

## Tuberculosis y SIDA en Cuba. Estudio de dos series de casos

ANDRÉS REYES CORCHO<sup>\*</sup>  
 VIRGINIA CAPÓ DE PAZ<sup>†</sup>  
 MANUEL DÍAZ JIDY<sup>†</sup>  
 JORGE PÉREZ ÁVILA<sup>†</sup>  
 YADIRA BOUZA JIMÉNEZ<sup>§</sup>

\* Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

† Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba.

§ Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

Trabajo recibido: 21-IX-2005; aceptado: 16-I-2006

### RESUMEN

16

**Objetivo:** Caracterizar dos grupos de enfermos con SIDA y tuberculosis (TB) diagnosticados antes y después de generalizada la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) en Cuba.

**Métodos:** Diseño descriptivo y correlacional en dos

**Palabras clave:** Diagnóstico, infección por VIH, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapéutica, tuberculosis.

**Key words:** Acquired immunodeficiency syndrome, diagnosis, HIV infection, therapy, tuberculosis.

series de casos en 149 enfermos con SIDA y TB: serie I, 72 casos (enero 1997-marzo 2001, antes de la TARVAE); serie II, 77 casos (mayo 2001-julio 2004, después de la TARVAE). Todos los casos fueron egresados del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" de La Habana, Cuba. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, microbiológicas e inmunológicas por revisión de expedientes clínicos.

**Resultados principales y conclusiones:** Predominó el sexo masculino en ambas series; la edad media varió de los 30 a los 33 años. El 58.3% y el 57.1% de los casos de ambas series clasificaba como enfermo SIDA en el momento de la TB, ésta fue la primera enfermedad indicadora del síndrome en el 64.9% de los casos en la serie II, 48.6% en el resto. En la serie II, el 54.5% de los enfermos tuvieron un recuento de LTCD4+ < 200 células, indicando mejor estado inmunológico respecto a la serie I (76.4%). El estado clínico de la TB fue semejante en ambos grupos; en la serie II, hubo mayor frecuencia de fiebre de origen desconocido (92.2%), diaforesis

### ABSTRACT

**Objective:** Analysis of groups of patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and tuberculosis (TB) diagnosed before and after the use of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in Cuba.

**Methods:** Chart analysis of 149 cases with AIDS and TB. Series I, 72 cases (January 1997-March 2001, before HAART). Series II, 77 cases (May 2001-June 2004, after HAART); all the patients were discharged from the "Instituto de Medicina Tropical 'Pedro Kouri' in Havana, Cuba.

**Results and conclusions:** There was a predominance of young (30-33ys) males in both series; 58.3% and 57.1% of cases classified as AIDS at the appearance of TB; TB was the first indicator of AIDS in 64.9% of cases in Series II; 54.5% of cases in Series II and 36.4% in Series I had < 200 CD4+ TL cells, probably related to better immunologic status. Clinical profile was similar; fever of unknown origin, nocturnal sweats, dyspnea and regional lymphadenopathies were more frequent in Series II. Amongst TB cases, pulmonary disease was more frequent (79.2% and 75.3%, respectively); 9 cases (11.7%) of Series II had disseminated TB. Diffuse basal and mediastinal shadows and negative chest X rays were more frequent; there was no correlation between the counts of CD4+ TL cells and the clinical and radiological forms of TB. Series II had a lower invadence of positive sputum smears

*nocturna (64.9%), disnea (14.3%) y linfadenopatías regionales (27.3%). La localización pulmonar fue la más frecuente en ambas series (79.2 y 75.35%); en 9 casos de la serie II se diagnosticó TB diseminada (11.7%). Las formas radiológicas más frecuentes fueron el infiltrado inflamatorio difuso de las bases, la mediastinal y la TB con radiografía negativa; en la serie II, hubo lesiones cavitarias (7.8%) y apicales (14.3%), pero menos afectación de las bases (18.2% vs 36.1%); no hubo correlación entre el recuento promedio de LTCD4+ y las formas clínicas y radiológicas de la TB. En la serie II resultó inferior la frecuencia de baciloscopias y cultivos de esputos positivos y superior la de Mantoux reactivos (32.9%) y exámenes anatomicohistológicos positivos (16.9%).*

*and positive cultures and a higher incidence of positive intradermal reaction to tuberculin and positive tissue diagnoses for TB.*

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas que con mayor frecuencia afecta a los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1-3</sup>. Ligada a la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la TB ha aumentado su frecuencia sin respetar países o fronteras, de tal forma que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia global y dirigió sus esfuerzos a controlar esta fatal epidemia<sup>3-5</sup>. A pesar de estos esfuerzos se calculan alrededor de 13 millones de personas coinfecadas, 9.5 millones en el África subsahariana y 2.3 en el sudeste asiático. Dramáticamente, en la última década del siglo pasado hubo 8 millones de casos de TB atribuibles al VIH con 2.900,000 muertes, estimándose 300,000 o más muertos por TB relacionadas con el SIDA cada año<sup>6,7</sup>.

Las evidencias actuales han probado la interrelación bidireccional entre estos patógenos, propiciando al menos dos sucesos: la TB como cofactor del VIH, facilitando el acelerado derrumbe inmunológico y la progresión a SIDA de los individuos coinfecados<sup>3,8,9</sup>; por su parte, el VIH es reconocido como el factor de riesgo más potente para la transformación de TB latente a TB clínica<sup>3,10,11</sup>.

El advenimiento de la terapia para el VIH, particularmente de los inhibidores de la proteasa viral a finales de 1995, piedra angular de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) se ha

asociado con una marcada reducción en la incidencia de la mayoría de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA, con el consiguiente impacto en la sobrevida de los enfermos<sup>1,12-15</sup>. Aunque la contribución de la terapia antirretroviral en la reducción del riesgo de TB no está totalmente aclarada, extensos estudios observacionales han sugerido un efecto protector de la terapia antirretroviral<sup>12,16</sup>; otro estudio señala los cambios en la presentación clínica de la TB en individuos con SIDA, luego de la introducción de la TARVAE<sup>17</sup>.

Cuba no ha estado exenta de la problemática de la TB asociada al SIDA, pero las dimensiones epidémicas son menores que en otros países en desarrollo, como resultado de un consolidado programa nacional de prevención y control, además de la baja prevalencia de la infección por el VIH en nuestro país (0.06%). La coexistencia de estas dolencias en Cuba ha sido motivo de tres publicaciones, básicamente acerca de las características clínicas de los enfermos<sup>18-20</sup>. Desde la generalización de la TARVAE en Cuba a mediados del año 2001 se han observado cambios importantes en la incidencia de las infecciones oportunistas dependientes del deterioro inmunológico de los enfermos, con clara repercusión en su calidad de vida<sup>21</sup>, pero desconocemos el comportamiento de la TB asociada al SIDA en esta nueva era.

**Objetivo.** Caracterizar dos series de pacientes con SIDA y TB antes y después de extendida la TARVAE en nuestro país, en cuanto a los aspectos clínicos, inmunológicos, radiológicos y microbiológicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y correlacional de dos series de casos con SIDA y TB diagnosticados antes de que se generalizara la TARVAE a toda la población SIDA del país, serie I (enero 1997-marzo 2001) y después de generalizada la terapia, serie II (mayo 2001-julio 2004). Fue un total de 149 enfermos, correspondiendo 72 a la primera y 77 a la segunda serie. Los 149 enfermos fueron la totalidad de los egresados con diagnóstico de TB asociada al SIDA del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) de La Habana, centro de referencia nacional para la atención de enfermos con SIDA.

El diagnóstico de TB se realizó mediante el examen directo del esputo con la tinción de Ziehl-Neelsen, el cultivo microbiológico del esputo en medio de Lowenstein-Jensen o el estudio histológico del material obtenido por biopsia aspirativa por aguja fina o necropsia. Se incluyó en las series a enfermos sin comprobación microbiológica si cumplían los criterios clínicos y radiológicos de la American Thoracic Society y del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Cuba para el diagnóstico del primer episodio de TB<sup>22,23</sup>. En los fallecidos se verificó en la necropsia mediante la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el tejido o el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen.

Se determinó el estado clínico de cada enfermo en relación con el SIDA previo al diagnóstico de la TB (seropositivo al VIH o enfermo SIDA), así como el estado inmunológico mediante el recuento de linfocitos T CD4+ (LTCD4+), realizado por citometría de flujo. Ambas variables se consideraron acorde con los criterios de 1993 del CDC utilizados a lo largo del estudio<sup>24</sup>. Además, se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el diagnóstico de TB, TB como primera enfermedad definitoria de SIDA, antecedentes de infecciones oportunistas mayores, TARVAE (sólo en la serie II), síntomas y signos de la enfermedad tuberculosa [ fiebre de origen desconocido (FOD) en el paciente SIDA según los criterios de Durack y Street]<sup>25</sup> y resultados de la baciloscopía, el cultivo del esputo, los estudios citohistopatológicos y la prueba de Mantoux positiva (induración de  $\geq 5$  mm de diámetro).

## Formas clínicas de la tuberculosis<sup>22,23,26</sup>

**TB pulmonar (TBp).** Toda lesión tuberculosa del parénquima pulmonar documentada por observación de BAAR y/o aislamiento de *M. tuberculosis* en el esputo y/o evidencia anatomo-histológica de infección tuberculosa en este órgano; o en su ausencia, criterios clínicos y radiológicos de TBp activa.

**TB extrapulmonar.** Cuando se observó BAAR o se aisló *M. tuberculosis* en una única localización distinta del pulmón (hígado, médula ósea o sangre) sin evidencia clínica o microbiológica de infección tuberculosa en otros órganos.

**TB diseminada.** Cuando la observación de BAAR o el aislamiento de *M. tuberculosis* se realizó en más de una localización no contigua, incluyendo o no el pulmón, o bien, únicamente en la médula ósea, hígado o sangre.

**TB miliar.** Cuando además de la observación de BAAR o del aislamiento de *M. tuberculosis*, existieron lesiones típicas del tamaño del mijo en el órgano afecto; generalmente, se trató de un diagnóstico anatomo-histológico de biopsia o necropsia.

**TBp y extrapulmonar.** Cuando existieron criterios de TBp más una localización contigua, estando descartada la enfermedad diseminada.

**Formas radiológicas de TB.** Cavitaria, infiltrado inflamatorio apical, mediastinal, infiltrado inflamatorio difuso de las bases, pleural, neumonía tuberculosa, miliar, fibrocáseosa bilateral, mixta y sin traducción radiológica<sup>27</sup>.

En la totalidad de los casos con TARVAE en la serie II, ésta se constituyó de dos inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos más un inhibidor no análogo o un inhibidor de la proteasa viral. Los datos primarios se tomaron de los expedientes clínicos archivados en el Departamento de Registros Médicos del IPK.

## Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico Epi Info (versión 6.04), se calculó la frecuencia de las variables cualitativas nominales, la media aritmética y la mediana de las numéricas. La significación de la diferencia entre las proporciones se estimó mediante la prueba no paramétrica de ji al cuadrado con la corrección de Yates. La prueba de Kruskal-Wallis

de análisis de la varianza fue utilizada para comparar las medias. El nivel de significación estadística fue de 0.05.

## RESULTADOS

Como se señala en la Tabla I, predominó el sexo masculino de manera significativa. En ambas series, la media de tiempo entre el diagnóstico de la infección por VIH y el diagnóstico de la TB estuvo alrededor de los 4.8 años. Más de la mitad de los enfermos de ambas series estaba definido como enfermos SIDA antes del diagnóstico de TB; sin embargo, en la serie II el porcentaje de casos que presentó a la TB como la primera condición clínica definitiva de SIDA fue superior respecto a la etapa anterior a la TARVAE ( $p < 0.05$ ). Asimismo, se refleja el estado inmunológico de los pacientes y la media del recuento de LTCD4+ fue superior en la serie II, pero la diferencia no fue significativa estadísticamente. Con mayor claridad, por estratos el recuento de LTCD4+, fue significativa la favorable situación inmunológica de los enfermos en la serie II, pues el 36.4% tuvo recuentos entre 200 y 499 células respecto al 16.7% en la serie previa a la TARVAE

( $p < 0.05$ ); por otra parte, el porcentaje de casos con marcada inmunodepresión (< de 200 células por  $\text{mm}^3$ ) se redujo en la serie II ( $p < 0.05$ ).

En la Tabla II, el 63.6% de los casos seropositivos de la serie II tenían un recuento de LTCD4+ entre 200 y 499 células, mientras que los enfermos SIDA, en su mayoría, tenían grados extremos de deterioro inmunológico (72.7%). En esta serie, 33 casos estaban con TARVAE antes de la TB (42.9%); sin embargo, en el 72.8% de los tratados el conteo de LTCD4+ era inferior a 200 células, mientras que entre los que no llevaban tratamiento antiviral esta medición resultó de 200 o más en 95%.

En la Tabla III se señalan las manifestaciones de TB. Destacaron: tos, expectoración, FOD, diaforesis nocturnas y pérdida de peso, como las más frecuentes. En ambas series hubo bajos porcentajes de hemoptisis, la mayor frecuencia de FOD, diaforesis nocturnas y disnea en los enfermos de la serie II ( $p < 0.05$ ). Predominaron los signos de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía, particularmente la última se observó más en los casos diagnosticados luego de extendida la TARVAE en Cuba ( $p < 0.05$ ).

**Tabla I.** Características clínicas e inmunológicas de los enfermos con TB asociada al SIDA. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004. La Habana, Cuba.

Variables	Serie I n = 72		Serie II n = 77		
	Número	%	Número	%	
Sexo					
Masculino	52	72.2*	63	81.8*	
Femenino	20	27.8	14	18.2	
Edad	Media	$30.83 \pm 8.063^\ddagger$	$33.91 \pm 9.558^\ddagger$		
Tiempo VIH/TB (años)		$4.82 \pm 2.993$	$4.84 \pm 3.994$		
Estado clínico	Seropositivo	30	41.7	33	42.9
previo a la TB	Enfermo SIDA	42	58.3*	44	57.1*
TB, primer indicador de SIDA		35	48.6§	50	64.9*§
Enfermedades indicadoras previas		37	51.4	27	35.1
Recuento medio de LTCD4+		$179.0 \pm 220.6^{  }$	$231.3 \pm 203.9^{  }$		
≥ 500 células	5	6.9*	7	9.1*	
200-499 células	12	16.7*§	28	36.4*§	
0-199 células	55	76.4*§	42	54.5*§	

\*  $p < 0.05$  para la diferencia de proporciones

†  $p < 0.05$  para la comparación de medias entre las series

§  $p < 0.05$  para la diferencia de proporciones entre las series

||  $p > 0.05$  para la comparación de medias entre las series

**Tabla II.** Situación clínica e inmunológica de los enfermos con TB asociada al SIDA con relación al TARVAE. Serie II (2001-2004). La Habana, Cuba.

Variable	Estado clínico antes de la TB*				TARVAE*			
	Seropositivo		Enfermo SIDA		Sí		No	
<b>Estratos del recuento de LTCD4 +</b>								
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
≥ 500 células	2	6.1	5	11.4	5	15.0	2	4.5
200-499 células	21	63.6	7	15.9	4	12.1	24	54.5
0-199 células	10	30.3	32	72.7	24	72.8	18	40.9
Total <sup>‡</sup>	33	42.9	44	57.1	33	42.9	44	57.1

\* p &lt; 0.001 para la diferencia entre proporciones

† % N = 7

**Tabla III.** Frecuencia de los síntomas y signos clínicos de TB asociada al SIDA. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004. La Habana, Cuba.

Síntomas y signos	Serie I n = 72		Serie II n = 77	
	Número	%	Número	%
Tos	60	83.3	60	77.9
Expectoración	53	73.6	51	66.2
Hemoptisis	7	9.7	3	3.9
Fiebre	7	9.7	0	0.0
Fiebre de origen desconocido	54	75.0*	71	92.2*
Diáforesis nocturnas	28	38.9*	50	64.9*
Pérdida de peso	51	70.8	52	67.5
Disnea	3	4.2*	11	14.3*
Linfadenopatías regionales	9	12.5*	21	27.3*
Hepatomegalia	21	29.2 <sup>‡</sup>	15	19.5 <sup>‡</sup>
Esplenomegalia	20	27.8*	8	10.4*

\* p &lt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

† p &gt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

Las infecciones oportunistas padecidas antes del diagnóstico de TB aparecen en la Tabla IV; la neumonía por *Pneumocystis carinii*, la neutrótoxoplasmosis y la candidiasis profunda fueron las mayores frecuencias de manera global y por series de casos. Encontramos, además, significativas reducciones en la neumonía por *P. carinii* y la neumonía recurrente ( $p < 0.05$ ), así como en la candidiasis profunda en los casos diagnosticados en la era pos TARVAE; de esta forma, la serie I acumuló el 63.1% (70 diagnósticos) de los diagnósticos de infecciones oportunistas mayores y la serie II, el resto (36.9%) ( $p < 0.05$ ).

Tabla V: predominó la localización pulmonar en ambas series. Fue distintivo el porcentaje de TB diseminada en la serie II (11.7%) en relación con la serie precedente (0%). No encontramos correlación entre las formas clínicas de TB y el recuento medio de LTCD4+ como indicador de la suficiencia inmunológica de los enfermos. Las manifestaciones radiológicas más frecuentes fueron: infiltrado inflamatorio difuso de las bases, afectación mediastinal, pleural y la radiografía normal. Las formas cavitaria y el infiltrado inflamatorio apical fueron diagnosticadas con mayor frecuencia en la serie II ( $p > 0.05$ ); como sucedió con las formas clínicas; tampo-

**Tabla IV.** Frecuencia de las infecciones oportunistas mayores padecidas antes de la TB. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004. La Habana. Cuba.

Infección oportunita	Serie I n = 72		Serie II n = 77		Total n = 149	
	Número	%	Número	%	Número	%
Pneumocistosis pulmonar	19	26.4*	8	10.4*	27	24.3
Toxoplasmosis cerebral	11	15.3	10	13.0	21	18.9
Candidiasis profunda	10	13.9‡	5	6.5‡	15	13.5
Neumonía recurrente	9	12.5*	2	2.6*	11	9.9
Cryptococosis diseminada	5	6.9	4	5.2	9	8.1
Cryptosporidiosis	4	5.6	2	2.6	6	5.4
Otras	12	16.6	10	13.0	22	19.8
Total	70	63.1*	41	36.9*	111	100.0

\* p &lt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

‡ p &gt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

**Tabla V.** Formas clínicas y radiológicas de la TB asociada al SIDA: correlación con el recuento medio de linfocitos TCD4+. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004. La Habana, Cuba.

	Serie I n = 72			Serie II n = 77			21
	Número	%	Media LTCD4+	Número	%	Media LTCD4+	
Formas clínicas							
Pulmonar	57	79.2	178*	58	75.3	242*	
Extrapulmonar	11	15.3	202*	9	11.7	236*	
Miliar	3	4.2	88*	0	0	—	
Pulmonar y extrapulmonar	1	1.4	237*	1	1.3	232*	
Diseminada	0	0	—	9	11.7‡	154*	
Formas radiológicas							
Cavitaria	2	2.8§	108*	6	7.8§	223*	
Infiltrado inflamatorio apical	5	6.9§	96*	11	14.3§	126*	
Mediastinal	11	15.3	113*	12	15.6	204*	
Infiltrado difuso de las bases	26	36.1‡	153*	14	18.2‡	292*	
Infiltrado intersticial difuso	3	4.2	317*	1	1.3	142*	
Pleural	8	11.1	126*	10	13.0	218*	
Mixta	5	6.9	394*	3	3.9	243*	
Sin traducción radiológica	12	16.1§	251*	20	26.0§	273*	

\* p &gt; 0.05 para la diferencia entre las medias por series

‡ p &lt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

§ p &gt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

co éstas estuvieron relacionadas con el recuento medio de LTCD4+.

La Tabla VI evidencia las diferencias en los índices de positividad de la baciloscopía entre las series, así como del cultivo. La comparación de las medias de LTCD4+ entre los casos positivos y negativos de estos exámenes resultó significativa en la serie II, siendo inferior el pro-

medio cuando la baciloscopía y el cultivo fueron positivos ( $p < 0.05$ ). La prueba de Mantoux fue reactiva en 13 (18.1%) pacientes en la serie I y en 25 (32.9%) ( $p < 0.05$ ) y se halló una marcada diferencia entre el recuento medio de LTCD4+ en los pacientes reactivos: 403/373 células por  $\text{mm}^3$  y los anérgicos: 109/156 células por  $\text{mm}^3$  en ambas series ( $p < 0.05$ ). Ame-

**Tabla VI.** Características microbiológicas y de reactividad a la tuberculina de los enfermos con TB asociada al SIDA. Dos series de casos 1997-2001, 2001-2004. La Habana. Cuba.

	Serie I n = 72			Serie II n = 77		
	Número	%	Media de LTCD4+ Exámenes microbiológicos	Número	%	Media de LTCD4+
Baciloscopías positivas	33	45.8*	157 <sup>t</sup>	22	28.6*	142 <sup>s</sup>
Baciloscopías negativas	39	54.2	197 <sup>t</sup>	55	71.4	267 <sup>s</sup>
• Cultivos positivos	45	62.4*	149 <sup>t</sup>	31	40.3*	161 <sup>s</sup>
• Cultivos negativos	27	37.5	228 <sup>t</sup>	46	59.7	279 <sup>s</sup>
Mantoux reactivos	13	18.1*	403 <sup>s</sup>	25	32.9*	373 <sup>s</sup>
Mantoux anérgicos	50	69.4	109 <sup>s</sup>	50	65.8	156 <sup>s</sup>
No realizadas	9	12.5	—	1	1.3	—
Exámenes anatomohistológicos positivos	6		8.3 <sup>II</sup>	13		16.9
Exámenes anatomohistológicos negativos	5		6.9	0		0
No realizados	61		84.7	64		83.1

\*p &lt; 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series

<sup>t</sup>p > 0.05 para la diferencia entre las medias por serie<sup>s</sup>p < 0.05 para la diferencia entre las medias por serie<sup>II</sup>p > 0.05 para la diferencia de proporciones entre las series• De *M. tuberculosis*

rita destacar que en la serie II, 13 (16.9%) enfermos tuvieron exámenes anatomohistológicos positivos de enfermedad tuberculosa, porcentaje superior a la serie I.

La comparación que se expone en la Tabla VII deja ver que no existieron diferencias significativas de las variables clínicas, radiológicas y microbiológicas en los enfermos de la serie II, con respecto a la tenencia de TARVAE antes del diagnóstico de TB; de cualquier forma, señalamos que los porcentajes de TBp (66.7%) y de reactividad (27.3%) a la tuberculina fueron inferiores en los individuos con TARVAE, contrariamente con lo ocurrido en los estudios citohistológicos (24.2%).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio comparó las características de dos series de enfermos con SIDA y TB conformadas en dos momentos diferentes en la historia de la epidemia del SIDA en Cuba, correspondientes al periodo anterior y posterior a la generalización de la TARVAE; en la serie I, sólo 9 enfermos tenían tratamiento antirretroviral, de forma no sistemática y sin criterios de TARVAE (12.5%); 33 enfermos en la serie II (42.9%) estaban con TARVAE antes del diagnóstico de la TB.

Predominaron los jóvenes del sexo masculino, al igual que en múltiples estudios nacionales e internacionales<sup>20,21,28-30</sup>. No encontramos explicación, en nuestro estudio, a la superioridad de la edad en la serie II y en qué medida esto pudo obedecer al efecto de la terapia en la calidad de vida de los enfermos.

En ambas series el tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB fue semejante, 4.8 años, lo que lo coloca alrededor del tiempo medio descrito clásicamente entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la aparición del SIDA; por tanto, pudiéramos considerar a la TB como una enfermedad precoz en estos pacientes. El estudio de van Asten demostró que el riesgo de TB varía con el tiempo de infección por el VIH y que el mayor riesgo es relativamente temprano, entre cuatro y seis años luego de la seroconversión<sup>31</sup>. También Girardi documentó la introducción de la TARVAE en dos series de casos, donde la TB se diagnosticó antes de los dos meses de diagnosticada la infección por el VIH en el 7 y 33% de ambas series, respectivamente, lo que es divergente de nuestro resultado<sup>17</sup>.

El diagnóstico de SIDA antes de la TB, ha sido valorado en múltiples investigaciones como indicador de deterioro clínico e inmunológico de los

**Tabla VII.** Características clínicas, radiológicas y microbiológicas de los enfermos con TB asociada al SIDA con relación a la TARVAE. Serie II (2001-2004). La Habana, Cuba.

Variables	Terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE)*			
	Número	Sí %	Número	No %
Tuberculosis pulmonar	22	66.7	36	81.8
Otras tuberculosis	11	33.3	8	18.8
Con traducción radiológica	25	75.7	32	72.7
Sin traducción radiológica	8	24.3	12	27.3
Baciloscopías positivas	9	27.3	13	29.5
Baciloscopías negativas	24	72.7	31	70.5
• Cultivos positivos	14	42.4	17	38.6
• Cultivos negativos	19	27.3	27	61.4
Mantoux reactivos	9	27.3	17	38.6
Mantoux anérgicos	24	72.7	26	59.1
No realizadas	0	0.0	1	2.3
E. citohistológicos positivos	8	24.2	5	11.4
No realizados	25	75.8	39	88.6

\* p > 0.05 para la diferencia entre proposiciones con respecto a las categorías de la variable TARVAE

• De *M. tuberculosis*

enfermos. Este estudio mostró semejante porcentaje para esta observación en las dos series superior al 57%. En la literatura consultada los resultados son muy variables: Girardi reportó SIDA clínico en el 16.4% de los casos antes de la TB<sup>29</sup>, frecuencias discretamente superiores encontraron Dean (21%)<sup>2</sup> y Canuelo-Quintero (23%)<sup>32</sup>. Hung, en Taiwán, estudió 125 enfermos con SIDA y TB, el 100% estaba definido como SIDA antes del diagnóstico de la misma<sup>15</sup>. Muy relacionado con lo anterior fue una significativa diferencia entre nuestras series con respecto a padecer TB como primera enfermedad indicadora de SIDA, documentándose esta condición en el 64.9% de los pacientes de la serie II, respecto a 48.6% en la serie anterior a la TARVAE. También Girardi obtuvo resultados semejantes cuando estudió dos grupos de casos en Roma, Italia, con un diseño similar al nuestro: 58 y 78% para ambos grupos, respectivamente<sup>17</sup>. La observación, aunque no la podemos atribuir a la TARVAE, sí pudiera indicar que los enfermos diagnosticados en la etapa posterior a su generalización presentaban condiciones clínicas más favorables que el resto.

La suficiencia inmunológica de los casos fue evaluada mediante el recuento de LTCD4+ y, aunque la media de este parámetro no fue sig-

nificativamente superior en la serie II, cuando agrupamos los enfermos según estratos del recuento de LTCD4+ hubo significativa reducción del porcentaje de casos con inmunodepresión avanzada (menos de 200 células por mm<sup>3</sup>) en esta serie. Este resultado domina los escenarios de los países que han tenido acceso a la terapia antirretroviral, entre los cuales se encuentra Cuba y coincide con lo reportado por varias investigaciones<sup>2,15,17,29</sup>. Con paralelismo a la situación inmunológica de los casos en la serie II, observamos una dramática reducción en la frecuencia de las principales infecciones oportunistas, de modo que esta serie sólo agrupó el 36.9% del total de las infecciones diagnósticas; la literatura revisada concuerda con nuestros resultados<sup>21,33-35</sup>. A pesar de que en las series estudiadas el porcentaje de enfermos con SIDA y el tiempo entre el diagnóstico de la infección por el VIH y la TB fueron semejantes, pudiendo indicar una proporcional evolución temporal de la infección y sus devastadoras consecuencias, los resultados indicaron mejor suficiencia de la inmunidad celular en la serie II, probablemente relacionado con el diagnóstico temprano de los casos más que con efecto de la TARVAE, pues fue evidente que el mayor porcentaje de los casos no definidos como SIDA en

el momento de la TB tuvo 200 LTCD4+ o más en ausencia de terapia. Las anteriores observaciones las exponemos considerando las conocidas limitaciones del recuento de LTCD4+ como indicador de suficiencia de la inmunidad celular, sobre todo si se realiza en presencia de una enfermedad como la TB, alistada entre las causas de depresión selectiva de este grupo celular<sup>8</sup>.

Los síntomas y signos clínicos de la TB se hacen menos específicos en el contexto del SIDA, como resultado de la marcada inmunodepresión; no obstante, en Cuba, un estudio demostró que los síntomas tradicionales de la TB en el individuo inmunocompetente son excelentes predictores de enfermedad en el enfermo con SIDA<sup>28</sup>.

En ambas series se destacaron, por su frecuencia, los síntomas clásicos de la enfermedad, llamando la atención la frecuencia de la FOD, diaforesis nocturnas y disnea, superiores en la serie II, lo que pudo estar relacionado con la reconstitución inmunológica de los enfermos y su asociación con formas exuberantes de la TB en pacientes tratados con antirretrovirales<sup>34-36</sup>; particularmente, la disnea que no se registra como un síntoma frecuente en los enfermos con TB y SIDA pues es más representativo de la neumonía por *P. carinii*<sup>30</sup>, la encontramos en el 14.3% de los enfermos de la serie II. De modo similar y, probablemente, en relación con la reconstitución inmunológica, la frecuencia de la linfadenopatía fue significativamente superior en los casos diagnosticados luego de la introducción de la TARVAE, hallazgo similar al de Hung, quien destacó la elevada frecuencia de la linfadenitis tuberculosa como localización extrapulmonar de la TB en el periodo de la terapia antirretroviral<sup>15</sup>.

Con la emergencia de la pandemia del SIDA se ha incrementado dramáticamente la frecuencia de la TB extrapulmonar<sup>7,14</sup>, varios estudios señalan su asociación con el grado de compromiso de la inmunidad<sup>37,38</sup>. En ambas series estudiadas predominó la localización pulmonar de forma similar con estudios previos en nuestro país<sup>18-20</sup>, por lo que según nuestros resultados, el SIDA, en Cuba, no ha sobredimensionado la aparición de formas extrapulmonares de la enfermedad. La observación de nueve casos con formas diseminadas en la serie II pudiera ser una situación que amerite estudios posteriores, pues aún no queda

claro en este trabajo. Tampoco se encontró correlación entre el recuento promedio de LTCD4+ y las formas clínicas de la enfermedad, observación que diverge de lo señalado por múltiples investigadores internacionales, quienes además encuentran elevados porcentajes de localizaciones extrapulmonares, así como de coexistencia de TBp y extrapulmonar: Dean, 49.5% de TB extrapulmonar y de éste el 73% como enfermedad diseminada<sup>2</sup>; Lee, 50% de TBp y extrapulmonar<sup>36</sup>; Leonard, 15% de TB extrapulmonar y 25% de ambas localizaciones<sup>1</sup>.

Desde los inicios de la década de los noventa del pasado siglo, existen reportes de la atipicidad radiológica de la TB en individuos con SIDA, caracterizada por menor consolidación, menor afectación apical y mayor frecuencia de los infiltrados miliar y basal, así como de la localización mediastinal y pleural en proporcional relación con el estado inmunológico del enfermo<sup>39,40</sup>. Las observaciones de este trabajo concuerdan con otras previas en Cuba y otros sitios<sup>18-20,31,41</sup>; sin embargo, difieren en cuanto a que no hay relación con el recuento promedio de LTCD4+. En la serie II, la frecuencia de la forma cavitaria y de la localización apical, ambas formas radiológicas típicas de la TB en el individuo inmunocompetente, fue superior a la serie I, pudiendo guardar relación con la situación inmunológica antes de la TB y en cierta medida con los efectos de la terapia antirretroviral. Girardi evidenció patrones radiológicos típicos en el 45% de los casos con TB y SIDA, diagnosticados luego de implementada la TARVAE en Italia con respecto al 25% en la etapa previa a la terapia<sup>17</sup>. Leonard, en Atlanta, Estados Unidos, estudió tres cohortes de enfermos con SIDA y TB conformadas en tres momentos diferentes, y aunque las formas radiológicas fueron similares a las nuestras, no encontró cambios importantes luego de la introducción de la terapia para el SIDA<sup>1</sup>. La afectación cavitaria, a pesar de su escasa documentación en la TB asociada al SIDA, ayuda a distinguir a la TB de otras afecciones pulmonares infecciosas en estos enfermos<sup>28,30,31</sup>.

Las características microbiológicas fueron diferentes entre las series, básicamente dependientes de la reducción en los índices de positividad de la baciloscopía y el cultivo del espumo en la etapa posterior a la TARVAE en Cuba, además,

existe una contradictoria correlación con el estado inmunológico de los enfermos de esta serie, pues la media de LTCD4+ fue superior entre los casos con estos exámenes negativos. En el contexto de nuestra investigación no encontramos una explicación para este hallazgo, que en algunos aspectos diverge de lo planteado en la literatura consultada<sup>7,42-44</sup>. La naturaleza paucibacilar de la TB en el enfermo de SIDA ha tenido una demostrada repercusión en las elevadas tasas de baciloscopías y cultivos de esputo negativos<sup>45</sup>, y aun en los países en los que se ha introducido la terapia para el SIDA, la TB sin comprobación microbiológica es una amenaza aunada a la inmunodepresión de los enfermos<sup>42,45</sup>. En la serie II, esta reducción pudo depender del incremento de los diagnósticos realizados por estudios histopatológicos y citológicos con y sin cultivos de las linfadenopatías, que como signo clínico de la TB también se incrementó respecto al periodo precedente.

La sensibilidad de la intradermorreacción a la tuberculina disminuye en fuerte asociación con la depresión de la inmunidad mediada por células, de tal forma que sólo entre el 30 y el 50% de los individuos coinfecados por VIH/*M. tuberculosis* tienen un resultado positivo<sup>3,45,46</sup>. En nuestro estudio, fue significativamente superior el porcentaje de pruebas de Mantoux reactivas en la serie II (32.9%) y en ambos grupos de enfermos, la anergia a la tuberculina estuvo relacionada con bajos recuentos de LTCD4+. Resultados similares encontramos en los estudios de Janis de Baltimore<sup>46</sup> y Lado Lado de España<sup>38</sup>. Un estudio de 600 individuos tempranamente infectados por el VIH, demostró anergia en el 80.5%, asociada con recuentos de LTCD4+ menores de 200 células por mm<sup>3</sup><sup>,47</sup>. Aunque por la metodología utilizada en nuestra investigación no podemos aseverar esta conclusión, es probable que el aumento de la frecuencia de reactividad a la tuberculina en la serie II se encuentre condicionado por una mayor suficiencia inmunológica de los enfermos.

El hecho de no existir diferencias significativas en las características clínicas, radiológicas y microbiológicas de los casos en la serie II, con respecto a la tenencia previa de TARVAE y considerando que un grupo no despreciable de individuos tenía un recuento de LTCD4+ de 200

células o más en ausencia de terapia, permite enjuiciar cierta recuperación inmunológica de los enfermos probablemente atribuibles a la TARVAE, que hizo posible en estos casos un comportamiento similar a aquellos sin terapia.

## CONCLUSIONES

Mostramos las características de dos series de casos con SIDA y TB diagnosticadas antes y después de generalizada la TARVAE en Cuba. Las principales diferencias se relacionaron con un mejor estado de la inmunidad celular de los enfermos, una reducción de la frecuencia de infecciones oportunistas mayores antes de padecer TB y un aumento del número de casos con reactividad a la tuberculina en la serie II. También se observaron cambios en las características radiológicas que pudieran indicar mejor suficiencia inmunológica de los enfermos de la serie pos TARVAE, en la cual fue también distintivo la reducción de los índices de positividad de la baciloscopía y el cultivo del esputo. Aunque no fue un propósito de la investigación determinar la repercusión de la TARVAE en las diferencias entre las series, es probable que estas observaciones obedezcan al efecto de la misma sobre la competencia inmunológica de los enfermos; futuros estudios podrán agregar consistencia a tal afirmación.

25

## REFERENCIAS

- Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, et al. *Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000*. Clin Infect Dis 2002;34:1002-1007.
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. *Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy*. AIDS 2002; 16:75-83.
- Reyes CA, Bouza JY. *La tuberculosis en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Panorámica desde la actual evidencia*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2003;16:108-115.
- Melzer M, Warley A, Milburn H, et al. *Tuberculosis and HIV seroprevalence in Lambeth, Southwark and Lewisham, an area of South London*. Respir Med 2003;97:167-172.
- Singh A, Bairy I, Shivananda PG. *Spectrum of opportunistic infections in AIDS cases*. Indian J Med Sci 2003;57:16-21.

6. Currie CS, Williams BG, Cheng RC, Dye C. *Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure?* AIDS 2003;17:2501-2508.
7. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. *Tuberculosis.* Lancet 2003;362:887-899.
8. 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;13:1151-1158.
9. Mañas E, Pulido F, Pena JM, et al. *Impact of tuberculosis on the course of HIV-infected patients with a high initial CD4 lymphocyte count.* Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:451-457.
10. Collins KR, Quiñones-Mateu ME, Toossi Z, Arts EJ. *Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression.* AIDS Rev 2002;4:165-176.
11. Perlman DC, El-Helou P, Salomon N. *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.* Semin Respir Infect 1999;14:344-352.
12. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. *Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy.* Clin Infect Dis 2002;34:543-546.
13. Carvalho AC, Nunes ZB, Martins M, et al. *Clinical presentation and survival of smear-positive pulmonary tuberculosis patients of a university general hospital in a developing country.* Mem Inst Oswaldo Cruz 2002;97:1225-1230.
14. Garcia de Olalla P, Martinez-Gonzalez MA, Cayla JA, et al. *Influence of highly active anti-retroviral therapy (HAART) on the natural history of extra-pulmonary tuberculosis in HIV patients.* Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1051-1057.
15. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. *Improved outcomes of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly activated antiretroviral therapy.* AIDS 2003;17:2615-2622.
16. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, DeCock Km. *HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:1026-1031.
17. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. *Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy.* J Acquir Immune Defic Syndr 2001;26:326-331.
18. Torres R, Fiol J, Carreras L, et al. *La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la tuberculosis en Cuba.* Bol Oficina Sanit Panam 1995;119:66-73.
19. Diaz JM, Gonzalez NI, Saladrigas SC, Perez AJ, Millan MJC, Valdivia ÁJA. *Coinfección HIV/TB en Cuba.* Rev Cubana Med Trop 1996;48:214-217.
20. Reyes CA, Diaz JM, Perez RA. *Tuberculosis y SIDA: algunos aspectos clínicos y epidemiológicos en 72 enfermos cubanos.* Rev Cubana Med Trop 2004;56:35-41.
21. Bouza JY. *Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica de enfermos SIDA tratados con terapia antirretroviral altamente activa. Estudio en dos provincias cubanas* (tesis en Medicina Interna). Cuba, Cienfuegos: Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima"; 2003.
22. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr, Pape JW. *Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomized trial.* Lancet 2000;356:1470-1474.
23. Dotres MC, Pérez GR, Santín PM, Marrero FA, editores. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.* La Habana: Ciencias Médicas; 1999.p.15,72-73.
24. Center for Disease Control. *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.* MMWR Recomm Rep 1992;41(RR-17):1-19.
25. Durack DT, Street AC. *Fever of unknown origin re-examined and redefined.* In: Remington JS, Swartz MN, editors. *Current clinical topics in infections disease.* Boston: Blackwell;1991;VIII. p. 35-51.
26. Canueto QJ, Bascuñana QA, Vergara de Campos A, et al. *Características clínicas y evolutivas de la tuberculosis extrapulmonar/disenminada en los pacientes con SIDA. Estudio de 103 casos diagnosticados en la provincia de Cádiz.* Rev Clin Esp 1994;194:87-97.
27. Sauret VJ. *Tuberculosis.* En: Rodés TJ, Guardia MJ, editores. *Medicina Interna.* Barcelona: Masson; 1997.p.1141-1152.
28. Reyes CA, Diaz JM, Pérez RA, Bouza JY, Bouza JY. *Factores asociados con la presencia de tuberculosis en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida en Cuba.* Rev Panam Salud Pública 2004;15:341-347.
29. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. *Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection.* AIDS 2000;14:1985-1991.
30. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. *Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients.* AIDS 1998;12:885-893.
31. Van Asten L, Langendam M, Zangerle R, et al. *Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug-users with known date of HIV seroconversion.* AIDS 2003;17:1201-1208.
32. Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herreiro-Romero M, et al. *Epidemiological, clinical, and prognostic differences between the diseases caused by Mycobacterium kansasii and Mycobacterium tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a multicenter study.* Clin Infect Dis 2003;37:584-590.
33. Badri M, Wilson D, Wood R. *Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study.* Lancet 2002; 359: 2059-2064.
34. Nobre V, Braga E, Rayes A, et al. *Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an University Hospital of the Southeast of Brazil.* Rev Inst Med Trop São Paulo 2003;45:69-74.
35. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S,

- Bowonwatanuwong C. *Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis.* AIDS 2003;17:2129-2130.
36. Lee MP, Chan JW, Ng KK, Li PC. *Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients.* Respirology 2000;5:423-426.
37. Kunitomo DY, Chui L, Nobert E, Houston S. *Immune mediated 'HAART' attack during treatment for tuberculosis. Highly active antiretroviral therapy.* Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:944-947.
38. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barron A. *Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection.* Scand J Infect Dis 1999; 31:387-391.
39. Navarro V, Guix J, Juan G, et al. *Tuberculosis pulmonar con radiografía de tórax normal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.* Enferm Infect Microbiol Clin 1991;9:26-29.
40. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. *Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfecte with HIV.* Br J Radiol 1999; 72:339-344.
41. Burman WJ, Jones BE. *Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis.* Semin Respir Infect 2003;18:263-271.
42. Colebunders R, Bastian I. *A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:97-107.
43. Breton G, Service YB, Kassa-Kelembho E, Mbolidi CD, Minssart P. *Tuberculosis and HIV in Bangui, Central African Republic: strong prevalence and management difficulties.* Med Trop (Mars) 2002;62:623-626.
44. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. *Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence.* Lancet Infect Dis 2003;3:288-296.
45. Liberato IR, de Albuquerque Mde F, Campelo AR, de Melo HR. *Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in Northeastern region of Brazil.* Rev Soc Bras Med Trop 2004;37:46-50.
46. Janis EM, Allen DW, Glesby MJ, et al. *Tuberculin skin test reactivity, anergy, and HIV infection in hospitalized patients.* Am J Med 1996;100:186-192.
47. Hiransuthikul N, Hanvanich M, Dore GJ, et al. *Factors associated with tuberculosis skin test reactivity among HIV-infected people in Bangkok.* Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34:804-809.

**Correspondencia:**

Dr. Andrés Reyes Corcho.  
Servicio de Infectología. Hospital  
Universitario "Dr. Gustavo  
Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.  
Dirección particular: Calle Lombart  
Núm. 9, entre Vila y Cienfuegos,  
Cumanayagua, Cienfuegos, Cuba.  
57600. Teléfono: 0432- 43-3542.  
Correo electrónico:  
anitasrb2000@yahoo.es;  
andresrc@cmv.cfg.sld.cu

