

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **16**

Número
Number **2**




Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:




La tuberculosis en el contexto del
síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Panorámica desde la actual evidencia

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

La tuberculosis en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Panorámica desde la actual evidencia

Andrés Reyes Corcho*
Yadira Bouza Jiménez†

Palabras clave: Tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, coinfección, epidemiología, clínica, terapéutica.
Key words: Tuberculosis, AIDS, coinfection, epidemiology, clinic, therapeutic.

RESUMEN

El presente artículo es una revisión de las principales evidencias disponibles sobre la tuberculosis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida, teniendo en cuenta la seria situación epidemiológica y las devastadoras consecuencias que para estos enfermos produce la coinfección por ambos patógenos. Se revisó la información disponible en MEDLINE, PUBMED, así como numerosas publicaciones disponibles en nuestro Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas. El trabajo consta de una introducción que aborda el comportamiento epidemiológico y la situación actual de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la consecuente reemergencia de la tu-

berculosis como consecuencia del deterioro inmunológico progresivo de estos enfermos. Posteriormente, se desarrolla lo que denominamos: *las diadas del binomio tuberculosis/síndrome de inmunodeficiencia adquirida*, este acápite consta de tres vertientes esenciales. La primera relacionada con la precipitada progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana durante y con posterioridad al diagnóstico de tuberculosis activa, así como los efectos que sobre la tuberculosis propicia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se exponen además los fundamentos moleculares y patogénicos de estas observaciones fomentándose una pregunta atrayente: *¿son suficientes las evidencias?* Luego revisamos los retos para el diagnóstico de la tuberculosis en estos enfermos con particular interés en la tuberculosis sin comprobación microbiológica, decididamente una realidad incuestionable y en gran medida atribuible a la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Finalmente, dedicamos un espacio a las implicaciones que sobre la terapéutica tanto de la tuberculosis como del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (terapia antirretroviral altamente activa) representa la coinfección/coenfermedad, cuyo centro cardinal obedece a la multirresistencia de la tuberculosis por algunos llamada la *tercera epidemia*, hecho que constituye una amenaza en el nosocomio e incluso en poblaciones no afectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana/ síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

* Especialista de primer grado en Medicina Interna. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. Cuba.

† Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos. Cuba.

Correspondencia:

Dr. Andrés Reyes Corcho. Calle Lombart No. 9, entre Vila y Cienfuegos. Cumanayagua. Cienfuegos. Cuba.
E- mail: magda@jagua.cfg.sld.cu

Trabajo recibido: 10-XII-2002; Aceptado: 30-V-2003

ABSTRACT

This is review of the most relevant evidence available on HIV/AIDS-associated tuberculosis, considering the severity of the epidemiologic situation and the devastating consequences that coinfection with both pathogens produces on patients. MEDLINE, PUBMED, as well as a number of available publications in our Medical Sciences Information Provincial Center were reviewed. This work consists of an introductory explanation of the epidemiologic behavior and the current situation of the AIDS pandemic and the consequent reemergence of tuberculosis as a results of the progressive immunological deterioration of these patients. Later on we discuss what we have named: the target of the tuberculosis/AIDS binomial. This item consists of three primary pathways. The first one relative to the early progression of HIV infection during and after diagnosis of ongoing tuberculosis; the effects of tuberculosis on AIDS, and the molecular and pathogenic grounds of these observations which lead to the question: Are these evidences enough? We then reviewed the challenges for the diagnosis of tuberculosis in these subjects with special interest on tuberculosis without microbiological proof, undoubtedly an unquestioned reality and in a way attributable to the AIDS pandemic. Finally, we dedicate some space to the implications of coinfection-coillness on the therapy of both tuberculosis and AIDS (highly-active antiretroviral therapy), which obeys to the multidrug resistance of tuberculosis, the so-called "third epidemic disease", a reality that constitutes a nosocomial threat even in populations unaffected by HIV/AIDS.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es sin duda una de las enfermedades más antiguas de la humanidad. Se ha evidenciado afectación tuberculosa de la columna vertebral en momias egipcias. Los griegos la denominaron tempranamente "tisis" (consumción), subrayando su espectacular característica de emaciación en los casos crónicos no tratados¹.

Durante la revolución industrial y el período de urbanización que acompañó a la misma en los siglos XVII y XVIII, la tuberculosis se convirtió en un problema de proporciones epidémicas en Europa, siendo la primera causa de al menos el 20% de todas las muertes en Inglaterra y Gales en 1650¹. Durante los años tempranos del siglo pasado, uno de cada cinco personas en Estados Unidos desarrolló tuberculosis activa, la enfermedad fue el asesino líder de aquella época: **el capitán de la muerte de los hombres**².

En los Estados Unidos y el mundo desarrollado³, después de 1953 la incidencia de esta enfermedad declinó por casi un 75%, a un índice de 9.3 casos por 100 000 habi-

tantes en la población general en 1985. Sin embargo, en los países en desarrollo esta enfermedad ha sido un reto invariable para las poblaciones y los servicios de salud, los mismos arrastran el 90% de los casos nuevos de todo el mundo. Situaciones como la pobreza, la malnutrición, y la insuficiente accesibilidad a la terapéutica, marcan esta tendencia⁴.

Cuarenta y ocho años más tarde de la publicación de RJ Dubos donde caracterizó a la tuberculosis como "la peste blanca", se definieron tres pilares esenciales en la epidemiología de la enfermedad: la tuberculosis, el hombre y la sociedad⁵; el complejo *Mycobacterium tuberculosis* es la primera causa de muerte dependiente de un microorganismo en el mundo⁶. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sustentan que un tercio de la población mundial está infectada por este agente, produciéndose al menos 10 millones de nuevos casos y falleciendo cerca de 3 millones de personas anualmente por esta dolencia (6% de todas las muertes)⁷. Se ha predicho un incremento continuo en el número de casos de tuberculosis, estimándose una incidencia mundial próxima a los 12 millones de casos anuales para el año 2005⁸.

Esta **reemergencia** de la tuberculosis desde mediados de la década de los ochenta ha estado exponencialmente ligada a la epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹. Según informe de la OMS a finales de 1992 existían entre once y trece millones de seropositivos para el VIH, de los cuales 1.7 millones desarrollaban el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el 75% de éstos y las defunciones se produjeron en países en desarrollo, en el último semestre de 1992 se infectaron un millón de personas y al término del año 2001 un estimado de 40 millones de personas viven con VIH/SIDA¹⁰.

La superposición de poblaciones infectadas por VIH y de aquellas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* favorece la interacción entre ambos patógenos, de tal manera que el riesgo de progresión a una tuberculosis activa de las personas con ambas infecciones es mucho más alto (10% por año) que el de los infectados únicamente por *Mycobacterium tuberculosis* (0.2% por año). Se sabe que la incidencia de tuberculosis en seropositivos para el VIH es más de cien veces mayor que el de la población general, actualmente el número de adultos coinfectados sobrepasa los 13 millones^{11,12}. Aun cuando la incidencia de tuberculosis ha estado decreciendo en los Estados Unidos y otros países desarrollados desde 1992 hasta niveles históricamente bajos, su contraste en naciones asiáticas y del África Subsahariana evidencian un aumento a más de 300 casos por 100 000 habitantes, agrupándose en estas áreas cerca del 50% de las personas coinfectadas^{13,14}.

Existe consenso internacional de que la tuberculosis es el indicador más común del SIDA e incluso el primer heraldo de inmunodeficiencia, a diferencia de otras infecciones oportunistas, la misma puede ocurrir en personas con

un estadio temprano de la infección por VIH (recuento de CD4 \geq 300 células por mm³), en los cuales la presentación clínica de la enfermedad es similar a la de los individuos inmunocompetentes con un síndrome de reactivación^{11,15}. En el extremo opuesto están los pacientes con marcada depresión inmunológica en los que la enfermedad expresa matices diferentes: Rápida progresión, tasa de ataque más alta, severa morbilidad y mortalidad, infección primaria diseminada entre el 5 y el 10% de los casos, formas extrapulmonares que pueden afectar hasta el 60% de los mismos, que a la vez aportan el 20% de la tuberculosis extrapulmonar^{16,17}.

Tales apreciaciones en muchas ocasiones entorpecen la identificación clínica de la entidad, sobre todo si agregamos las limitaciones de los exámenes microbiológicos en estos pacientes. La baja incidencia de cavitación y necrosis hacen que sea menos probable la positividad del esputo, aunque la mayoría de las series la reportan entre un 61 y 83% de los casos; también la especificidad del examen directo del esputo se puede reducir hasta el 50% por la presencia del *Mycobacterium avium intracellulare* como frecuente colonizador del tracto respiratorio en las personas infectadas con el VIH^{2,18-21}. La sensibilidad de la intradermorreacción a la tuberculina disminuye ante la depresión de la inmunidad mediada por células, sólo entre el 30 y el 50% de las personas coinfectadas tienen un resultado positivo^{11,22}.

Los mecanismos mediante los cuales ambas infecciones propician tan complejo desenlace no están del todo dilucidados, las evidencias clínicas y epidemiológicas actuales son menos claras que las biológicas, parece ser que lo paradigmático radica en la **bidireccionalidad de la interacción**¹⁵. No obstante, en las series revisadas se vislumbran al menos tres elementos esenciales: la infección por el virus progresa más rápidamente en los pacientes con tuberculosis, la viremia plasmática aumenta durante la tuberculosis activa, y el éxito del tratamiento antituberculoso hace que la viremia disminuya a los niveles iniciales^{11,23,24}. Basado en tales aseveraciones algunos estudiosos plantean que el VIH altera la patogénesis de la tuberculosis de una manera impropia que, en efecto éste crea una nueva enfermedad **la nueva tuberculosis**^{25,26}.

DIANAS DEL BINOMIO TUBERCULOSIS/SIDA

1. Progresión de la infección por el VIH cuando coexiste con la tuberculosis. ¿Son suficientes las evidencias?
2. Retos del diagnóstico de la tuberculosis asociada al VIH. Tuberculosis pulmonar sin comprobación microbiológica, una realidad
3. Implicaciones terapéuticas de la coinfección tuberculosis/VIH. Tuberculosis resistente a múltiples drogas

Progresión de la infección por el VIH cuando coexiste con la tuberculosis. ¿Son suficientes las evidencias?

El fenómeno de interacción del VIH con la infección/enfermedad tuberculosa abre las puertas del tercer milenio con

varias aristas aún sin claridad. Muchos estudios evidencian que la infección por el VIH aumenta el riesgo de tuberculosis, aunque el análisis es confuso, porque los grupos de riesgo de exposición al virus se superponen con los grupos de riesgo de exposición al *Mycobacterium tuberculosis* y de hecho el riesgo está condicionado por otros factores como: la prevalencia de la tuberculosis en la población, el contacto íntimo entre enfermos y susceptibles y determinantes socioeconómicas adversas²⁷. Los resultados sustentan la teoría de que la infección por el VIH facilita la transición de infección tuberculosa a tuberculosis clínica, sin embargo ningún estudio ha demostrado que tal condición aumente la susceptibilidad a la infección por la micobacteria²⁷.

A pesar de lo anterior, el efecto epidemiológico del VIH en el espectro de la infección por el *Mycobacterium tuberculosis* (infección primaria, reinfección, reactivación), ha sido bien documentado, estando menos claro el efecto en sentido contrario¹⁵.

En la búsqueda de la mejor evidencia dos vertientes de investigación se han desarrollado con las siguientes observaciones:

Observaciones de laboratorio

Las investigaciones *in vitro* soportan el concepto de que la tuberculosis activa hace incrementar la replicación del VIH; además, varios estudios clínicos han mostrado que los pacientes con tuberculosis activa tienen mayor carga viral plasmática comparados con pacientes de SIDA sin tuberculosis demostrada. Se conoce también que el efecto de la tuberculosis en la replicación viral es mediado indirectamente por citocinas¹⁵.

La enfermedad activa en oposición a su forma latente conduce a la activación celular y a la liberación desmedida de mediadores solubles de la inflamación. Particularmente, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es producido en respuesta a proteínas y al lipoarabinomano del *Mycobacterium tuberculosis*²⁸⁻³⁰. La tuberculosis activa, además, estimula la liberación de otras citocinas proinflamatorias como las IL-1, IL-6 en modelos animales y en pacientes; al parecer, este microorganismo produce una regulación positiva en la expresión de los genes que codifican estos mediadores, evidenciado en monocitos cultivados de enfermos tuberculosos^{31,32}.

Paralelamente, existen estudios clínicos cuyos resultados se correlacionan con los hallazgos *in vitro*. En Uganda algunas observaciones documentan que los pacientes con VIH/tuberculosis activa, tuvieron un aumento diez veces superior de los niveles de TNF α , β -2 microglobulina y de la blastogénesis inducida por antígenos respecto a un grupo control que no padecían la enfermedad activa³³. Un ensayo a doble ciegas controlado con placebo usando talidomida (antagonista del TNF α) demostró una reducción de los niveles de esta citocina en pacientes con tuberculosis y SIDA³⁴.

La demostración mediante lavado broncoalveolar de niveles superiores de antígeno p24 del core viral, en los ló-

bulos pulmonares con tuberculosis a diferencia de otras regiones pulmonares, así como la depleción selectiva y supuestamente reversible de células T CD4+ motivada por la infección micobacteriana, argumentan la categorización de la tuberculosis como un **cofactor** en la infección por el VIH³⁵. La misma junto a otras enfermedades oportunistas: neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), citomegalovirus, hepatitis B virus, micoplasmas, etcétera, condicionan la estimulación antigénica necesaria para la activación de las células T CD4+ con infección latente por el VIH. La posterior **infección productiva** es un proceso vital y progresivo que conduce inevitablemente al derrumbe inmunológico del enfermo^{24,36,37}.

Observaciones epidemiológicas

Los estudios epidemiológicos que evalúan el efecto de la tuberculosis en la historia natural de la infección por el VIH muestran resultados aparentemente contradictorios.

Varias investigaciones que examinaron la sobrevida luego de padecer tuberculosis como enfermedad marcadora inicial de SIDA, evidencian menor riesgo de muerte y mayor mediana de sobrevida en estos pacientes que, en aquellos en que la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) representó esta condición^{38,39}.

Whalen y colaboradores en Estados Unidos⁴⁰, y Leroy en Francia⁴¹; estudiaron la sobrevida y la incidencia de nuevas enfermedades oportunistas en pacientes con SIDA que enfermaron por tuberculosis respecto a un grupo control que no padeció la enfermedad. En ambos, los enfermos de tuberculosis tuvieron un riesgo de muerte incrementado y una sobrevida más corta, de manera semejante pero no significativa resultó la incidencia de nuevas infecciones oportunistas en los tuberculosos.

Internacionalmente no existe acuerdo en la interpretación de los estudios epidemiológicos, centrándose la problemática en la uniformidad de los grupos a comparar, llámese una cohorte de pacientes o un grupo de casos y controles. Todo concierne a la verdadera homogeneidad de los grupos en un contexto tan vulnerable como la infección/enfermedad por el VIH, incluso después de un ajuste máximo de los factores confusores¹⁵.

Retos del diagnóstico de la tuberculosis asociada al VIH.

Tuberculosis pulmonar sin comprobación microbiológica, una realidad

El abordaje diagnóstico de la tuberculosis asociada al VIH es, sin duda, un reto para el clínico moderno, su "tipicidad" en el contexto del SIDA matiza a esta ancestral dolencia de localizaciones poco comunes en un gran porcentaje extrapulmonar, de signos radiológicos difusos y en ocasiones ausentes, y de una expresión anatomoclínica fundamentada en la escasa formación de granulomas y de cavitación; tales características correlacionadas frecuentemente con el grado de inmunodepresión^{19,42}.

Sin embargo, el punto cardinal donde confluyen estas peculiaridades es la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, hecho común desde que la dual epidemia se expresó. Paradójicamente, la literatura médica ha dedicado a este tópico sólo cuatro artículos en los últimos 20 años⁴³.

El entendimiento de este fenómeno se ha extrapolado desde la experiencia en pacientes tuberculosos no infectados con el VIH, estimándose que existen 1.22 casos con esputos negativos y tuberculosis extrapulmonar por cada caso de tuberculosis comprobada microbiológicamente en países en desarrollo⁴⁴. Sin embargo, la magnitud parece mayor, reportándose fallas en el diagnóstico basado en el análisis del esputo hasta en el 43% de los pacientes e imposibilidad para obtener una muestra de calidad en el 23% de ellos⁴⁵. La traducción clínica y terapéutica es francamente adversa y aún existiendo factores técnicos desfavorables, existe unanimidad en que la negatividad del esputo en el paciente con SIDA es un indicador de inmunodepresión avanzada^{19,43}.

Los estudios de Elliot, Johnson, Mukadi y Hargreaves, realizados en países del África Subsahariana han caracterizado el impacto de la epidemia de SIDA en la tuberculosis por cinco aspectos esenciales⁴⁶⁻⁴⁹:

- Desproporcionado aumento en la incidencia de tuberculosis con esputo negativo
- La tuberculosis de esputo negativo se ha convertido en un marcador de inmunodepresión avanzada
- La infectividad de los casos con esputo negativo probablemente no haya cambiado
- Los pacientes con SIDA/tuberculosis de esputo negativo tienen mayores tasas de mortalidad
- La quimioterapia estándar se ha asociado con mayor frecuencia de efectos adversos, mayor mortalidad durante el tratamiento y superiores índices de recidiva

Las anteriores observaciones exigen una valoración exhaustiva e individual de los pacientes con infección crónica por el VIH, ante el riesgo de pasar por alto la tuberculosis e incluso de interpretaciones erróneas por tuberculosis pulmonar de otros estados clínicos frecuentes como la Pneumocistosis pulmonar. También el perfil de la investigación clínica debe orientarse para estas realidades, la inclusión de los casos sin comprobación microbiológica que cumplan suficientes elementos clínicos y de respuesta terapéutica como **verdaderos casos** no deben, a nuestro juicio, fomentar la incertidumbre en la interpretación de futuros resultados. De igual manera, a la luz de las evidencias actuales tal vez no sería una falacia el encontrar que la tuberculosis comparte en su ocurrencia similares grados de deterioro inmunológico inherentes a otras enfermedades oportunistas y no se comporte regularmente como el heraldo de progresión de la enfermedad.

Implicación terapéutica de la coinfección tuberculosis/VIH.

Tuberculosis resistente a múltiples drogas

Este es el tercer punto álgido del binomio tuberculosis/SIDA, donde las evidencias disponibles tienen divergencias.

Sterling TR y colaboradores siguieron dos cohortes de pacientes tratados por tuberculosis en Baltimore entre 1993 y 1996, la definición de las cohortes se basaron en tener o no diagnóstico de infección por VIH. Sus resultados no denotaron tasas de recidivas significativamente mayores en los pacientes VIH que en el resto, demostraron que en los pacientes VIH que recidivaron el conteo de linfocitos T CD4+ tendió a ser menor y que durante el tratamiento los enfermos con SIDA mueren más que los no infectados con el VIH. En su análisis hace referencia a estudios realizados en España donde la recidiva en pacientes con SIDA y tuberculosis pulmonar fue menor en los que completaron nueve meses de tratamiento respecto a los que lo realizaron por seis meses, haciéndose énfasis en la utilidad de la técnica de polimorfismo de fragmentos de restricción para discernir entre recidiva y reinfección⁵⁰. Contrariamente, Hawken y colaboradores en Nairobi Kenya estimaron que los pacientes con SIDA que enfermaron con tuberculosis recaen de 3.7 veces a 13 veces más que los no infectados por VIH con esta enfermedad⁵¹.

A pesar de que la duración óptima de la terapéutica antituberculosa en el paciente con SIDA permanece no del todo clara, el Center for Disease Control (CDC) y la American Thoracic Society están de acuerdo en utilizar el tratamiento de seis meses y reservar el de nueve meses, si a los dos meses no se ha negativizado el cultivo del esputo o si existe deterioro clínico del paciente⁵².

El-Sadr y colaboradores luego de realizar un metaanálisis que incluyó seis estudios de pacientes con SIDA y tuberculosis y tres de pacientes con tuberculosis que no estaban infectados por el VIH, señalaron que el rango del recuento medio de linfocitos T CD4 osciló entre 86 y 475 células, asociándose el mayor número de recidivas a los grados severos de inmunodepresión⁵³. Estos autores destacan la ausencia de homogeneidad entre los estudios respecto a las definiciones de términos, los criterios de selección y la frecuencia y dosis de los fármacos antituberculosos; no obstante, no se demostraron diferencias de valor respecto a la tasa de curación, el éxito terapéutico y la efectividad de la misma entre los pacientes VIH positivos y el resto. Sin embargo, las recidivas fueron más frecuentes en los enfermos de SIDA alcanzando el 10% en algunas series⁵³.

Un aspecto de vital importancia en el contexto de la enfermedad tuberculosa en el SIDA, radica en las interacciones de los fármacos antituberculosos con las modalidades terapéuticas usadas actualmente para el tratamiento de la infección por VIH, lo que agrega complejidad al manejo de los pacientes VIH positivos con tuberculosis activa⁵⁴. El fundamento de este problema se sustenta en el metabolismo de los fármacos por el sistema enzimático del citocromo P-450 intestinal y hepático: esencialmen-

te su isoforma 3A4 (CYP3A4), la cual es inhibida por los fármacos inhibidores de la proteasa viral potencializando la toxicidad de la rifampicina y la rifabutin, ambos incluidos en los clásicos regímenes de tratamiento de la tuberculosis⁵⁵. Por otra parte, las rifamicinas (rifampicina más que rifabutin) inducen este sistema enzimático con reducciones significativas de los niveles séricos de los inhibidores de la proteasa usados concomitantemente, pudiendo esto repercutir en la efectividad de la terapéutica antirretroviral^{55,56}. Las evidencias actuales sustentan la combinación de los esquemas que incluyan nelfinavir o indinavir como inhibidores de la proteasa viral y los que utilicen la rifabutin de preferencia sobre la rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis⁵⁶.

La frecuencia de reacciones adversas durante el tratamiento antituberculoso en los pacientes con SIDA ha motivado diversos análisis por varios autores. En las series revisadas encontramos algunos trabajos que destacan mayor frecuencia de estos eventos entre los pacientes infectados por el VIH, sin embargo, sus observaciones estaban basados en el uso de la tiacetazona como terapia estándar, fármaco al que se le conceden reacciones cutáneas de hipersensibilidad usualmente fatales y que por fortuna ha desaparecido de los esquemas actuales de tratamiento a escala mundial^{57,58}. Díaz Jidy en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", reportó una ocurrencia de efectos adversos en el 35.7% de los pacientes con SIDA tratados por tuberculosis, siendo el rash cutáneo y el íctero los de mayor relevancia⁵⁹.

En 1990 la tuberculosis resistente a múltiples drogas aparece en los Estados Unidos como una enfermedad rápidamente progresiva, fatal e intratable en pacientes con infección por el VIH, en esa oportunidad se le denominó la "tercera epidemia" considerando previamente al SIDA y a la tuberculosis reemergente como la primera y segunda epidemia⁶⁰.

Esta modalidad de la enfermedad se define como la documentación de micobacterias resistente al menos a la isoniacida y a la rifampicina. En su génesis, se le atribuye gran importancia a la presión de selección secundaria al uso inadecuado de los fármacos o de regímenes no apropiados, favoreciendo la proliferación de cepas con mutaciones de resistencia⁶¹. Se han reportado brotes en Italia, Francia, Inglaterra y Madrid, donde estudios de polimorfismo de fragmentos de restricción evidencian que la mayoría de las cepas resistentes a múltiples drogas aisladas en pacientes con SIDA hospitalizados, tenían patrones muy relacionados sugestivos de un origen clonal y de reciente transmisión⁶².

Se señala entre 10 y 20% de resistencia a una droga o más en la mayor parte del mundo y particularmente en países como: Tailandia, China y Rusia, con incidencias superiores al 25% de resistencia primaria a múltiples drogas; de tal manera que, la tuberculosis multirresistente se ha documentado como una pandemia⁶³. Ritacco V y colaboradores reportaron dos brotes nosocomiales de tuber-

culosis resistente en hospitales suburbanos de Buenos Aires, Argentina, ambos con elevada mortalidad⁶⁴. En nuestro país, un estudio realizado en el Instituto de Medicina Tropical "Dr. Pedro Kouri" demostró un caso de resistencia aislada a la isoniacida, mas no se ha comprobado la existencia de cepas resistentes a varias drogas en pacientes con SIDA⁵⁹.

El CDC ha definido cinco grupos de personas que tienen un mayor riesgo para la resistencia a drogas⁶⁵:

- Historia de tratamiento con fármacos antituberculosos
- Contacto con personas con tuberculosis resistente a drogas
- Personas provenientes de zonas de alta prevalencia de tuberculosis resistente
- Persistencia del esputo o el cultivo positivo después de dos meses de tratamiento
- Pacientes que hayan recibido un régimen inadecuado de tratamiento por más de dos semanas

La elevada mortalidad y la posibilidad de diseminación a poblaciones susceptibles han definido a la tuberculosis resistente a múltiples drogas como la más maligna infección oportunista asociada al VIH. Sin embargo, esta problemática no depende únicamente de la susceptibilidad de una u otra cepa del *Mycobacterium*, se relaciona en gran medida con situaciones coexistentes tales como: poca accesibilidad a la terapia efectiva, adherencia al tratamiento y el cumplimiento de la terapia directamente observada (DOT); en este sentido, existe un acuerdo en que tratar mal a la tuberculosis no multirresistente es una de las principales condiciones para la resistencia a múltiples drogas. A la razón, la OMS encamina múltiples estrategias para el enfrentamiento de esta problemática de alcance mundial, básicamente en las regiones de ingresos económicos pobres e insuficientes infraestructuras de salud. Fomentar y vigilar el funcionamiento de los programas de tuberculosis consolidando la terapia DOT y DOT PLUS en relación con las drogas de segunda línea, garantizar el acceso a nuevos fármacos de utilidad en el tratamiento de las cepas multirresistentes, así como acortar la demora en el diagnóstico y la terapia efectiva de los enfermos con resistencia al menos a la isoniacida y la rifampicina, son algunos ejemplos^{63,66}.

CONCLUSIONES

Hemos comentado en esta revisión las aristas principales de la coinfección- coenfermedad por el VIH/SIDA y la tuberculosis. Constituye una irrefutable realidad la interacción patogénica de ambos microorganismos que, ha propiciado apreciables cambios en la epidemiología y la clínica de estas dolencias de alcance universal. La tuberculosis que, a nuestro juicio, nunca ha dejado de ser una enfermedad emergente facilita la progresión del enfermo de SIDA y el sucesivo deterioro inmunológico; el VIH crea un ambiente propicio para la progresión de manera ex-

gerada de la tuberculosis latente a la tuberculosis clínica, e impone un reto para el diagnóstico microbiológico de la misma. Existen demostradas interacciones farmacológicas entre las drogas utilizadas para el tratamiento de la tuberculosis y los esquemas de terapia antirretroviral altamente activa, particularmente los inhibidores de las proteasas, añadiéndole complejidad al manejo terapéutico de los enfermos. También, acorde a las más recientes observaciones el VIH es un factor de interacción en la aparición de multidrogoresistencia de la tuberculosis en situaciones de poco control de la enfermedad. Tal vez, el punto más álgido radica en que la problemática discutida prevalece en las regiones de condiciones socioeconómicas precarias, donde los esfuerzos realizados son aún insuficientes y por ende, resultan poco vulnerables los factores asociados con estas enfermedades.

REFERENCIAS

1. Ravigliani MC, O'Brien RJ. *Tuberculosis*. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14a ed. Madrid: Mc GrawHill-Interamericana;1998: 1149-1161.
2. Jerant AF, Bannon M, Rittenhouse S. *Identification and management of tuberculosis*. *Am Fam Physician* 2000;61: 2667-2682.
3. McCray E, Weinbaum CM, Braden CR, Onorato IM. *The epidemiology of tuberculosis in the United States*. *Clin Chest Med* 1997;18:99-113.
4. Ravigliani MC, Snider DE, Kochi A. *Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic*. *JAMA* 1995;273:220-226.
5. Dubos RJ, Dubos J. *The white plague: tuberculosis, man, and society*. Boston: Little Brown, 1952.
6. Martin G, Lazarus A. *Epidemiology and diagnosis of tuberculosis: Recognition of at-risk patients is key to prompt detection*. *Postgrad Med* 2000;108:42-54.
7. Aguado GJM. *Enfermedades producidas por micobacterias. Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias*. En: Rodés TJ, Guardia MJ, editores. *Medicina interna*. Barcelona: Masson;1997:1789-1798.
8. WHO. *Global tuberculosis programme*. In: *Global tuberculosis control*. WHO report 1998. Geneva: World Health Organization,1998:237.
9. Means-Markwell M, O'Neil KM. *Prevention of tuberculosis: vigilance and infection control strategies are mainstays of efforts*. *Postgrad Med* 2000;108:87-96.
10. *Asociación de VIH y tuberculosis: guía técnica*. Bol Oficina Sanit Panam 1993;115:513-518.
11. Decker CF, Lazarus A. *Tuberculosis and HIV infection: how to safely treat both disorders concurrently*. *Postgrad Med* 2000;108:57-68.
12. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N. *Tuberculosis in young adults and the elderly. A prospective comparison study*. *Chest* 1994;106:28-32.
13. Center for Disease Control and Prevention. *Reported tuberculosis in the United States, 1998*. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention, 1999.

14. Bates JH, Stead WW. *The history of tuberculosis as a global epidemic*. Med Clin North Am 1993;77:1205-1217.
15. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, De Cock KM. *Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology*. AIDS 1999;13:1159-1164.
16. Slutsker L, Castro KG, Ward JW. *Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States*. Clin Infect Dis 1993;16:513-518.
17. Walworth CW, Tavel JA, Kovacs JA. *Treatment and prevention of opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus syndrome*. In: Schrier RW, Baxter JD, Abboud F, Fauci AS, editors. *Advances in internal medicine*. St Louis: Mosby -Year Book, 1996:63.
18. Finch D, Beaty CD. *The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. Comparison between HIV-infected and non-HIV-infected patients*. Chest 1997;111:1174-1179.
19. Long R, Scalcini S, Marfeda J, Jean-Baptiste M, Hershfield E. *The impact of HIV on the usefulness of sputum smears for the diagnosis of tuberculosis*. Am J Public Health 1991;81:1326.
20. Levine SJ. *Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patients part 2: diagnostic approach*. Infect Med 1999;16:802-814.
21. Telzak EE, Fazal BA, Turett GS. *Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis*. Clin Infect Dis 1998;26:775-776.
22. Janis EM, Allen DW, Glesby MJ, Carey LA, Mundy LM, Gopalan R, et al. *Tuberculin skin test reactivity, anergy, and HIV infection in hospitalized patients*. Am J Med 1996;100:186-192.
23. Ellner JJ. *Review: Immune response in human tuberculosis—implications for tuberculosis control*. J Infect Dis 1997;176:1351-1359.
24. Fauci AS, Lane HC. *Enfermedades por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados*. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14a ed. Madrid: Mc GrawHill –Interamericana, 1998:2034-2107.
25. Nolan CM. *Nosocomial multidrug-resistant tuberculosis. Global spread of the third epidemic*. J Infect Dis 1997;176:748-751.
26. Wallis RS, Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P, Whalen CC, Mugerva RD, et al. *Pentoxifilina in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis: safety at four years*. J Infect Dis 1998;178:1204.
27. Jereb JA, Gauthen GM, Kelly GD, Geiter LJ. *The epidemiology of tuberculosis. Tuberculosis and HIV infections*. In: Friedman LLN, editor. *Tuberculosis. Current concepts and treatment*. Boca Raton: CRC Press, 1994:17.
28. Wallis RS, Amir Tahsabben M, Ellner JJ. *Induction of interleukin 1 and tumour necrosis factor by mycobacterial proteins: the monocyte Western blot*. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:3348-3352.
29. Valone Se, Rich EA, Wallis RS, Ellner JJ. *Expression of tumour necrosis factor in vitro by human mononuclear phagocytes stimulated with whole Mycobacterium bovis BCG and mycobacterial antigens*. Infect Immunol 1988;56:3313-3315.
30. Barnes PF, Chatterjee D, Abrams JS. *Cytokine production induced by Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan. Relationship to chemical structure*. J Immunol 1992;149:541-547.
31. Ogawa T, Uchida H, Kusumoto Y, Mori Y. *Increase in tumour necrosis factor alfa and interleukin –6 secreting cells in peripheral blood mononuclear cell from subjects infected with Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immunol 1991;59:3021-3025.
32. Hodsdon WS, Luzze H, Hurst TJ, Quigley MA, Kyosiimire J, Namujju PB, et al. *HIV- 1 related pleural tuberculosis: Elevated production of IFN- γ , but failure of immunity to Mycobacterium tuberculosis*. AIDS 2001;15:467-475.
33. Wallis RS, Vjecha M, Amir T. *Influence of tuberculosis on human immunodeficiency virus (HIV-1), enhanced cytokine expression and elevated beta 2 microglobulin in HIV-1 associated tuberculosis*. J Infect Dis 1990; 167:43-48.
34. Klausner JD, Makonkawkeyoon S, Akaresewi P. *The effect of thalidomine on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection*. J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 11:247-257.
35. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, Rom WN. *Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus replication by transcriptional activation at the long terminal repeat*. J Clin Invest 1995; 95:2324-2331.
36. Donovan RM, Bush CE, Markowitz NP, Baxa DM, Saravolatz LD. *Changes in viral load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus infected persons*. J Infect Dis 1996;174:401-403.
37. Bentwich Z, Maartens G, Torten D, Lal AA, Lal RB. *Concurrent infections and HIV pathogenesis*. AIDS 2000;14:2071-2081.
38. Chequer P, Hearst N, Hudes ES. *Determinants of survival in adults in Brazilian AIDS patients, 1982-1989*. AIDS 1992;6:483-487.
39. Lundgren JD, Pdersen C, Clumeck N. *Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89*. BMJ 1994;308:1068-1073.
40. Whalen C, Horsburgh R, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. *Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis*. Am J Crit Care 1995;151:129-135.
41. Leroy V, Salmi RL, Dupon M. *Progression of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis disease. A cohort study in Bordeaux, France 1988-1994*. Am J Epidemiol 1997; 45:293-300.
42. Ellner JJ. *The immune response in human tuberculosis, implications for tuberculosis control*. J Infect Dis 1997;176:1351-1359.
43. Colebunders R, Bastian I. *A review of the diagnosis and treatment smear – negative pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:97-107.
44. Murray CJ L, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis in developing countries: Burden intervention and cost*. Bull INT Union Tuberc Lung Dis 1990;65:6-24.
45. Hudson CP, Wood R, Maartens G. *Diagnosing HIV- associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay*. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:240-245.
46. Elliot AM, Namaambo K, Allen BW. *Negative sputum smear results in HIV – patients with pulmonary tuberculosis in Luzaka, Zambia*. Tubercle Lung Dis 1993;74:191-194.

47. Johnson JL, Vjecha MJ, Okwera A. *Impact of human immunodeficiency virus type-1 infection on the initial bacteriology and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in Uganda.* Int J Tuberc Lung Dis 1997;2:397-404.
48. Mukadi YD, Maher D, Harries A. *Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa.* AIDS 2001;15:143-152.
49. Hargreaves NJ, Kadzokumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. *Smear-negative pulmonary tuberculosis in DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence.* Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:847-854.
50. Sterling TR, Alwood K, GachuhiR, Coggin W, Blazes D, Bis-hai WR, et al. *Relapsse rates after short course (six month) treatment of tuberculosis in HIV infected and uninfected persons.* AIDS 1999;13:1899-1904.
51. Hawken M, Nunn P, Gathua S, Godfrey P, Brindler R, Gittani W, et al. *HIV-infection and recurrence of tuberculosis, Nairobi Kenya.* VIII International Conference on AIDS and III STD World Congress, Amsterdam, the Netherlands (abstract Tub 0538), July 1992.
52. *Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.* MMWR 1998;47:1-58.
53. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JR, Cohn DL. *A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: difference in study.* Clin Infect Dis 2000;32:623-632.
54. Jereb JA. *Progressing toward tuberculosis elimination in low-incidence areas of the United States. Recommendations of the Advisory Council for Elimination of Tuberculosis.* MMWR 2001;51(RR05);1-16.
55. Piscitelli SC, Gallicano KD. *Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections.* N Engl J Med 2001;344:984-994.
56. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC. *Treatment of specific infections.* In: *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy.* 9th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, 2000:80-81.
57. Nunn P, Kibuga D, Gathua S. *Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis.* Lancet 1991;377:627-630.
58. Okwera A, Whalen C, Byekwaso F. *Randomized trial of thiacetazone and rifampicin containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV infected Ugandans.* Lancet 1994;344:1323-1328.
59. Díaz JM, González NI, Saladrigas SC, Pérez ÁJ, Millán MJC, Valdivia ÁJA. *Coinfección HIV/TB en Cuba.* Rev Cubana Med Trop 1996;48:214-217.
60. Zinder DE Jr, Ropper WL. *The new tuberculosis.* N Engl J Med 1992;326:703-705.
61. Bradford WZ, Daley CL. *Multiple drug-resistant tuberculosis.* Infect Dis Clin North Am 1998;12:157-162.
62. Neville K, Bromberg A, Bromberg R, Bonks S, Hanna Ba, Rom WN. *The third epidemic multidrugs resistant tuberculosis.* Chest 1994;105:45-48.
63. Farmer P. *The major infectious diseases in the world—to treat or not to treat?* N Engl J Med 2001;345:208-210.
64. Ritacco V, Di Leonardo M, Riniero A, Ambroggi M, Barreira L, Dambroi A, et al. *Nosocomial spread of human immunodeficiency virus related multidrugs-resistant tuberculosis in Buenos Aires.* J Infect Dis 1997;176:637-642.
65. *Core curriculum on tuberculosis. What de clinicians should know?* Department of Health and Human Service, Center for Disease Control and Prevention: Atlanta, Georgia. 4th ed. 2000.
66. O'Brien RJ, Vernon AA. *New tuberculosis drug development. How can we do better?* Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1705-1707.