis en México. *MedUNAB;* 2005; 6(12)
23. Day JH, Charalambous S, Fielding KL, Hayes RJ, Churchyard GJ, Grant AD. El estudio de la tuberculosis antes de iniciar la terapia preventiva con isoniacida entre trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica infectados con el VIH. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10: 523–9 .
24. García García ML. Apego al tratamiento y el desarrollo de la farmacoresistencia. Limitaciones y necesidades para el desarrollo de estrategias para el control efectivo de la tuberculosis. México: Salud Pública México; 2007
25. Torres R, Fiol J, Carreras L, Pérez J, Hernández O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis en Cuba. *Bol Ofic Sanit Panam.* 1995;119(1); 66-73
26. Lee MP, Chan JW, Ng KK, Li PC. Clinical manifestation of tuberculosis in HIV- infected patients. *Respirology.* 2000; 5(4)423-6.
27. OMS. The Stop TB strategy (documentoWHO/HTM/TB2006.368). Ginebra: Organización Mundial de la salud; 2006.

SUMMARY

HIV global pandemic has represented an immense challenge when diagnosing, treating and preventing tuberculosis- the main cause of morbidity and mortality among persons living with HIV/AIDS. The high indexes or early mortality documented in persons with both maladies states the necessity of fast diagnostic tests and opportune treatment because of the atypicality of their presentation, the presence of the immune reconstitution inflammatory syndrome at the beginning of the antirretroviral therapy, and the development of different resistance levels to antituberculosis drugs.

MeSH

HIV

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/epidemiology

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/etiology

ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/mortality

TUBERCULOSIS/diagnosis

TUBERCULOSIS/therapy

TUBERCULOSIS/prevention&control

TUBERCULOSIS/complications

TUBERCULOSIS/mortality

ANTIRETROVIRAL THERAPY, HIGHLY ACTIVE

IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME

ANTIBIOTICS, ANTITUBERCULAR

DRUG RESISTANCE

HUMANS

REVIEW

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Álvarez Escobar MC, Torres Álvarez A, Torres Álvarez AY, Alfonso de León JA, Lima Gutiérrez H. Aspectos clínicos de la tuberculosis en el paciente con SIDA. Revisión Bibliográfica. *Rev méd electrón[Seriada en línea]* 2009; 31(5). Disponible en URL:

<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202009/vol5%202009/tema17.htm>

fecha de acceso]

[consulta: