

El binomio SIDA-Tuberculosis

J. Sillero F. de Cañete

La tuberculosis ha quedado definitivamente incorporada como enfermedad oportunista que define SIDA en los VIH (+), tanto en sus localizaciones extrapulmonares y generalizadas como en la fobia pulmonar misma. La importancia del binomio SIDA-tuberculosis radica de un lado en su frecuencia y de otro en la índole perversa de la relación entre ambos procesos, ya que la infección tuberculosa puede acelerar la evolución peyorativa del síndrome de inmunodeficiencia y éste modifica substancial y negativamente diversos aspectos de la tuberculosis en cuanto a su epidemiología, patología, clínica, diagnóstico y posibilidades terapéuticas.

I) La coinfección de VIH y b. de KOCH no es eventualidad rara en el presente, si se tiene en cuenta el número de infectados por el virus de inmunodeficiencia que se cifra ya en 20 millones y la prevalencia de la infección por la micobacteria tuberculosa, que se refiere a un tercio de la población mundial (1).

El síndrome de inmunodeficiencia ha posibilitado un incremento del colectivo de tuberculosos: así se ha comprobado en USA, donde a partir de 1985 se quiebra un descenso sostenido de la casuística, calculándose en 1990 un exceso de 28.000 casos (2) y en 1992 de 58.000 sobre la incidencia prevista (3). De hecho, las primeras observaciones acerca de este problema proceden de Nueva York y de Miami (1983), referidas a haitianos sidosos con un alto porcentaje de tuberculosis activa (4). A su vez, SELWYN (5) comunicó (1989) 49 casos entre drogadictos que acudían a una clínica de desintoxicación con metadona. Unos y otros se atribuyeron a reactivación de antiguas lesiones

específicas latentes, al amparo de una capacidad defensiva en retroceso.

Pero la aparición de brotes epidémicos tuberculosos nosocomiales, como el documentado por DALEY (6) en San Francisco (1992), vino a evidenciar otro mecanismo de tuberculización: el contagio desde una fuente exógena de estos sujetos inmunocomprometidos. Se comprobó, por la identidad hacilar al análisis RFPL, esta transmisión desde el paciente índice a los contactos (incluso sanitarios), estimada hoy causa de hasta un tercio de nuevos casos (7, 8).

En una investigación de sentido inverso, los CDC notifican en el mismo año 1992 la alta prevalencia de seropositividad para VIH entre la población tuberculosa estadounidense, con un promedio del 3,4% pero con tasas en algunas áreas llamativamente elevadas, caso de Nueva York con el 46% (9).

II) El sesgo clínico de la tuberculosis está en dependencia del grado de inmunocompromiso: en los sujetos aún bien dotados inmunológicamente, la semiología es similar a los patrones clásicos en la población general. Las características de los procesos tuberculosos resultan, por contra, bastante atípicas en los enfermos muy inmunocomprometidos, con menos de 100 linfocitos CD4 (+) por mm.³ (10). Así, en lo que concierne a la enfermedad pulmonar, cabe destacar la rareza de las cavitaciones, la preferencia por la afectación de los lóbulos inferiores, las imágenes radiológicas atípicas (11) (patrón intersticial, p.e.) y la posibilidad de que la infección tuberculosa pulmonar cause un cuadro de distrés respiratorio del adulto, rápidamente catastrófico si no

Palabras clave: Sida. Tuberculosis. Multirresistencia a fármacos

Fecha de recepción: Julio 1995

se trata adecuadamente, incluyendo quimioterapia antituberculosa.

La tuberculosis extrapulmonar y diseminada es altamente frecuente (12) (hasta el 50% de los casos), con habitual invasión adenopática mediastínica, retroperitoneal y periférica, con no rara repercusión hepatolienal (incluso en forma de abscesos) (13); reaparece la problemática de la tuberculosis de serosas como signo de diseminación hematogena, y a una mayor participación pleural (hasta en el 25% de los casos) (14) se añade la observación de BERENCUER (15), señalando el alto porcentaje de tuberculosos VIH (+) con b. de KOCH en líquido cefalorraquídeo (10% frente a un 2% en los VIH negativos). Las formas de tuberculosis diseminada no resultan excepcionales, y vuelven a tener sentido términos como el de tífobacilosis de LANDOUZY.

III) Hay una correlación clínico-patológica en estos pacientes en situación inmunológica mediocre. Escasean los granulomas tuberculosos bien formados y maduros, y las lesiones suelen estar integradas por un conglomerado bacilar en el seno de una extensa necrosis, rodeados de escasa infiltración celular, pocas células epitelioideas y ninguna gigante tipo LANGHANS, apenas linfocitos formando la clásica corona periférica... (14) Se habla de «tuberculosis no reactiva» o de «respuesta histológica lepromatosa» para definir estas lesiones con abundantes organismos y escasa reactividad celular (10). Eso mismo explica la tendencia diseminativa y generalizante del proceso tuberculoso.

IV) El diagnóstico de tuberculosis en un paciente con infección VIH requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que a la falta de tipismo y carácter evocador de la sintomatología puede unirse una menor colaboración de los procedimientos auxiliares de diagnóstico.

Ha de subrayarse la reducción de la respuesta tuberculínica que puede aún ser positiva en tuberculizados VIH (+) en fases precoces, aun cuando es posible que la reacción cutánea tenga menor viveza y haya que valorar como positivas pápulas a partir de los 5 mm de diámetro. En etapas avanzadas, la negatividad de la tuberculínorreacción es más bien la regla

(16), lo cual es lógico si se piensa en su carácter de expresión de inmunidad tardía o celular, dependiente de un caudal linfocitario adecuado del que carecen estos pacientes.

En la tuberculosis pulmonar, el diagnóstico de certeza se basa en la positividad del esputo en cuanto a presencia de b. de KOCH. En clínica clásica, se habla de sujeto bacilífero como portador de una lesión tuberculosa pulmonar abierta, cavitada. Pero ya se ha anticipado que las cavernas escasean en el SIDA, y por tanto nos debe extrañar que el esputo resulte bacteriológicamente negativo. No obstante ello, su reiteración puede alcanzar positividad hasta en la mitad de los casos de T. P. activa (17). Es deseable el cultivo del b. de KOCH a partir del esputo u otros productos tisulares, no sólo para la identificación de las micobacterias (y diferenciar MAC, por ejemplo), sino también para demostrar su sensibilidad a los tuberculostáticos al uso, toda vez que empiezan a aparecer temibles micobacterias multirresistentes. Los medios de cultivo tipo BACTEC aceleran considerablemente los resultados (18).

De otro lado, la aplicación de procedimientos basados en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) va a permitir la detección de antígenos bacterianos a concentraciones bacilares ínfimas (hasta de 10 organismos por ml) (19).

V) El manejo terapéutico de la tuberculosis en el paciente VIH (+) difiere en dependencia de que se trate de organismos sensibles o exista un grado mayor o menor de resistencia a los tuberculostáticos.

En la primera eventualidad, se emplea el triplete clásico (al que puede añadirse etambutol, como aconseja el Departamento de Salud neoyorkino) (20) y se mantiene la biterapia mejor un año que seis meses. Así lo confirma el grupo de PERRIENS (21) en Zaire, cuando comprueba la reducción significativa de la tasa de recidivas entre los tratados más prolongadamente (1,9 v 9%).

Muy diferente es el caso de los pacientes portadores de micobacterias multirresistentes, un problema que empieza a ser preocupante en el momento actual. Los primeros casos fueron denunciados en cuatro hospitales de Nueva

York y Florida, en una comunicación de los CDC en 1991 (22), informando de 87 casos, de los cuales 82 eran VIH positivos y 72 tenían SIDA confirmado. La mortalidad fue masiva a corto plazo (70 pacientes) y se registró el contagio de 8 sanitarios inmunocompetentes. Los enfermos con SIDA portadores de bacilos multirresistentes (entendida esa resistencia como refractariedad a dos o más fármacos de primera línea) tienen un promedio de supervivencia muy corto, evaluado por FISCHL en 2,1 meses, en comparación con los 14,6 meses de los pacientes VIH (+) con tuberculosis sensible (23).

La razón de la multirresistencia radica en la escasa capacidad inmunitaria de estos sujetos y, más importantemente, en su falta de adherencia al tratamiento, con suspensiones extemporáneas que permiten a los bacilos alcanzar esa refractariedad. Son factores predictores de no obediencia a la medicación la enfermedad psiquiátrica, el alcoholismo, la adicción a drogas y a la condición de vagabundo; muchos de estos factores están presentes en el paciente VIH (+) (20).

La prevención de este importante problema se basa fundamentalmente en la aplicación de procedimientos de observación directa de la toma de los tuberculostáticos (24). Con el fin de hacer esta vigilancia menos onerosa, puede aplicarse una pauta de administración intermitente, al ritmo de dos veces por semana, respetando en

todo caso la posología total hebdomadaria. Los resultados indican que se trata de un proceder tan efectivo como los regímenes tradicionales (25).

Como señala GOBLE (26), en estos enfermos resistentes a los dos fármacos clave en la terapia (isoniacida y rifampicina) incluso el mejor tratamiento es frecuentemente inexitoso. Solamente la mitad de tales pacientes negativizan su esputo, pese al empleo de regímenes de seis o más fármacos cuidadosamente seleccionados y administrados por largos plazos (a base de cicloserina, etambutol, estreptomina o amikacina, PAS, pirazinamida, clofazimina, etc.). El fracaso del control se asocia con una mortalidad elevada y ominosas implicaciones para la salud pública.

En conclusión, y volviendo otra vez a nuestra propuesta inicial, la intrincación de SIDA y tuberculosis es eventualidad frecuente, procura en este último proceso cambios en su expresión clínica, incrementa las dificultades de su detección diagnóstica y puede causar complicaciones en su manejo terapéutico, en especial si surge el grave conflicto de la tuberculosis multirresistente a fármacos. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Internista*

Referencias bibliográficas

1. SUNDRE, P.; TEN DAM, G.; KOCHI, A.: «Tuberculosis: a global review of the situation today». *Bull. World Health Organ*, 1992. 70:149-150.
2. JEREB, JA.; KELLY, GD.; SNIDER, DE., et al.: Tuberculosis morbidity in the United States: Final data. *MMWR*, 1991. 40:23-27.
3. TUBERCULOSIS MORBIDITY: United States, 1992. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 1993. 42:696-699, 703-704.
4. VIEIRA, J.; FRANK, E.; LANDESMAN, SH., et al.: «Acquired immunodeficiency in Haitians: Opportunistic infections in previously healthy Haitians immigrants». *N. Engl. J. Med.*, 1983. 308:125-129.
5. SELWYN, PA.; HARTEL, D.; LEWIS, VA., et al.: «A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous users with human immunodeficiency virus infection». *N. Engl. J. Med.*, 1989. 320:545-550.
6. DALEY, CL.; SMALL, PM.; SCHECTER, CF., et al.: «An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with human immunodeficiency virus». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 326:231-235.
7. ALLAND, D.; KALKUT, GE.; MOSS, AR., et al.: «Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 330:1.710-1.716.
8. SMALL, PM.; HOPEWELL, PC.; SINGH, SP., et al.: «The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 330:1.703-1.709.
9. ONORATO, JM.; MCCRAY, E.; FIELD SERVICES BRANCH: «Prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinics in United States». *J. Infect. Dis.*, 1992. 165:87-92.
10. HAAS, DW.; DES PREZ, RM.: «Tuberculosis and AIDS: a review». *Year Book Med.*, 1993. XIX-XXXIII.
11. PITCHENIK, AE.; ROBINSON, HA.: «The radiographic appearance of tuberculosis in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985. 131:393-396.
12. SHAFER, RW.; KIM, DS.; QUALE, JM., et al.: «Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection». *Medicine*, 1991. 70:384-387.
13. WOLFF, MJ.; BITRAN, J.; LEVY, IL.: «Splenic abscesses due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS». *Rev. Infect. Dis.*, 1991. 13:373-375.
14. HILL, AR.; PREKUMAR, S.; BRUSTEIN, S., et al.: «Disseminated tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome era». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991. 144:1.164-1.170.
15. BERENGUER, J.; MORENO, S.; LAGUNA, F., et al.: Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 326:668-677.
16. PITCHENIK, AE.; COLE, C.; SNIDER, DE., et al.: «Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South-Florida». *Ann. Intern. Med.*, 1984. 101:641-645.
17. KLEIN, NC.; DUNCANSON, FP.; WORMSER, GP., et al.: «Use of mycobacterial smear in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients». *Chest*, 1989. 85:1.190-1.192.
18. PETERSON, EM.; LI, R.; DE LA MAZA, LM., et al.: «Direct identification of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* from amplified primary cultures in BACTEC media using DNA probes». *J. Clin. Microbiol.*, 1989. 27:1.543-1.547.
19. MAJUNATH N.; SHANKAR, P., et al.: «Evaluation of polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculosis». *Tubercle*, 1991. 72:21-27.
20. FRIEDEN, TR.; STERLING, T.; PABLOS MÉNDEZ, A., et al.: «The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City». *N. Engl. J. Med.*, 1993. 328:521-526.
21. PERRIENS, JH.; ST. LOUIS, ME.; MUKADI, YB., et al.: «Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 to 12 months». *N. Engl. J. Med.*, 1995. 332:779-785.
22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Nosocomial transmission of the multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons. Florida and New York, 1988-1991. *MMWR*, 1991. 40:585-591.
23. FISCHL, MA.; DAIKOS, GL.; UTTAMCHANDANI, RB., et al.: «Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis by multiple-drug resistant bacilli». *Ann. Intern. Med.*, 1992. 117:184-189.
24. FOX, W.: «The problem of self-administration of drugs; with particular reference to pulmonary tuberculosis». *Tubercle*, 1958. 39:269-274.
25. WEIS, SE.; SLOCUM, PC.; BLAIS, DO., et al.: «The effect of directly observed therapy on the rats of drug resistance and relapse in tuberculosis». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 330:1.179-1.181.
26. COBLE, M.; ISEMAN, MD.; MADSEN, LA., et al.: «Treatment of 171 patients pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin». *N. Engl. J. Med.*, 1993. 328:527-532.